

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На I редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 16.10.2020. године, на основу извештаја ментора, др Марине Стаменковић Радак, редовног професора, Универзитета у Београду – Биолошког факултета, и др Неле Максимовић, доцента Универзитета у Београду – Медицинског факултета одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Вање Д. Видовић**, вишег асистента, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, под насловом: **„Повезаност полиморфизама гена значајних за диференцијацију и активацију мрког масног ткива са индексом телесне масе, гликемијом и липидним статусом адолесцената”**, у саставу: др Марина Стаменковић Радак, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет, др Татјана Дамњановић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет, др Нела Максимовић, доцент Универзитет у Београду – Медицински факултет

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација је написана на укупно 103 стране компјутерски обрађеног текста. Пагинирани текст (91 страна) садржи 7 поглавља докторске дисертације (89 страна): Увод (28 страна), Циљеви рада (1 страна), Материјал и методе (9 страна), Резултати (21 страна), Дискусија (14 страна), Закључак (2 стране), Литература (14 страна) као и Листу скраћеница (1 страна) и Биографију (1 страна). Дисертација садржи 31 табелу (2 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјал и методе, 23 у поглављу Резултати и 5 у поглављу Дискусија), 21 слику (16 у поглављу Увод и 5 у поглављу Материјал и методе) и 10 графикона у поглављу Резултати. Поглавље Литература садржи 267 библиографских јединица које се адекватно наводе у тексту. Непагинирани текст (12 страна) обухвата насловне стране и сажетке на српском и енглеском језику, листу ментора и чланова комисије, захвалницу, садржај и прилоге (изјава о ауторству, изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и изјава о коришћењу).

Анализа докторске дисертације

У докторској дисертацији Вања Видовић је анализирана повезаност генских полиморфизама rs12409277 у гену за PRDM16, rs1561589 у гену за С-терминус-везујући протеин 2 (CtBP2), rs3856806 у гену за PPAR γ , rs8192678 у гену за коактиватор 1 алфа пероксизомног пролифератором активираниог рецептора гама (PGC-1 α) и rs6265 у гену за мождани фактор раста (BDNF) са индексом телесне масе (ИТМ), гликемијом и липидним статусом (укупни холестерол, ХДЛ холестерол, ЛДЛ холестерол и триглицериди) здравих адолесцената оба пола, узраста 15 година а који су прегледани у оквиру Југословенске студије прекурсора атеросклерозе (JUSAD, 2003. године).

Поглавље **УВОД** обухвата пет потпоглавља кроз која се указује на значај и релевантност ове докторске дисертације. У првом потпоглављу анализира се појам гојазности, њена мултифакторска основа и значај посебно у групи деце и адолесцената. Посебно се анализирају основе метаболизма липида код човека и типови масног ткива. Друго, треће и четврто потпоглавље посвећено је типовима мрког масног ткива: белом, мрком и беж. У овим потпоглављима анализира се локализација ових ткива, њихово порекло, структура и улога. Пето потпоглавље бави се структуром гена PRDM16, CtBP2, PPAR γ , PGC-1 α и BDNF и полиморфизмима присутним у овим генима. Такође, описана је структура и функција протеинских продуката наведених гена чије полиморфне варијанте су испитиване у овој докторској дисертацији.

У поглављу **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** постављена су три основна циља истраживања који се односе на испитивање полиморфних варијанти гена који имају важну улогу у регулацији експресије и активности мрког масног ткива и њиховог утицаја на индивидуалне варијације у индексу телесне масе, гликемији и липидном статусу адолесцената. Циљеви истраживања обухватили су одређивање учесталости алела и генотипова полиморфизама у генима за PRDM16 (rs12409277) CtBP2 (rs1561589), PPAR γ (rs385806), PGC-1 α (rs8192678) и BDNF(rs6265) у групи здравих адолесцената узраста 15 година. Затим, испитивање повезаности генотипова анализираних полиморфизама са индексом телесне масе и биохемијских параметара (ниво гликемије, триглицерида, укупног, HDL и LDL холестерола).

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** обухвата четири потпоглавља. У првом потпоглављу наведени су критеријуми за укључивање и искључивање из студије испитаника. Такође, наведено је који анамнестички подаци су прикупљени о испитаницима и њиховим родитељима и које су методе коришћене приликом прикупљања података. У другом потпоглављу детаљно су описане биохемијске методе коришћене за одређивање нивоа глукозе, траиглицерида, укупног холестерола и ХДЛ холестерола и наведена је формула која се користи у израчунавању нивоа ЛДЛ холестерола. У трећем потпоглављу описане су молекуларно-генетичке методе које су коришћене у циљу утврђивања генотипова испитаника. Најпре је описана метода исољавања примењена у

циљу изоловања геномске ДНК испитаника из лимфоцита периферне крви. Након тога описана је метода генотипизације ланчаном полимеризацијом у реалном времену (енгл. Real time PCR) уз примену TaqMan есеја за генотипизацију. Такође, описана је примена ПЦР методе и рестрикција амплификата одговарајућим рестрикционим ензимима. Наведени су услови ПЦР реакција, састав реакционе смеше и врсте рестрикционих ензима који су примењени и објашњен процес анализе ПЦР продуката након дигестије рестрикционим ензимима. У последњем потпоглављу описане су статистичке методе коришћене у анализи добијених резултата применом програма SPSS 17.0.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** почиње са приказом анамнестичких података испитаника о њиховим претходним обољењима и приказом података о степену ухрањености и обољењима родитеља (дијабетес, хипертензија, инфаркт миокарда, гојазност). Затим су табеларно приказане средње вредности анализираних параметара укупно за све испитанике и одвојено по полу и анализирано постојање статистички значајне разлике у вредностима анализираних параметара између група дечака и девојчица. Анализиране су и разлике у вредностима гликемије и липидног статуса између група адолесцената нормалне ухрањености и преухрањених и гојазних. За сваки од анализираних полиморфизама графички су приказане учесталости генотипова и алела укупно за све адолесценте и одвојено по половима. Након тога табеларно су приказане средње вредности глукозе и липидних параметара у зависности од генотипа. Применом одговарајућих статистичких метода испитивано је да ли постоји статистички значајна повезаност генотипова са вредностима индекса телесне масе, гликемије и липидног статуса свих адолесцената и одвојено по полу. Такође, адолесценти су подељени у групе у зависности од степена ухрањености на нормално ухрањене и преухрањене и гојазне па је утицај генотипова испитиван одвојено у ове две групе. Такође је анализиран и адитивни ефекат генотипова полиморфизама у генима за *PRDM16* и *CtBP2* на вредности индекса телесне масе, ниво гликемије и липидни статус.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, кандидаткиња је критички дискутовала добијене резултате у односу на најновије литературне податке. У уводном делу поглавља дискусија дата су могућа објашњења уочених разлика у нивоу гликемије и липидног статуса између дечака и девојчица као и разлика између адолесцената нормалне ухрањености и преухрањених и гојазних. За сваки од анализираних полиморфизама учесталост генотипова уочена у нашој популацији упоређена је са учесталостима у другим популацијама Европе и света. Затим је дискутовано о могућим ефектима испитиваних полиморфних варијанти на експресију гена и функцију протеина. Указано је и на значај испитиваних гена и њихових протеинских продуката у диференцијацији и активацији мрког масног ткива и његова могућа улога у регулацији индекса телесне масе, гликемије и липидног статуса адолесцената. Добијени резултати анализе повезаности генотипова са индексом телесне масе, гликемијом и липидним статусом адолесцената поређени су са резултатима других студија спроведених на адолесцентном узрасту. У случају одсуства таквих студија узимани су у обзир и

результати студија чији испитаници су били здрави али дечијег или адултног узраста нормалне телесне масе или преухрањени и гојазни.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ**, кандидаткиња изводи закључке на основу чињеница изложених у поглављу Резултати а у складу са постављеним циљевима дисертације. Анализа ИТМ и биохемијских параметара у зависности од пола адолесцената показала је да постоји статистички значајна разлика између дечака и девојчица у вредностима гликемије, укупног холестерола и ЛДЛ холестерола. Анализа резултата добијених за rs12409277 полиморфизам у гену за *PRDM16* показано је да постоји статистички значајна повезаност испитиваног полиморфизма са липидним статусом адолесцената. Носиоци ТТ генотипа имају статистички значајно више вредности укупног и ЛДЛ холестерола. Ова асоцијација је посебно изражена у групи девојчица. Затим су изнети закључци анализе полиморфизма у гену за *CtBP2*. Уочено да постоји повезаност анализираног полиморфизма са липидним статусом само у групи преухрањених и гојазних девојчица. Девојчице носиоци ГА или АА генотипа имају статистички значајно веће вредности укупног и ЛДЛ холестерола. Анализа удружених генотипова *PRDM16* rs12409277 и *CtBP2* rs1561589 полиморфизама показала је да носиоци ТЦ и ГГ генотипа имају статистички значајно ниже вредности укупног и ЛДЛ холестерола у поређењу са носиоцима свих осталих комбинација генотипова. Затим су изнети закључци који се односе на резултате добијене испитивањем rs3856806 полиморфизма у *PPARG* гену. Показано је да испитивани полиморфизам утиче на ниво глукозе у групи девојчица. Девојчице носиоци ЦЦ генотипа имају статистички значајно више вредности глукозе у односу на носиоце ЦТ или ТТ генотипа. Надаље су изнети закључци анализе полиморфизма rs8192678 у гену *PPARGCA*. Уочено је да полиморфизам rs8192678 може утицати на липидни статус адолесцената, посебно преухрањених и гојазних. Носиоци ГГ генотипа имају статистички значајно више вредности укупног и ЛДЛ холестерола у односу на носиоце ГА или АА генотипа. На крају су изнети закључци који се односе на анализу резултата добијених испитивањем полиморфизма rs6265 у гену за *BDNF*. На основу добијених резултата закључено је да постоји повезаност полиморфизма rs6265 са нивоом глукозе код адолесцената. Носиоци ГГ генотипа имају више вредности глукозе у односу на носиоце ГА или АА генотипа. На крају је закључено да полиморфизми у генима који имају важну улогу у диференцијацији и активацији мрког масног ткива могу утицати на ниво глукозе и липидни статус адолесцената што доприноси расветљавању функције мрког масног ткива код адлесцената и помаже откривању потенцијалних циљних молекула у терапији поремећаја метаболизма глукозе и липида.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 267 библиографских јединица из домаћих и интернационалних извора. Литературни извори су адекватно одабрани и правилно, на одговарајућим местима цитирани у докторској дисертацији.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Vidović V**, Maksimović N, Novaković I, Damnjanović T, Jekić B, Vidović S, Majkić Singh N, Stamenković-Radak M, Nikolić D, Marisavljević D. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with body mass index, fasting glucose levels and lipid status in adolescents. *Balkan journal of medical genetics*. 2020;23(1). DOI: 10.2478/bjmg-2020-0004 **M23**
DOI: 10.2478/bjmg-2020-0004
Линк: <http://www.bjmg.edu.mk/UploadedImages/pdf/MS863-19-VanjaVidovic.pdf>
2. Maksimovic N, **Vidovic V**, Damnjanovic T, Jekic B, Majkic Singh N, Simeunovic S, Savic Bozovic D, Vidovic S, Novakovic I. Association of PRDM16 rs12409277 and CtBP2 rs1561589 gene polymorphisms with lipid profile of adolescents. *Archives of Medical Science*. *Прихваћен за објављивање 18.10.2019. Прилажемо потврду.* **M21**

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Vidović V**, Maksimović N, Novaković I, Jekić B, Damnjanović T, Vidović S, Milovac I. PPAR γ rs3856806 polymorphism and its association with BMI, fasting glucose levels and lipid profile in serbian adolescents. 6. Congress of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka banja, Serbia. 2019; P01-09. **M34**
2. Maksimovic N, **Vidovic V**, Damnjanovic T, Jekic B, Perovic D, Vidovic S, Milovac I, Novakovic I, Association of *PRDM16* and *CtBP2* gene polymorphisms with lipid profile of adolescents, European Human Genetics Conference, Milan, Italy. 2018; P18.67C. **M34**

Извештај ментора о провери оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Вање Видовић, број индекса Б3040/2013, послата је дана 25.09.2020. на софтверску проверу оригиналности. Резултати провере оригиналности су нам достављени дана 26.09.2020.

Коришћењем програма iThenticate извршена је провера оригиналности докторске дисертације Вање Видовић. Извештај је показао индекс подударност од 26%. Увидом у Извештај утврђена су подударања са 317 примарних извора. Подударање са три извора је било између 2 и 4% и односи се на тест првих страна доктората на српском и енглеском језику, текст у захвалници и текст у прилозима на крају тезе. Такође преклапања су уочена и у поглављу Материјал и методе а односе се на текст којим су описане стандардне процедуре у молекуларно-генетичким истраживањима. Подударање са осталим изворима је било 1% или мање од 1%. Подударање се највећим делом односило на стандардно присутне делове докторских дисертација (навођење цитата, уобичајених скраћеница, стручних термина, општих фраза, институција, општих места и података), што је у складу са чланом 9. Правилника. Увидом у Извештај потврђена је оригиналност резултата кандидата.

Када се све изнето узме у обзир, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Вање Видовић, под насловом “Повезаност полиморфизама гена значајних за диференцијацију и активацију мрког масног ткива са индексом телесне масе, гликемијом и липидним статусом адолесцената”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу изложеног, Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Вање Д. Видовић представља оригиналну научну студију, урађену по свим критеријумима научно-истраживачког рада. Дисертација представља значајну анализу утицаја полиморфизама гена значајних за диференцијацију и активацију мрког масног ткива на индекс телесне масе и биохемијске параметре (гликемија и липидни статус) у групи адолесената. Ова докторска дисертација је омогућила откривање варијанти гена одговорних за индивидуалне варијације у липидном статусу и гликемији адолесената. Такође, резултати ове дисертације допринели су бољем разумевању молекуларних основа гојазности и потенцијално, откривању нових стратегија за терапију гојазности и њених коморбидитета што је од великог значаја узимајући у обзир значајно повећање броја гојазне деце и Србији и у свету.

Имајући у виду све наведено, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију кандидаткиње **Вање Д. Видовић**, под насловом **„Повезаност полиморфизама гена значајних за диференцијацију и активацију мрког масног ткива са индексом телесне масе, гликемијом и липидним статусом адолесцената”**, и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати Извештај и одобри јавну одбрану ове докторске дисертације.

КОМИСИЈА:

У Београду, 10.11.2020. године

др Марина Стаменковић Радак, редовни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Татјана Дамњановић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет

др Нела Максимовић, доцент
Универзитет у Београду – Медицински факултет