

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Иване Продић, мастер биохемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета одржаној 10. октобра 2019. године, изабрани смо као чланови Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње **Иване Продић**, мастер биохемичара, истраживача сарадника Иновационог центра Хемијског факултета у Београду, под називом:

„Дигестомика алергена кикирикија и карактеризација фрагмената отпорних на протеолизу“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је, на својој седници одржаној дана 30.06.2016. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (број одлуке: 02-07 61206-3024/2-16 МС).

Комисија је докторску дисертацију прегледала и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Иване Продић написана је на укупно 164 стране А4 формата (фонт Times New Roman величине 12 pt, са проредом 1,5). Подељена је на поглавља: 1. Увод (4 стране), 2. Општи део (18 страна), 3. Циљеве (3 стране), 4. Материјал и методе (19 страна), 5. Резултате (45 страна), 6. Дискусију (9 страна), 7. Закључке (2 стране), 8. Прилог (31 страна) и 9. Литературу (11 страна). Садржи 27 слика, и 5 табела у главном тексту, и 4 табеле и једну слику у Прилогу. Поред наведеног, дисертација на једној страни садржи податке о менторима и члановима Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације, Извод на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (3 стране), Листу скраћеница (2 стране), Захвалницу (1 страна). У Прилозима су још и Биографија кандидата, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

У **Уводу** је описан предмет истраживања и укратко је дат преглед проблематике у свету којом се ова дисертација бави. Поменут је значај кикирикија као извора хране, али и као једног од најопаснијих алергених извора. Дат је кратак осврт на утицај његове термичке обраде на ослобађање његових протеина из матрикса хране. Потом су представљени резултати истраживања отпорности алергена кикирикија према пепсинској дигестији у *in vitro* есејима, који симулирају физиолошке услове гастричног варења човека. Такође у Уводу се поентира сврха овог истраживачког подухвата, а то је стриктна и транспарентна примена хармонизованог INFOGEST протокола, који имитира физиолошке *in vitro* услове орално-гастричне и орално-гастроинтестиналне дигестије, у процени отпорности алергена сировог и термички обрађеног кикирикија на поменуте физиолошки релевантне услове дигестије, уз присуство целокупног матрикса хране.

У **Општем делу** је дат преглед о стопи алергије у свету, као и о механизму одвијања алергијских реакција. Потом су описани гастроинтестинални тракт и његов имуни систем, са акцентом на алергије на храну, и алергеним протеинским групама кикирикија. Дат је преглед тренутног стања у науци у погледу ефеката термичке обраде хране на њену алергеност. Детаљно су описана и досадашња сазнања о испитивањима *in vitro* дигестибилности, рађеним на пречишћеним протеинима и на екстрактима кикирикија. Такође, приказан је хармонизовани INFOGEST протокол и његова примена на различиту храну, где је дат и осврт на једину студију других аутора, која је истовремено кад и ова студија, анализирала отпорност алергена сировог кикирикија према поменутом протоколу, али без проучавања саме гастричне фазе дигестије. Објашњене су нове омикс технологије, које су се користиле у овој докторској дисертацији (фудомика, дигестомика, алергеномика), како би се свеобухватно и релевантно окарактерисали производи дигестије кикирикија обе фазе.

У поглављу **Циљеви** су јасно дефинисана три циља на основу којег је постављено и описано 11 задатака које је било потребно извршити како би се циљеви студије постигли.

У оквиру **Материјала и метода** наведен је детаљан опис експерименталних метода и процедура, као и реагенаса који су коришћени у овој дисертацији. Наведени су извори материјала, хемикалија и коришћене опреме. Јасно и прегледно су написани подаци о процедури *in vitro* физиолошке дигестије рађене према хармонизованом INFOGEST протоколу. Детаљно су дати подаци о тестовима и методама коришћеним за структурну и функционалну карактеризацију добијених протеина, алергена и њихових малих и великих пептида, укључујући протеомику и имунохемијске методе.

Поглавље **Резултати** представљају обимну студију рађену на симулираној физиолошкој дигестији сировог и термички обрађеног (куваног и печеног) зрна кикирикија, са циљем да се окарактеришу настали производи у условима *in vitro* дигестије INFOGEST протокола. У првом делу истраживања, пратио се утицај термичке обраде кикирикија на ослобађање и орално-гастричну и орално-гастроинтестиналну дигестибилност протеина кикирикија,

путем мерења концентрације протеина различitim методама и електрофоретским техникама. Показано је снижено ослобађање (екстракција) протеина у термички обрађеном кикирикију током орално-гастричне фазе, и ефекат супротан томе у орално-гастроинтестиналној фази, при чему се код печеног кикирикија уочава највиши ниво ослобађања протеина. Упркос повећаној екстракцији опаженој у куваном, а посебно у печеном кикирикију након орално-гастроинтестиналне фазе, уочена је смањена, тј., отежана дигестија протеина и алергена термички обрађених кикирикија, посебно код печеног кикирикија. Поређене су две методе уклањања липида: преципитација протеина са Трихлор сирћетном киселином (ТХС) у ацетону, а друга метода је била екстракција липида са н-хексаном, са циљем да се омогући адекватна анализа протеина и пептида добијених након екстракције/дигестије, сировог, куваног и печеног зрна кикирикија. Уклањање липида таложењем протеина ТХС у ацетону је метода која је одабрана за даљи рад. Такође унапређене су и постојеће методе изоелектричног фокусирања како би се анализирали целовити узорци без потребе одмашћивања и тиме спречио неједнак губитак протеома или његових делова који би водили различitim протеинским профилима и тиме угрозили релевантност добијених резултата протеома и дигестома кикирикија. У даљем истраживању, пажња је била усмерена на протеине сировог кикирикија, како би се идентификовали фрагменти отпорни на орално-гастричну дигестију, након чега су структурно окарактерисани, а потом је испитана IgE реактивност великих и малих пептида отпорних на протеолизу. Резултати указују да су Ara h 1 и базна субјединица Ara h 3 само делимично протеолизоване. Гастрична дигестија целог зрна кикирикија ствара IgE реактивне пептиде великих и малих молекулских маса, укључујући и интактне Ara h 2 и Ara h 6 алергене. Мали пептиди отпорни на протеолизу (МПОП) који припадају Ara h 1, Ara h 2 и Ara h 3 су се са својом секвенцом преклопили са секвенцама већ познатих линеарних IgE епитопа алергена кикирикија, где су се МПОП из Ara h 2 показали као најпотентији носиоци IgE везујућег капацитета. Показано је да пептиди мањи од 3 kDa, а потичу од Ara h 2, могу да изазову умрежавање IgE/FcεRI комплекса.

У оквиру **Дискусије** су детаљно продискутовани резултати са освртом на претходна и тренутна научна достигнућа у области која се бави истраживањима дигестибилности протеина кикирикија. Теза открива слојевитости и испреплетености неколико различитих феномена који се одвијају истовремено током дигестије попут ослобађања протеина, и дигестије тих истих протеина, додатно усложњавајући проблематику увођењем ефекта термичке обраде кикирикија. Смањење ефикасности симулираног варења танког црева у случају термички обрађених узорака кикирикија, говори у прилог других студија које су детектовале увећан IgE везујући потенцијал печеног кикирикија. Дискутоване су мањкавости и предности студија које су се бавиле садржајем и структуром протеина куваног кикирикија, као и количином протеина која је при кувању као термичкој обради кикирикија ослобођена у води у којој се он кувао. Поентирано је са дискусијом на тему добијених резултата сировог кикирикија, у смислу поређења са другим сличним

студијама, и освртом на важност малих пептида добијених након орално-гастричне дигестије.

На основу детаљно проучених резултата, у поглављу **Закључци** су педантно наведени закључци којим је уједно и сажет значај ове дисертације.

У делу **Литература** (183 цитата) обухваћене су публикације релевантне за област истраживања и покривени су сви делови дисертације, као и 3 публикације из којих је произишла теза.

Б. Кратак приказ резултата

У првој фази студије приказани су резултати утицаја термичких третмана кикирикија на ослобађање и дигестибилност његових протеина. Свеобухватна ефикасност орално-гастричне дигестије, процењена ВСА тестом (*engl.* Vicinichonic acid- бицинхонинска киселина) и дензитометријом се креће између 30-55% за сирови и кувани кикирики, а за печени између 40-50%, у зависности од приступа приликом процене концентрације. Начета је проблематика попут објашњења зашто термички третмани доводе до смањења растворљивости протеина и отежавају излазак протеина из матрикса у киселој средини, каква се налази у симулираној гастричној течности. У орално-гастроинтестиналну фази дигестије су се највише екстраховали протеини печеног, потом куваног, а најмање протеини сировог кикирикија, док је дигестија, била отежана у термички третираним узорцима кикирикија, а посебно печеном. У неодмашћеним контролним узорцима орално-гастричне дигестије печеног кикирикија, на полиакриламидној електрофорези су уочени олигомери чија је молекулска маса већа од 100 kDa. Према резултатима, присутност ових олигомера се смањивала након одмашћивања. Ови олигомери су подложни хидролизи пепсином, обзиром да траке од 100 kDa нестају из дигестованих узорака у свим препаратима, начинима одмашћивања и електрофоретским условима. Приступ уклањања липида таложењем протеина са ТХС/ацетон методом, показала се као боља метода уклањања липида у односу на н-хексан методу, јер се добијају репродуктивни протеински профили слични онима у неодмашћеним електрофоретским профилима кикирикија, и са већим приносом протеина. Протеинска трака око 65 kDa, која одговара Aга h 1, је видљива у контролним узорцима орално-гастричне дигестије сировог, куваног и печеног кикирикија, како у редукујућим тако и у нередукујућим електрофоретским условима, указујући да је Aга h 1 протеин највише погођен третманом печења. У контролним условима орално-гастричне/орално-гастроинтестиналне дигестије, врло лако се идентификује кисела субјединица Aга h 3 у свим препаратима кикирикија, обзиром да су представљени као бројне траке у региону између 25-45 kDa, Трака од 35 kDa се издваја указујући да термичко процесовање утиче на пепсинску резистенцију киселе субјединице Aга h 3, обзиром да је трака од 35 kDa видљива у дигесту сировог кикирикија, али не и у дигесту куваног. Aга h 2 се примећује на полиакриламидном гелу као дублет од 17-19 kDa. Међутим, смањена присутност Aга h 2 је примећена у куваном кикирики препарату, што

се може објаснити његовим изласком из матрикса у току кувања, што је и приказано у овој тези.

Резултати добијени након орално-гастричне дигестије су показали да: Ara h 1 и кисела субјединица Ara h 3 су најподложнији пепсинској протеолизи. Показано је присуство интактних Ara h 2 и Ara h 6 алергена, укључујући и малу количину присутних интактних Ara h 1 и Ara h 3 у гастричном дигесту сировог кикирикија. У гастричном дигесту показани су велики пептиди отпорни на протеолизу, Ara h 1 и Ara h 3, као и смеша малих пептида који углавном воде пореклом од Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, а у мањој мери и од других алергена кикирикија Ara h 8, Ara h 9, Ara h 11 и Ara h 13. Пепсинска протеолиза минимално утиче на редукцију IgE везујућег потенцијала протеина кикирикија који су екстраховани у току дигестије. Показано је да након пепсинске дигестије, IgE реактивност 2S albumina бива комплетно очувана, због присуства интактних протеина. Очуван је и IgE потентни епитоп међу малим пептидима отпорним на протеолизу. Ови резултати се слажу са резултатима приказаним на 2Д имуноблотовима. Такође су испитане IgE реактивне способности малих пептида (<10 kDa) добијених из орално-гастричне фазе дигестије, опет указујући да су 2S albumini знатно потентнији него мали пептиди који потичу од Ara h 1 и Ara h 3. Пронађена су два фрагмента (ANLRPCEQHLMQK и CMCEALQQIMENQSDR) идентична пептидима који су идентификовани у хуманом млеку. Резултати ове студије указују да, након орално-гастричне дигестије целог зрна кикирикија, преживљавају фрагменти великих молекулских маса резистентних на протеолизу, и припадају протеинима Ara h 1, 2, 3 и 6, и имају углавном задржано структурно језгро. Такође, мора се имати на уму и да се конформациони епитопи алергена кикирикија (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 и Ara h 6) задржавају.

В. Упоредна анализа резултата кандидаткиње са резултатима из литературе

Отпорност на дигестију, дејством дигестивних протеаза, представља важну особину протеина са алергеним својствима. У већини студија, *in vitro* тестови дигестибилности алергена хране су рађени на пречишћеним алергенима, или екстрактима алергена, не узимајући у обзир ефекат матрикса хране на њихово ослобађање у околни раствор, а самим тим и њихову доступност ензимима варења. Schmitt и сарадници су истраживали структурну стабилност и IgE везујућа места протеина термички третираног кикирикија (кувани, пржени и печени), и пронашли да се њихово ослобађање из матрикса (екстракција) смањила након термичког третмана [1]. Указали су да се овај тренд повећава са временом излагања кикирикија температури, што се највероватније дешава због агрегације протеина [1]. Студије сличне овој имале су пре свега за циљ да са аспекта индустрије хране, проуче разне утице при обради кикирикија, на ефикасност екстракције његових протеина и алергена. Студија Thomas са сарадницима је једна од бројних студија које су поредиле дигестибилност пречишћених алергена и протеина без ових својстава [2], а на основу протокола који је дао Astwood и његови сарадници (1996) [3]. Неколико студија [4] су истраживале производе дигестије екстраката кикирикија, али не и дигестију

целог зрна кикирикија, што је иначе главни фокус ове студије: испитивање отпорности алергена целог зрна кикирикија на дигестију дејством дигестивних протеаза. Студије које су се бавиле истраживањима у области пепсинске дигестибилности алергена кикирикија су, уз варирајуће експерименталне услове, показале да су Ara h 2 и Ara h 6 алергени који су најотпорнији на пепсинско деловање у поређењу са Ara h 1 и Ara h 3 [4]. Не постоји интернационално прихваћени консензус протокол по коме се ради *in vitro* гастроинтестинална дигестија пречишћених протеина, али је недавно развијен COST INFOGEST протокол који се примењује за варење комплетне хране [5]. Хармонизовани статички метод дигестије, INFOGEST протокол, примењиван у оквиру ове дисертације, заснован је на опонашању физиолошких услова дигестије код човека. Једна од главних сврха овог протокола, је да осигура истраживање заштитних или потпомажућих механизма, којим матрикс хране утиче на дигестибилност протеина хране. Само пар студија су се бавиле дигестијом протеина кикирикија у њиховом природном, реалном матриксу. Студија коју је радио DiStasio са својим сарадницима [6] истраживала је дигестибилност протеина из целог зрна кикирикија *in vitro* орално-гастроинтестиналном дигестијом уз пратећи корак дигестије мембранским протеазама трепљастог епитела танког црева, али истраживање није показало који су то протеолитички производи настали након гастричне фазе. Стога су потенцијални имунореактивни протеини/пептиди, којима је мукоза танког црева била изложена, након гастричне дигестије протеина кикирикија, остали непознати. Рао и колеге су [7] проучавали ефекте термичке обраде кикирикија, на гастроинтестиналну дигестију применом INFOGEST протокола [5]. Пратили су ефекат кувања и печења целог зрна кикирикија на особаћање његових протеина и везивање IgE антитела из серума алергичних пацијената, и показали су да се протеини парцијално хидролизују. Истовремено, нису описали начин одмашћивања добијеног дигеста, остављајући могућност нагађања о одмашћивању узорка пре саме дигестије, која није подржана од стране INFOGEST протокола и нису испоштовали дужину орално-гастричне дигестије, предвиђене INFOGEST протоколом, скраћујући њено трајање чак 12 пута.

Један од задатака ове докторске дисертације је био да се укаже на важност транспарентне примене методолошких захтева INFOGEST протокола, како би се обезбедили релевантни резултати, и смањиле варијације у резултатима међу-лабораторијских испитивања. Ово је веома важно у случајевима када се ради са експериментално захтевним материјалом и матриксом богатим липидима какав је кикирики, обзиром да је због извођења анализа протеинских и пептидних профила дигестије електрофоретским техникама, често потребно или неопходно одмастити узорак. Непостојање директних смерница у оквиру INFOGEST протокола у вези одмашћивања узорка различитих врста хране, као и одсуство експлицитне забране делипидације узорака хране пре дигестије, довело је до нежељеног резултатског диверзитета дигестије алергена кикирикија међу неколико истраживачких група [6, 7]. Стога је посебна пажња посвећена методолошким истраживањима и налажењу оптималног решења за уклањање липида након дигестије хране како би се неометано спровеле анализе екстрактама и дигестома хране електрофоретским техникама.

Уколико се храна одмасти пре дигестије, комплетно је излишно бавити се истраживањима утицаја матрикса хране на дигестију алергена. У оквиру ове тезе тестирана су два различита приступа уклањања липида и као бољи начин показала се метода ТХС/ацетон преципитације протеина у односу на н-хексан делипидацију, јер има мањи губитак протеина, уједначеније електрофоретске профиле, који су сличнији профилима неодмашћених препарата кикирикија.

Такође у оквиру ове дисертације унапређене су и постојеће методе изоелектричног фокусирања како би се анализирали целовити узорци без потребе делипидације, и тиме спречио неједнак губитак протеома или његових делова, који би водили различитим протеинским профилима, угрожавајући тиме релевантност резултата.

У овој дисертацији пружен је целовити увид у способности матрикса хране да заштити алергене кикирикија од дигестије: протеини сировог кикирикија, у свом природном окружењу, око 500 пута спорије хидролизују након двочасовне дигестије пепсином, него када се ради са одмашћеним екстрактима или са пречишћеним протеинима.

Ова теза је јединствена и по томе што је једина опсежно окарактерисала производе гастричне дигестије целог зрна кикирикија и показала високу IgE реактивност малих и великих фрагмената пепсинске протеолизе. Ово је неопходно истаћи, обзиром на важност корака гастричне дигестије и сензитизујућег потенцијала њених производа, тј. интактних алергена и фрагмената алергена у процесу сензитизације мукозног епитела танког црева. Резултати ове тезе показују да најпотентнији алергени кикирикија, Ara h 2 и Ara h 6, остају готово интактни током гастричне фазе дигестије. Поред тога, резултати показују да мали пептиди отпорни на протеолизу, који потичу од Ara h 2, су најпотентнији у IgE везивању, у односу на пептиде који потичу од Ara h 1 и Арах 3 алергена. Такође је показано да су оваква два нађена мала пептида Ara h 2 идентична пептидима које су пронашли Schocker и сарадници у хуманом млеку, јасно указујући на њихов клинички значај [8].

1. Schmitt, D.A., et al., *Processing can alter the properties of peanut extract preparations*. J Agric Food Chem, 2010. **58**(2): p. 1138-43.
2. Thomas, K., et al., *A multi-laboratory evaluation of a common in vitro pepsin digestion assay protocol used in assessing the safety of novel proteins*. Regul Toxicol Pharmacol, 2004. **39**(2): p. 87-98.
3. Astwood, J.D., J.N. Leach, and R.L. Fuchs, *Stability of food allergens to digestion in vitro*. Nat Biotechnol, 1996. **14**(10): p. 1269-73.
4. Koppelman, S.J., et al., *Digestion of peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, and Ara h 6: a comparative in vitro study and partial characterization of digestion-resistant peptides*. Mol Nutr Food Res, 2010. **54**(12): p. 1711-21.

5. Minekus, M., et al., *A standardised static in vitro digestion method suitable for food - an international consensus*. Food Funct, 2014. **5**(6): p. 1113-24.
6. Di Stasio, L., et al., *Peanut digestome: Identification of digestion resistant IgE binding peptides*. Food and Chemical Toxicology, 2017. **107**: p. 88-98.
7. Rao, H., et al., *In vitro digestibility and immunoreactivity of thermally processed peanut*. Food and Agricultural Immunology, 2018. **29**(1): p. 989-1001.
8. Schocker, F., et al., *Prospective investigation on the transfer of Ara h 2, the most potent peanut allergen, in human breast milk*. Pediatric Allergy and Immunology, 2016. **27**(4): p. 348-355.

G. Објављени радови и саопштења који чине део дисертације

1. Радови у међународним часописима изузетних вредности (M21):

1. **Prodic, I.***, Stanic-Vucinic D.*, Apostolovic D., Mihailovic J., Radibratovic M., Radosavljevic J., Burazer L., Milcic M., Smiljanic K., van Hage M., Cirkovic Velickovic T. Influence of peanut matrix on stability of allergens in gastric-simulated digesta: 2S albumins are main contributors to the IgE reactivity of short digestion-resistant peptides, Clin Exp Allergy, (2018) 48(6): 731-740; DOI: 10.1111/cea.13113; *equally contributing; ISSN: 0954-7894; IF2016 = 5,264; Allergy 4/26.

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cea.13113>

2. **Prodić I.***, Smiljanić K.*, Simović A., Radosavljević J., Ćirković Veličković T. Thermal Processing of Peanut Grains Impairs Their Mimicked Gastrointestinal Digestion While Downstream Defatting Treatments Affect Digestomic Profiles, Foods, (2019), 8(10), 463; DOI:10.3390/foods8100463; *equally contributing; ISSN: 2304-8158; IF2018 = 3,011; Food Science & Technology (36/135)

Link: <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/10/463>

2. Радови у међународним часописима изузетних вредности (M21a)

1. Smiljanic K., **Prodic I.**, Apostolovic D., Cvetkovic A., Veljovic Dj., Mutic J., van Hage M., Burazer L., Cirkovic Velickovic T. In-depth quantitative profiling of post-translational modifications of Timothy grass pollen allergome in relation to environmental oxidative stress, Environment International, (2019) 126: 644-658. DOI:10.1016/j.envint.2019.03.001; ISSN: 0160-4120; IF2018 = 7,943; Environmental Sciences (9/250).

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018322669>

3. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

1. **Ivana Prodić**, Dragana Stanić-Vucinić, Danijela Apostolović, Jelena Radosavljević, Jelena Mihailović, Katarina Smiljanić, Tanja Ćirković Veličković, Gastric digestome of whole peanut grains from the aspect of immunoproteomics: Characterization of digested allergens in the real food matrix, IV Symposium of the Serbian Association for Proteomics, Belgrade, Serbia, 25 May, 2018, Abstract Book.
2. Katarina Smiljanić, **Ivana Prodić**, Ivana Aleksić, Đorđe Veljović, Jelena Mutić, Lidija Burazer, Tanja Ćirković Veličković, Deep and quantitative profiling of PTMs in ecologically preserved and polluted pollen proteomes of timothy grass reveals predominant source of contamination, IV Symposium of the Serbian Proteomic Association, , Belgrade, Serbia 25 May, 2018, Abstract Book.
3. **Ivana Prodić**, Danijela Apostolović, Jelena Radosavljević, Jelena Mihailović, Dragana Stanić-Vučinić, Tanja Ćirković Veličković, Characterization of gastric-phase products of raw peanut digested according to the harmonized static digestion method suitable for solid food, 1st International ImpARAS Conference, Belgrade, Serbia, 24-26 November 2015, Abstract Book p50.

4. Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64):

1. **Ivana Prodić**, Dragana Stanić-Vučinić, Danijela Apostolović, Jelena Mihailović, Jelena Radosavljević, Katarina Smiljanić, Tanja Ćirković Veličković, Investigation of digestion resistance and allergenic potential of peanut allergens in gastric digestion according to in vitro static harmonized model, 54. Serbian Chemical Society Meeting, November 29-30, 2017, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts p50 (усмена презентација)
2. Katarina Smiljanić, **Ivana Prodić**, Jelena Mutić, Lidija Burazer, Anka Cvetković, Tanja Ćirković Veličković, Air-traffic pollution effects on post-translational modifications of timothy grass (*Phleum pratense*) pollen proteome and its allergenic potential, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, 2017, Abstract Book p51.
3. **Ivana Prodić**, Dragana Stanić-Vucinić, Danijela Apostolović, Jelena Mihailović, Jelena Radosavljević, Katarina Smiljanić, Tanja Ćirković Veličković, Whole grain of peanut digestomics according to harmonized static digestion protocol suitable for solid food and characterization of short digestion resistant fragments, 7th Meeting of the Serbian Biochemical Society, November 10-12, 2017, Belgrade, Serbia, Abstract Book p195 – 197.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налазе у извештају из програма „iThenticate” којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Дигестомика алергена кикирикија и карактеризација фрагмената отпорних на протеолизу“, аутора **Иване Продић**, констатујемо да утврђено подударање текста износи 8%. Овај степен

подударности последица је општих места, скраћених, кодних назива алергена кикирикија, општих приступних бројева протеина из UniProt базе протеина, личних имена/звања, назива институција/департамента, пуних назива реагенса/софтвера, назива произвођача хемикалија/опреме, назива појмова на енглеском језику, што је у складу са чланом 9. Правилника. Сматрамо да је утврђено да је докторска дисертација Иване Продић у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања. На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

Комисија је прегледала докторску дисертацију кандидаткиње Иване Продић под насловом „Дигестомика алергена кикирикија и карактеризација фрагмената отпорних на протеолизу“ и закључила да је дисертација производ самосталног рада кандидаткиње, да су добијени резултати оригинални и да представљају квалитетан научни допринос у области биохемије, односно у области молекуларних наука о храни. Научно-истраживачки рад кандидаткиње је публикован у оквиру два научна рада у међународним часописима изузетних вредности, где је она први аутор (M21), и једног научног рада у међународном часопису изузетних вредности као коаутор (M21a), која су директно проистекла из докторске дисертације. Такође, резултати истраживања проистекли из ове дисертације су представљени у виду три саопштења на скуповима међународног значаја штампаних у изводу (M34) и три саопштења на скуповима националног значаја штампаних у изводу (M64). Етичка Комисија за употребу хуманог биолошког материјала за истраживање Универзитета у Београду-Хемијског факултета је, на основу приложене документације и етичких дозвола за рад са хуманим материјалом Каролинска института у Стокхолму у Шведској, решењем број 2-7/19, одобрила коришћење хуманог материјала узоркованог на Каролинска институту у Стокхолму, Шведска, за експерименте у овој докторској тези.

Ова докторска дисертација посвећена проучавању опонашаног, хуманог варења кикирикија (сировога и термички обрађеног), на основу INFOGEST протокола, је до сада најдетаљније, најсвеобухватније и најадекватније истраживање на тему отпорности алергена кикирикија на дигестију. Многи важни аспекти који су у претходним истраживањима били потпуно или делимично занемарени, овде су описани и окарактерисани, што ће помоћи како у разумевању, тако и у стратегијама превенције и лечења алергије на кикирики, као једне од најопаснијих алергија, чији је извор храна.

На основу свега изложеног, а у складу са Законом о Универзитету, Статута Универзитета у Београду-Хемијског факултета и Правилника о докторским академским студијама Хемијског факултета бр 1577/1 од 12.12.2013., који се примењује на кандидаткињу Ивану Продић, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и

са великим задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију Иване Продић, мастер биохемичара, под насловом „Дигестомика алергена кикирикија и карактеризација фрагмената отпорних на протеолизу“ прихвати и одобри њену јавну одбрану за стицање академског звања доктора биохемијских наука.

У Београду, 17. октобра 2019. године

Др Тања Ћирковић Величковић, дописни члан САНУ,
Редовни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета
(Ментор и члан Комисије)

Др Катарина Смиљанић, Виши научни сарадник,
Универзитет у Београду-Хемијски факултет
(Ментор и члан Комисије)

Др Драгана Станић-Вучинић, Научни саветник,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет,
Члан Комисије

Др Јелена Радосављевић, Доцент,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет
Члан Комисије

Др Данијела Апостоловић, Научни сарадник,
Департаман за Медицину, Солна Каролинска Институт, Стокхолм, Шведска,
Члан Комисије