

Биолошки факултет
Број захтева: 15/560-1
Датум: 12.09.2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата: **Мр Atia Ramadan Mohamed Elkilany**, дипломираног биолога.

КАНДИДАТ: **Мр Atia Ramadan Mohamed Elkilany**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д код пацијената са сепсом и траумом”.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 28.02.2013. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-749/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата која је гласила:

„Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д за ток и исход болести код пацијената са траумом и/или сепсом” (“**The role of Toll-like receptor 2, 3, 4 and vitamin D receptor genes polymorphisms for course and outcome of disease in patients with trauma and/or sepsis**”)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Мр Atia Ramadan Mohamed Elkilany**, образована је на III редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 13.12.2013. год, одлуком Факултета под бр. 15/797-13.12.2013. год. у саставу:

Име и презиме члана Комисије	Звање	Научна област
1) Др Биљана Божић	Ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет	Физиологија животиња и човека
2) Др Звонко Магић	Редовни професор, Универзитет одбране у Београду- Медицински факултет-ВМА	Медицинска генетика
3) Др Маја Шурбатовић	Редовни професор, Универзитет одбране у Београду- Медицински факултет-ВМА	Анестезиологија

Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: Мр Atia Ramadan Mohamed Elkilanya, на VIII редовној седници одржаној 13. јуна 2014. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Прилог: 1. Извештај Комисије са предлогом.

2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја

3. Потврда о раду



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/560-12.09.2014.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на VIII редовној седници одржаној 13.06.2014. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Мр Atia Ramadan Mohamed Elkilanya, под називом:

„Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д за ток и исход болести код пацијената са траумом и/или сепсом” (“The role of Toll-like receptor 2, 3, 4 and vitamin D receptor genes polymorphisms for course and outcome of disease in patients with trauma and/or sepsis”)

Универзитет је дана 28.02.2013. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-749/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја: М23

1. **Elkilany A**, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Toll-like receptors (TLR) 2, 3, and 4 genes polymorphisms in critically ill patients. Archives of biological archives. 2014; 66(3):

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На III редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 13.12.2013. године, прихваћен је извештај ментора др Биљане Божић о урађеној докторској Atia Ramadan M. Elkilanya, под насловом: “Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д за ток и исход болести код пацијената са траумом и/или сепсом” (енгл. “The role of Toll-like receptor 2, 3, 4 and vitamin D receptor genes polymorphisms for course and outcome of disease in patients with trauma and/or sepsis”), и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Биљана Божић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Звонко Магић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, др Маја Шурбатовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

Комисија је прегледала написану докторску дисертацију кандидата Atie Ramadan M. Elkilanya и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација кандидата Atie Ramadan M. Elkilanya, под називом “Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д за ток и исход болести код пацијената са траумом и/или сепсом” урађена је у Институту за медицинска истраживања, Војномедицинске академије, уз финансијску подршку Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и Министарства одбране Републике Србије. Докторска дисертација је написана на 104 стране. Уводних страна има 10 (Насловна страна на српском и енглеском језику, Страна са информацијама о менторима и члановима комисије, Захвалница, Садржај, Резиме на српском и енглеском језику). Дисертација се састоји из поглавља: Увод (32 стране), Хипотеза и циљеви (1 стране), Материјали и методе (3 стране), Резултати (20 страна), Дискусија (11 страна),

Закључци (2 стране), Литература (20 страна) и Прилози (5 страна). Дисертација садржи 10 слика у поглављу Увод, 1 график у поглављу Резултати и 14 табела у поглављу Резултати. На крају дисертације су приложена следећа документа: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Предмет ове докторске дисертације су полиморфизми нуклеотидне секвенце у генима за Toll-у сличне рецепторе (енгл. Toll-like receptors, TLR) 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д (ВДР) код пацијената са сепсом и траумом, анализа њихове повезаности са основним клиничким и биохуморалним карактеристикама и исходом сепсе, као и утврђивање постојања асоцијације између генотипова испитиваних гена и тока и исхода болести код пацијената са тешком политраумом и/или сепсом.

Основни циљ предложене докторске дисертације је био 1) генотипизација и утврђивање учесталости алела гена за TLR2, TLR3, TLR4 и ВДР у групи витално угрожених пацијената са интензивном негом укључујући пацијенте са политраумом и/или сепсом и у контролној групи у Србији; 2) утврђивање повезаности полиморфизама наведених гена и ризика за развој сепсе као и клиничко/биохуморалних карактеристика и исхода болести.

Траума је највећи јавни здравствени проблем широм света и сврстава се у водеће узроке смрти људи изнад 45 година живота. Једна од основних улога имунског система је препознавање опасних сигнала са циљем ефикасног одговора на опасност која прети организму. Иmunски систем користи и природни и адаптивни имунитет да одговори на опасне сигнале. Природни имунитет брзо покушава да контролише непосредну опасност која је задесила организам. И поред свих тих контролних хомеостатских механизма озбиљна компликација великих траума је следствена дисфункција виталних органа (енгл. Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) која је најчешће повезана са тешком сепсом. Стога је превенција сепсе и MODS основна у третману пацијената са траумом.

Према прихваћеном „моделу опасности“ (енгл. “danger model“) имунског одговора,

било који узрок који доводи до стреса и оштећења ткива се препознаје као опасност од стране имунског система. Молекулски обрасци карактеристични за патогене (енгл. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) су егзогени молекули пореклом од микроорганизама који могу да активирају ћелије имунског система. Они су индуктори инфламације који бивају препознати од стране рецептора за препознавање молекулских обрасца (енгл. Pattern Recognition Receptors, PRR) испољених на плазма мембрани и ендозомима пре свега ћелија природног имунитета (моноцити/макрофаги, дендритске ћелије, неутрофили). PRR препознају молекуле који су конзервирани мотиви експримирани од стране патогена али одсутни код људи. PRR започињу продукцију инфламаторних медијатора који могу да поремете функције ткива и органа. Најзначајнију групу PRR представљају Toll-у слични рецептори (енгл. Toll-like receptors, TLR), њиховом активацијом покрећу се унутарћелијски сигнали који доводе до фенотипских и функционалних промена ћелија које су путем ових рецептора препознале одговарајуће лиганде. С друге стране, познато је да витамин Д има имунорегулаторни и антиинфламаторни ефекат, који своју биолошку активност испољава искључиво у метаболички активној форми, калцитриолу, везивањем за рецептора за витамин Д (ВДР).

С обзиром да TLR2, TLR3, TLR4 и ВДР имају веома значајну улогу у инфламаторним процесима, постављено је питање да ли, полиморфизми нуклеотидне секвенце у овим генима, а чији су продукти значајни за инфламаторни процес, могу бити у вези са патолошким карактеристикама и исходом болести код пацијената са сепсом и траумом. На основу свега кандидат је претпоставио да би анализа полиморфизама нуклеотидне секвенце наведених гена била од значаја за дефинисање патогенетских механизма и потенцијалних нових терапијских мета код ових болесника.

У овој дисертацији је по први пут у Србији испитивано присуство полиморфизама гена за TLR2, TLR3, TLR4 и ВДР код пацијената који су збринуте на Клиници за анестезиологију и интензивну терапију Војномедицинске Академије у Београду (121 пацијената) који су развили сепсу услед различитих етиолошких чинилаца или су имали само велику трауму која није довела до развоја сепсе, као и у контролној групи (104 здрава добровољна даваоца крви) одговарајуће полне и старосне дистрибуције.

Резултати добијени током истраживања приказаног у овој докторској дисертацији указали су да постоје статистички значајне разлике у заступљености испитиваног *TLR2* и

ВДР FokI rs2228570 генотипова између пацијената и контролних добровољних давалаца крви. Даље је показано да у испитиваној популацији у Србији није детектовано присуство мутираних генотипова ни за један испитивани TLR4 полиморфизам ни код пацијената са сепсом ни код здравих особа.

Најзначајнији резултати ове дисертације су показали да је *TLR3 rs3775291* полиморфизам у асоцијацију са исходом пацијента који су имали развијену сепсу. Пацијенти који су имали развијену сепсу независно од етиолошких чинилаца и коју су имали *TLR3 rs3775291* мутирани генотип имали су 4 пута већи морталитет у поређењу са носиоцима нормалног хомозиготног генотипа или хетерозиготима. Мутиваријантном регресионом анализом је показано да су године, пол и *TLR3 rs3775291* полиморфизам независне варијабле које утичу на исход болести код испитиваних пацијената у Србији. По први пут, наши прелиминарни указују на улогу TLR3 MyD88 независне сигнализације и његовог полиморфизма (*TLR3 rs3775291*) у сепси и преживљавању пацијената са сепсом у Србији.

Од резултата који се односе полиморфизме *ВДР* гена важно је истаћи да код пацијената са траумом који нису развили сепсу није детектовано присуство *ВДР FokI* мутираног генотипа. Мултиваријантном регресионом анализом је показано да је овај полиморфизам статистички и независна варијабла морталитета ових пацијената.

У закључку се може истаћи да је кандидат успешно одговорио на постављене циљеве који се односе на испитивање присуства полиморфизама гена за TLR2, TLR3, TLR4 и ВДР и осветљавање њиховог значаја за исход стања код пацијента са сепсом и пацијента са великом траумом, при чему је посебна пажња посвећена расветљавању потенцијалних ефеката полиморфизма гена за TLR3 рецептор на имунски одговор који је од значаја за развој и исход сепсе. Значај ових резултата је у истраживању потенцијалне терапијске мете током третмана пацијената са сепсом посебно полиморфизма гена за TLR3 рецептор, за који је у овој дисертацији показано да је високо статистички повезан са исходом развоја сепсе код ових пацијената.

Поглавље Литература садржи 199 библиографских јединица.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Увидом у докторску дисертацију кандидата Atie Ramadan Elkilanya, чији смо приказ укључили у извештај, а на основу приложене библиографије и непосредног увида у његов рад током израде докторске дисертације, сматрамо да је теза написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и да садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада. Докторска дисертација представља оригиналан научни допринос у расветљавању значаја полиморфизама гена са великим значајем у развоју имунског одговора, регулацији инфламторне реакције и сепсе, при чему је посебна пажња посвећена расветљавању утицаја полиморфизама гена за TLR2, TLR3, TLR4 и ВДР исход тока болести код пацијената са сепсом лечених у јединици интензивне неге. Резултати ове докторске дисертације су указали на могућност истраживања нових терапијских циљева у лечењу пацијената са сепсом који имају повећан ризик за летални исход овог тешког стања због додатног оптерећења које се огледа у присуству мутираног генотипа за важан рецептор у препознавању опасних сигнала за организам као што је TLR3.

Имајући у виду све претходно наведене податке, Комисија позитивно оцењује тезу и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри кандидату Atia Ramadan Elkilanyu, под насловом: “Значај полиморфизама гена за Toll-у сличне рецепторе 2, 3, 4 и гена за рецептор за витамин Д за ток и исход болести код пацијената са траумом и/или сепсом” (енгл. “The role of Toll-like receptor 2, 3, 4 and vitamin D receptor genes polymorphisms for course and outcome of disease in patients with trauma and/or sepsis”).

Београд, 30. 5. 2014.

Комисија:

др Биљана Божић, ванредни професор Биолошког факултета

др Звонко Магић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије

др Маја Шурбатовић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије

БИОГРАФИЈА И БИБЛИОГРАФИЈА ДОКТОРАНТА

А) Биографија

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Atia Ramadan Mohamed Elkilany

Датум и место рођења: 11. 12. 1969., Al-Khmos, Велика социјалистичка народна либијска арапска цамахирија

Образовање:

1989 дипломирани биолог

2004 магистар биолошких наука

Запослење:

Курсеви:

Пројекти:

Национални пројекти:

година	назив
--------	-------

Међународни пројекти:

година	назив
--------	-------

Чланство у научним друштвима:

Страни језици:

Енглески

Посебне активности и награде:

Б) Библиографија:

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Elkilany A, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Toll-like receptors (TLR) 2, 3, and 4 genes polymorphisms in critically ill patients. Archives of biological archives. 2014; 66(3):

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Bozic B, Elkilany A, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z. Toll-like receptors genes polymorphisms in sepsis. Third Pan European Congress of Military Medicine, Belgrade, 2014:

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

2. Elkilany A, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z, Bozic B. Toll-like receptors (TLR) 2, 3, and 4 genes polymorphisms in critically ill patients. Archives of biological archives. 2014; 66(3):

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Bozic B, Elkilany A, Zeljic K, Surbatovic M, Djordjevic D, Magic Z. Toll-like receptors genes polymorphisms in sepsis. Third Pan European Congress of Military Medicine, Belgrade, 2014:

Магистарски рад

“Процена неких показатеља тумора за откривање кацера бешике“ (2004) на AL MERGEB Универзитету, Факултет уметности и науке / Al-khmos, Велика социјалистичка народна либијска арапска цамахирија. Нострификована на Универзитету у Београду, Биолошки факултет, (2009)