

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Давида Пирића**, мастер физикохемичара, студента докторских студија студијског програма хемија, Универзитета у Београду - хемијског факултета, и истраживача-приправника у Институту за Нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 11. 7. 2024. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Давида Пирића**, под насловом:

„Карактеризација липидома хумане плазме у одабраним канцерима применом машинског учења, мултиваријантне анализе и анализе обогаћења података“

На основу доступне документације, а имајући у виду рад кандидата, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци кандидата

Давид Пирић је рођен 30. јануара 1996. године у Зрењанину. Основну школу „Ђура Јакшић” у Зрењанину завршио је 2011. године као носилац дипломе „Вук Стефановић Караџић”. Зрењанинску гимназију, природно-математички смер, завршио је 2015. године у Зрењанину као носилац дипломе „Вук Стефановић Караџић” и ученик генерације. Основне академске студије физичке хемије на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду уписао је школске 2015/2016. године, а дипломирао 2020. године са просечном оценом 9,35 и завршним радом „Одређивање антиоксидативног капацитета ртањског чаја” са оценом 10, чиме је стекао звање дипломирани физикохемичар. Мастер академске студије физичке хемије на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду уписао је школске 2020/2021. године, а дипломирао је 2021. године са просечном оценом 10,00 и завршним мастер радом „Испитивање редокс

карактеристика екстракта ртањског чаја (*Satureja montana*) интегрисаног у липозоме” са оценом 10, чиме је стекао звање мастер физикохемичар. Докторске академске студије на студијском програму „Хемија” на Хемијском факултету Универзитета у Београду уписао је школске 2022/2023. године под менторством ванредног професора др Филипа Андрића. Положио је све испите предвиђене програмом докторских студија са просечном оценом 10,00. Од 1. јануара 2022. године је запослен у Лабораторији за физичку хемију Института за нуклеарне науке „Винча“ у звању истраживач – приправник под менторством др Романе Масникосе. Бави се применом статистике, и машинског учења у липидомици, а такође и екстракцијом липида из биолошких узорака, танкослојном, течном и гасном хроматографијом, као и масеном спектрометријом. Учествовао је на курсу „Биохемија у служби здравља” одржаном у Београду и Новом Саду током маја 2022. године. Члан је Биохемијског друштва Србије, Српског удружења за протеомику и Српског хемијског друштва.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Давид Перић је коаутор једног научног рада објављеног у часопису са SCI листе, категорије M22. Такође, кандидат је први аутор саопштења у зборнику радова са међународног скупа штампаног у целини (M33) и први аутор саопштења у зборнику радова са скупа од националног значаја штампаног у изводу (M64)

M22 – Рад у истакнутом међународном часопису

Kolesnikova, I. A.; Lalkovičova, M.; Severyukhin, Yu. S.; Golikova, K. N.; Utina, D. M.; Pronskikh, E. V.; Despotović, S. Z.; Gaevsky, V. N.; Pirić, D.; Masnikosa, R.; Budennaya, N. N. The Effects of Whole Body Gamma Irradiation on Mice, Age-Related Behavioral, and Pathophysiological Changes. Cellular and Molecular Neurobiology **2023**, 43 (7), 3723–3741. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01381-1>

M33 – Саопштење са међународног скупа штампано у целиности

Pirić, D.; Masnikosa, R.; Assessment of different machine learning tools employed in lipidomics. 2nd International Conference on Chemo and Bioinformatics, Kragujevac, **2023**, 330-333. <https://doi.ub.kg.ac.rs/doi/zbornici/10-46793-iccbi23-330p>

M64 – Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

Pirić, D.; Vasić, V.; Cvetković, Z.; Masnikosa, R.; Comparing different protocols for lipid extraction from samples of human plasma and serum, 60th Meeting of the Serbian Chemical Society, June 8-9, 2024, Niš, Serbia, Book of Abstracts, pp. 45, ISBN: 978-86-7132-086-3.

V. Образложење теме

v1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Аналитичка хемија, биоинформатика

v2. Предмет научног истраживања

Предмет истраживања ове докторске дисертације је анализа липида крвне плазме особа оболелих од одређених малигнитета, као и обрада липидомичких података статистичким методама, методама мултиваријантне анализе и машинског учења. Код пацијената оболелих од канцера се могу уочити промене липида, јер је канцер увек у спрези са променама у метаболизму липида. Стога би познавање липида у крвној плазми и серуму било од изузетне важности у разумевању развоја одређених малигнитета. Липидомика, ослањајући се на аналитичке технике, попут ултра-ефикасне течне хроматографије спрегнуте са тандем масеном спектрометријом, омогућава хемијску карактеризацију липида у једном биолошком систему као што је хумана плазма. С друге стране, липидомички подаци подвргнути мултиваријантној анализи могу указати на измене у липиду код канцера. Додатно, одговарајућим методама машинског учења могуће је креирати поуздане предиктивне моделе, који би сврставали оболеле и здраве особе у одговарајуће групе једино на основу профила липидних молекула из плазме.

Посебан предмет ове докторске тезе је и унапређење алатки за функционалну анализу обогаћења (енгл. *functional over-representation analysis* or *pathway analysis*), којом се утврђују специфичне метаболичке путање измењене код тумора, полазећи од листе измењених липидних врста. Ово би се радило кроз унапређење постојећих алгоритама, чиме би се отклонили недостаци доступних Веб алатки, које представљају уско грло у анализи липидомичких података. Овакав приступ би донео нова биохемијска сазнања о доприносу одређених липидних молекула у метаболичким процесима везаним за одабране туморе. На крају, у оквиру планиране докторске тезе је и формирање претраживе квантитативне базе података која садржи све (до сада) идентификоване и одређене липидне врсте у хуманој плазми (или серуму), која би омогућила систематизацију липида плазме у својеврсни атлас, те бржу и лакшу претрагу липидних врста.

в3. Циљ научног истраживања

Циљ предложене докторске дисертације је хемијска, хеометријска и бионформатичка карактеризација липида плазме, односно серума пацијената оболелих од одабраних врста карцинома у односу на здраву популацију. С тим у вези, методе мултиваријантне анализе и машинског учења, као и унапређене бионформатичке алатке за анализу путања липидног метаболизма, допринеле би стицању нових биохемијских сазнања о улози специфичних липидних молекула у испитиваним врстама канцера, као и развоју дијагностичких и прогностичких модела.

Посебни циљеви дисертације су:

- Идентификација липида, њихових класа и подкласа у плазми пацијенткиња оболелих од дифузног Б-крупноћелијског лимфома (*DLBCL*) различито заступљених у односу на здраве жене из контролне групе, те креирање класификационих модела који разликују липидом плазме пацијенткиња са *DLBCL* од контролног липида, што би представљало основу за будући липидни "отисак" овог хематолошког малигнитета.
- Изградња класификационих и прогностичких модела за одабране типове солидних канцера (нпр. дојке, простате, панкреаса и бубрега), полазећи од липидомичких података из отвореног приступа, применом различитих статистичких техника, мултиваријантне анализе и различитих алгоритама машинског учења, који би помогли да се утврди липидни "отисак" ових канцера, што је предуслов за будући развој липидних биомаркера.
- Откривање и синтеза биохемијских информација о природи и пореклу измена липида плазме, као што су на пример активација/репресија специфичних ензима учесника у липидном метаболизму код одабраних врста канцера. У овом смислу би се примениле анализе обогаћења и анализа липидних метаболичких путања, уз истраживање података доступних у литератури о измењеном липидому код тих и сличних типова малигнитета.
- Изградња претраживе квантитативне базе података липидних молекула из хумане плазме (и серума), која би представљала основу за липидни атлас хумане плазме.

в4. Методе истраживања

Током израде предложене докторске дисертације биће коришћене методе хемијске анализе, статистичке и бионформатичке методе и методе машинског учења.

- **Методе хемијске анализе**

У првом делу истраживања примениће се методе екстракције липида из хумане плазме пацијенткиња оболелих од *DLBCL* и контролне групе, методом по *Matyash*-у, а добијени екстракти ће се анализирати применом ултра-ефикасне течне хроматографије спрегнуте са хибридним масеним спектрометром, додатно опремљеним инструментом који мери јонску покретљивост (*UHPLC-TIMS-TOF-MS*). Резултат ове анализе је липидомички скуп података са концентрацијама липидних врста (липидне варијабле).

- **Статистичке методе и методе мултиваријантне анализе и машинског учења**

У другом делу истраживања би се липидомички скупови података за одабране типове солидних канцера (дојке, простате, панкреаса и бубрега), преузети из извора са отвореним приступом, најчешће под лиценцом *CC BY 4.0* (<https://www.creativecommons.org/licenses/by/4.0>), која дозвољава коришћење података уз услов да се цитира извор, као и експериментални скуп података о *DLBCL* из првог дела, анализирали применом:

Основних статистичких техника за експлоративну анализу и визуелизацију података, трансформацију липидних варијабли и уклањања дефеката у структури података, те параметријских, непараметријских и пермутационих тестова за утврђивање статистичке значајности.

Метода мултиваријантне анализе у циљу препознавања образаца у липидомичким скуповима података, те изградње класификационих модела за разликовање липида плазме и серума пацијената оболелих од одређених тумора од контролног липида, попут: анализе главних компоненти (енгл. *principal component analysis*, PCA), стохастичког уметања *t*-дистрибуираних суседа (енгл. *t-distributed stochastic neighbor embedding*, t-SNE), линерне дискриминантне анализе (енгл. *linear discriminant analysis*, LDA), дискриминантне анализе методом најмањих квадрата (енгл. *partial least squares linear discriminant analysis*, PLS-DA), дискриминантне анализе методом пројекција на латентне структуре (енгл. *orthogonal partial least squares discriminant analysis*, OPLS-DA) и сл.

Метода машинског учења са циљем развоја предиктивних модела високих перформанси попут: регресионих шума (енгл. *random forest*), метода потпорних вектора (енгл. *support vector machines*), метода екстремног градијентног појачања (енгл. *extreme gradient boosting*) и неуронске мреже (нпр. вишеслојни перцептрони,

енгл. *multiple layer perceptron*, MLP).

- **Бионформатичке методе**

У трећем делу истраживања ће се користити *анализа обогаћења* и *анализа путања*: применом Фишеровог и хипергеометријског теста примењених на основне и изведене липидне варијабле, где су последње добијене комбинацијама основних липидних варијабли попут: а) припадности одговарајућим (под)класама липида, б) садржаја засићених, в) незасићених и полинезасићених масних киселина у фосфолипидима, г) на основу укупног броја угљеникових атома као и броја двоструких веза у масним киселинама фосфолипида. Такође би се тестирале бројне Веб алатке за анализу обогаћења, као и најновији *Markov modeling framework* за моделовање промена липидног метаболизма код канцера.

У последњем делу истраживања користиће се различите технике прикупљања, организације и управљања подацима (релацијског система за управљање базама података *MySQL*, програмских језика *PHP* и *Javascript*, као и *HTML*) са циљем формирања интерне претраживе базе липида у машински читљивом формату, која садржи укупност липидних врста, које су до сада детектоване и/или квантификоване у хуманој плазми (и серуму), на свим нивоима структурне грануларности, праћене свим номенклатурним системима прихваћеним у липидомичкој заједници, уз одговарајуће семантичке и биоинформатичке идентификаторе, који би водили ка постојећим базама (претежно мешовито метаболичко-липидомичким). Такође ће бити изведена библиометријска анализа објављених радова на тему промене липида у одабраним канцерима, а дубинска анализа текстуалних података из научне литературе ће послужити за креирање *knowledge-maps* о одабраним канцерима, уз одговарајућу визуелизацију (нпр. облак речи, енгл. *word cloud*).

У предложеној докторској тези биће коришћени следећи програми и софтверски алати:

- R програмски језик и његови пакети (<https://www.r-project.org>, <https://www.bioconductor.org>) као главни софтвер за статистику, линеарно моделовање и као помоћни софтвер за технике машинског учења; и укључиваће примену следећих пакета: за униваријантну статистику ‘*car*’, ‘*onewaytests*’, ‘*exactRankTests*’, ‘*coin*’, ‘*perm*’; корелације: ‘*Hmisc*’, ‘*ggcorrplot*’; за линеарне моделе: ‘*factoextra*’, ‘*ropls*’; за методе машинског учења: ‘*party*’, ‘*randomForest*’, ‘*e1071*’; за визуелизацију: ‘*ggplot2*’, ‘*gridExtra*’, ‘*ggpubr*’, ‘*igraph*’, ‘*rgl*’; за манипулацију сликама: ‘*magick*’, ‘*imager*’; за библиометријску анализу: ‘*bibliometrix*’;
- *python* програмски језик (<https://www.python.org>) и пакети из *Anaconda* окружења за науку о подацима засновани на овом програмском језику (<https://www.anaconda.com>) који укључују

већину најчешће коришћених *python* библиотека за статистику, линеарно моделовање и машинско учење, као што су: ‘*scikit-learn*’, ‘*Keras*’, ‘*Matplotlib*’, ‘*pandas*’, ‘*NumPy*’, ‘*PyTorch*’; ове библиотеке би биле коришћене као помоћни софтвер за статистику, линеарно моделовање и као главни софтвер за технике машинског учења;

- слободни софтвер *JASP* (<https://www.jasp-stats.org>) и *jamovi* (<https://www.jamovi.org>) за статистичку анализу и машинско учење;
- комерцијални статистички софтвер: *SPSS* (<https://www.ibm.com/spss>), *GraphPad* (<https://www.graphpad.com>) и *SIMCA* (<https://www.sartorius.com/en/products/process-analytical-technology/data-analytics-software/mvda-software/simca>);
- *VOSviewer* (<https://www.vosviewer.com>) за рударење текстуалних података и њихову визуелизацију.
- Веб алат *MetaboAnalyst* (<https://www.metaboanalyst.ca>) за анализу липида, анализу обogaћења и анализу путања;
- базе отвореног приступа: *LIPID MAPS* (<https://www.lipidmaps.org>), *SwissLipid* (<https://www.swisslipids.org>), *ChEBI* (<https://www.ebi.ac.uk/chebi>), *PubChem* (<https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), *HMDB* (<https://www.hmdb.ca>), *ChemSpider* (<https://www.chemspider.com>);
- Библиотеке биохемијских реакција и метаболичких путања (*knowledge base*): *KEGG pathway database* (<https://www.genome.jp/kegg>), *Rhea* (<https://www.rhea-db.org>), *Reactome* (<https://reactome.org>), *Wiki pathways* (<https://www.wikipathways.org>);
- Веб алати: за анализу липидомичких података: *LipidSig* (<http://www.chenglab.cmu.edu.tw/lipidsig>); за анализу путања: *LIPEA* (<https://www.hyperlipea.org>), *BioPan* (<https://lipidmaps.org/biopan>); за анализу обogaћења *LION/web* (<http://www.lipidontology.com>), *Lipid Mini-On* (<https://github.com/PNNL-Comp-Mass-Spec/LipidMiniOn>), *ChemRICH* (<https://chemrich.idsl.me>).

в5. Актуелност проблематике

Промене у липидому плазме (или серума) се по правилу уочавају код пацијената оболелих од канцера, јер је канцер увек у спрези са променама у метаболизму липида. Стога је познавање липида не само у туморском ткиву, већ и у плазми или серуму оболелих, од великог значаја за разумевање биологије тумора, и носи потенцијал за развој дијагностичких и прогностичких липидних биомаркера [1]. Липидомика, ослањајући се на аналитичке методе попут ултраефикасне течне хроматографије спрегнуте са тандем масеном спектрометријом, омогућава квалитативну и квантитативну анализу (карактеризацију) липида у једном биолошком систему као што је хумана плазма или серум. Функционална липидомика иде и корак даље тражећи увид у биохемијске улоге свих детектованих липидних врста у одређеном систему, њихове интеракције са другим биомолекулима и интеграцију у метаболичке и сигналне

путање [2]. Аутоматизацијом процеса екстракције липида и спрезањем течне хроматографије ултра високих перформанси (*UHPLC*) са високо осетљивим хибридним масеним спектрометрима, уз комерцијалну доступност стотина ултра-пречишћених липидних интерних стандарда, липидомика је све присутнија у изучавању канцера. У оваквим истраживањима се најчешће користи хумана плазма (или серум), због њене доступности, лакше екстракције липида (у односу на ткива) и веће хемијске стабилности липида из плазме.

Савремени липидомички ток омогућава одређивање и преко хиљаду различитих липидних молекула, са високом структурном резолуцијом, са лимитима квантификације на атомоларном нивоу, што омогућава анализу до сада мало истражених липида [2]. Овакав аналитички ток производи велику количину података (енгл. *big data*). Типична „матрица” података садржи концентрације неколико стотина (или више) липидних врста измерених у десетинама или стотинама узорака. Обрада, анализа и интерпретација оваквих података превазилазе оквире класичне статистичке анализе [3], те се морају користити друге технике обраде података, на пример мултиваријантна анализа и машинско учење. Додатни проблем стварају и вредности које недостају у подацима, нелинеарност, непараметарска дистрибуција променљивих, хетероскедастичност, мултиколинеарност и сл. [4]. Такође, у студијама са малим бројем узорака у односу на број измерених параметара, често долази до преприлагођавања модела (енгл. *overfitting*) што представља велики проблем, нарочито за мултиваријантне анализе које су у најширој употреби у липидомици. Упркос томе, огромна већина аутора липидомичких публикација је задовољна комбинацијом класичне статистичке анализе, *PCA* и *(O)PLS-DA*. Са друге стране, примена нелинеарних метода, као што су шуме, метода потпорних вектора и других техника машинског учења, релативно отпорних на одступања у структури података, даје боље предиктивне моделе [5]. Осим пар студија које користе дубљу анализу липидомичких резултата добијених анализом канцера, већина се ослања на квали/кванти анализе липида [2]. *FAIR* принципи управљања подацима (енгл. *findability* – могућност налажења, *accessibility* – доступност, *interoperability* – компатибилност, *reusability* – могућност поновне употребе) дају додатну вредност истраживању. Овако радећи могуће је користити литературно доступне скупове липидомичких података у циљу извлачења додатних биохемијских сазнања [6].

Такође, развој функционалне липидомике заостаје за развојем аналитичких платформи, пре свега услед недостатака одговарајућих биоинформатичких алата. Потенцијална решења су побољшана и нове Веб алатке за дубоку анализу липидомичких података, као

и синтеза информација добијених појединачним алатима. Стартна позиција би била тзв. анализа обogaћења (енгл. *enrichment analysis* или *over-representation analysis*) [7], која представља анализу комбинација основних липидних варијабли, које прате пут метаболичких реакција, биосинтезе и разградње појединачних класа липида. Један од најбитнијих аспеката функционалне липидомике је детекција метаболичких и сигналних путева погођеним одређеном врстом канцера и утврђивање природе измена на њима. То омогућује функционална анализа обogaћења или анализа путања (енгл. *functional enrichment analysis* или *pathway analysis*) [8]. Међутим, софтверске алатке намењене овом задатку (нпр. *LIPID MAPS* и *BioPAN*) су далеко од идеалних, а највећа мана им је што се излазни резултати разликују у зависности од липидних варијабли одабраних за унос и избора библиотеке биохемијских реакција и метаболичких путања (нпр. *KEGG* и *Rhea*). На анализу обogaћења утиче још и динамички опсег концентрација липида, који се протеже преко четири реда величине. Употреба неконзистентне номенклатуре липида такође је велики проблем за анализу липидних путања упркос томе што је *LIPID MAPS* препоручио јединствени стандардни систем за означавање липидних структура [9]. Овај хијерархијски систем прати ниво структурне грануларности липида који зависи од резолитивне моћи примењене масено-спектрометријске платформе. Слично као и код софтвера за анализе обogaћења, често се догађа да Веб алатка не препознаје имена појединих унетих липида, упркос стандардном имену, јер многи липиди не постоје у бази података са којом је дата Веб алатка спрегнута. С друге стране, сваки липидни молекул, комплетно одређене структуре, има свој јединствени биоинформатички идентификатор (енгл. *InChI key*), али то не налази практичну примену у софтверским алаткама, јер липидомика још увек не може идентификовати липидне молекуле на највишем нивоу структурне резолуције. С друге стране, липидне врсте идентификоване у студијама немају јединствен идентификатор јер представљају смеше позиционих и стереоизомера [10]. Ови проблеми би се могли решити прављењем нове базе липидних структура са јединственим идентификаторима за све липидне врсте на свим нивоима структурне резолуције, која би касније могла да послужи као основа за прављење липидног атласа.

вб. Очекивани резултати истраживања

Очекује се да предложена докторска теза оствари све задате циљеве, да се идентификују липидне врсте различито заступљене у *DLBCL*, да се на основу липидомичких скупова података изграде класификациони и предиктивни модели, који ће имати високу тачност, прецизност, осетљивост и специфичност у разликовању липида плазме/серума

пацијената оболелих од одабраних типова канцера од липида контролних узорака. Посебно се очекује да нелинеарне методе машинског учења омогуће успешније предиктивне моделе са високим степеном тачности класификације канцерских и контролних узорака. Даље, очекује се да се анализама обогаћења и метаболичких путања утврде измене у биохемијским процесима код испитиваних канцера. Такође се очекује да библиометријска анализа и *knowledge-map* анализа публикованих радова из одабраних канцера помогне систематизацији обимне литературе о липидомици код канцера и сагледавању нових праваца кретања у тој области. На крају, очекује се да нова претражива квантитативна база липида из хумане плазме нађе своје место међу Веб алаткама и буде инкорпорисана у највећу липидну базу података – *LIPID MAPS* (<https://www.lipidmaps.org>).

в7. Литература

- [1] Butler, L. M.; Perone, Y.; Dehairs, J.; Lupien, L. E.; de Laat, V.; Talebi, A.; Loda, M.; Kinlaw, W. B.; Swinnen, J. V. Lipids and Cancer: Emerging Roles in Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Intervention. *Adv Drug Deliv Rev* 2020, 159, 245–293. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.013>.
- [2] Han, X.; Gross, R. W. The Foundations and Development of Lipidomics. *J Lipid Res* 2022, 63 (2), 100164. <https://doi.org/10.1016/j.jlcr.2021.100164>.
- [3] Kvasnička, A.; Najdekr, L.; Dobešová, D.; Pisklákova, B.; Ivanovová, E.; Friedecký, D. Clinical Lipidomics in the Era of the Big Data. *Clin Chem Lab Med* 2023, 61 (4), 587–598. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1105>.
- [4] Ni, Z.; Wölk, M.; Jukes, G.; Mendivelso Espinosa, K.; Ahrends, R.; Aimo, L.; Alvarez-Jarreta, J.; Andrews, S.; Andrews, R.; Bridge, A.; *et al.* Guiding the Choice of Informatics Software and Tools for Lipidomics Research Applications. *Nat Methods* 2023, 20 (2), 193–204. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01710-0>.
- [5] Mohammed, M. A.; Abdulkareem, K. H.; Dinar, A. M.; Zapirain, B. G. Rise of Deep Learning Clinical Applications and Challenges in Omics Data: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)* 2023, 13 (4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040664>.
- [6] Kopczyński, D.; Krause, D.; Al Machot, Fadi; Schwudke, D.; Hoffmann, N.; Ahrends, R. The Past and Future of Lipidomics Bioinformatics. In *Mass Spectrometry for Lipidomics*; 2023; pp 271–290. <https://doi.org/10.1002/9783527836512.ch10>.
- [7] Wieder, C.; Frainay, C.; Poupin, N.; Rodríguez-Mier, P.; Vinson, F.; Cooke, J.; Lai, R. P.; Bundy, J. G.; Jourdan, F.; Ebbels, T. Pathway Analysis in Metabolomics: Recommendations for the Use of over-Representation Analysis. *PLoS Comput Biol* 2021, 17 (9), e1009105. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009105>.
- [8] García-Campos, M. A.; Espinal-Enríquez, J.; Hernández-Lemus, E. Pathway Analysis: State of the Art. *Frontiers in Physiology* 2015, 6 (DEC). <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00383>.

- [9] Liebisch, G.; Fahy, E.; Aoki, J.; Dennis, E. A.; Durand, T.; Ejsing, C. S.; Fedorova, M.; Feussner, I.; Griffiths, W. J.; Köfeler, H.; *et al.* Update on LIPID MAPS Classification, Nomenclature, and Shorthand Notation for MS-Derived Lipid Structures. *J Lipid Res* 2020, *61* (12), 1539–1555. <https://doi.org/10.1194/jlr.S120001025>.
- [10] Witting, M.; Malik, A.; Leach, A.; Bridge, A.; Aimo, L.; Conroy, M. J.; O'Donnell, V. B.; Hoffmann, N.; Kopczynski, D.; Giacomoni, F.; *et al.* Challenges and Perspectives for Naming Lipids in the Context of Lipidomics. *Metabolomics* 2024, *20* (1), 15. <https://doi.org/10.1007/s11306-023-02075-x>.

Г. Закључак

Комисија оцењује да је предложена тема научно заснована и актуелна, као и да ће очекивани резултати представљати напредак и значајан допринос у области хемије.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, сматрамо да кандидат испуњава све неопходне услове за одобрење израде докторске дисертације. Имајући у виду напред наведено Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да кандидату **Давиду Пирићу** мастер физикохемичару, студенту докторских студија на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, и истраживач-приправнику у Институту за нуклеарне науке „Винча“, Универзитета у Београду, одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Карактеризација липидама хумане плазме у одабраним канцерима применом машинског учења, мултиваријантне анализе и анализе обогаћења података“

За менторе се предлажу: др Филип Андрић, ванредни професор Универзитета Београду – Хемијског факултета и др Романа Масникоса, научни саветник Универзитета у Београду – Института за нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију. Списак радова предложених ментора из којих се може видети да испуњавају услове из Стандарда за акредитацију студијских програма докторских студија дати су у Прилозима 1 и 2.

У Београду
27. 7. 2024.

Комисија:

др **Филип Андрић**, ванредни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др **Романа Масникоса**, научни саветник
Институт за нуклеарне науке „Винча”
Универзитет у Београду

др **Јелена Трифковић**, редовни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др **Зорица Цветковић**, доцент
Универзитет у Београду – Медицински факултет

др **Младен Николић**, ванредни професор
Универзитет у Београду – Математички факултет

Прилог 1. Изабрани радови предложеног ментора др Филипа Андрића (ванредни професор):

1. N Tomčić, M Jankov, P Ristivojević, J Trifković, **F Andrić**, Assessment of adulteration of sage (*Salvia sp.*) with olive leaves using high-performance thin-layer chromatography, image analysis, and multivariate linear modeling. *JOURNAL OF CHEMOMETRICS* (2018) 38(6): e3533 <https://doi.org/10.1002/cem.3533>
2. P Ristivojević, N Lekić, I Cvijetić, Đ Krstić, **F Andrić**, D Milojković-Opsenica, GE Morlock, Effect-Directed Profiling of Strawberry Varieties and Breeding Materials via Planar Chromatography and Chemometrics. *MOLECULES* (2022) 27(18): 6062 <https://doi.org/10.3390/molecules27186062>
3. Đ Krstić, T Tosti, S Đurović, M Fotirić Akšić, B Đorđević, D Milojković-Opsenica, **F Andrić**, J Trifković, Primary Metabolite Chromatographic Profiling as a Tool for Chemotaxonomic Classification of Seeds from Berry Fruits, *FOOD TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY* (2022) 60(3): <https://doi.org/406-417> [10.17113/ftb.60.03.22.7505](https://doi.org/10.17113/ftb.60.03.22.7505)
4. **F Andrić**, Towards polypotent natural products: The derringer desirability approach and nonparametric ranking for multicriteria evaluation of essential oils, *JOURNAL OF CHEMOMETRICS* (2018) e3050. <https://doi.org/10.1002/cem.3050>
5. A Rácz, **F Andrić**, D Bajusz, K Héberger, Binary similarity measures for fingerprint analysis of qualitative metabolomic profiles, *METABOLOMICS* (2018) 14(29). <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1327-y>

Прилог 2. Изабрани радови предложеног ментора др Романе Масникосе (научни саветник):

1. **R Masnikosa**, MM Milutinović, I Crnolatac, A Tot, S Veličković, Ž Bojić-Trbojević, A Rilak-Simović, Anti-adhesive action of novel ruthenium(II) chlorophenyl terpyridine complexes with a high affinity for double-stranded DNA: in vitro and in silico. *JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY* (2020) 208: 111090. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111090>
2. J Katrlík, D Robajac, M Križáková, **R Masnikosa**, G Miljuš, M Šunderić, O Nedić, Sensitive glycoprofiling of insulin-like growth factor receptors isolated from colon tissue of patients with colorectal cancer using lectin-based protein microarray. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES* (2020) 144: 932-937. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.170>
3. D Robajac, M Nemčović, M Križáková, L Belicka Kluková, P Baráth, J Katrlík, **R Masnikosa**, O Nedić, Glycoanalysis of the placental membrane glycoproteins throughout placental development. *MECHANISMS OF AGEING AND DEVELOPMENT* (2019) 183: 111151. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111151>
4. MM Milutinović, PP Čanović, D Stevanović, **R Masnikosa**, M Vraneš, A Tot, MM Zarić, B Simović Marković, M Misirkić Marjanović, Lj Vučićević, M Savić, V Jakovljević, V Trajković, V Volarević, T Kanjevac, A Rilak Simović, Newly synthesized heteronuclear ruthenium(II)/ferrocene complexes suppress the growth of mammary carcinoma in 4T1-treated BALB/c mice by promoting activation of antitumor immunity. *ORGANOMETALLICS* (2018) 37: 4250-4266. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00604>
5. Z Cvetković, M Milošević, B Cvetković, **R Masnikosa**, A Arsić, S Petrović, V Vučić, Plasma phospholipid changes are associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients. *LEUKEMIA RESEARCH* (2017) 54: 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.01.004>