

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ГРУПНИ БРОЈ:			
Орг. јед.	Број	25-05-2022	Број лист
05	6236		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 10.11.2021. одлуком број IV-03-888/18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност полиморфизама у гену за рецептор витамина D са генском предиспозицијом и клиничким параметрима оболелих од остеоартритиса великих зглобова“ кандидата Владимира Вранића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Бранко Ристић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Др Данијела Цветковић**, научни сарадник Универзитета у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, Департман за природно-математичке науке, за ужу научну област ужу научну област Биологија, члан;
3. **Доц. др Немања Ранчић**, доцент и научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Владимира Вранића и подноси Наставно-научном већу следећи

2. ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Владимира Вранића под називом “ Повезаност полиморфизама у гену за рецептор витамина D са генском предиспозицијом и клиничким параметрима оболелих од остеоартритиса великих зглобова ” урађена је под менторством проф. др Гордане Шупић, ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду за ужу научну област Биологија са хуманом генетиком.

Наведена докторска дисертација представља оригиналну научну студију чији је предмет испитивања представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја генских полиморфизама за рецептор витамина D на развој остеоартротичног процеса великих зглобова.

Остеоартритис је дегенеративно прогресивно обољење зглобова која погађа око 3% хумане популације. Симптоми укључују јак бол у зглобовима, укоченост и отицање, који прогредирају током година и доводе до губитка покретљивости. Познати етиолошки фактори ризика за појаву примарног остеоартритиса су: старост изнад 60 година, женски пол и то у менопаузи, гојазност, велика физичка оптерећења, повреде зглобова, итд. Узроци и механизми настанка остеоартритиса нису у потпуности разјашњени. Сматра се да значајну улогу може имати и генетска предиспозиција, а кључну улогу би могао имати витамин D, који има есенцијалну улогу у метаболизму костију и у хомеостази калцијума и фосфата. Везивањем за рецептор витамина D (VDR), активна форма витамина (D3) регулише апсорпцију калцијума и фосфата из гастроинтестиналног тракта и реапсорпцију у бубрезима, што одржава ниво калцијума у крви. Уз паратиroidни хормон и калцитонин, витамин D има кључну улогу у минерализацији и ресорпцији костију. Међутим, витамин D има широк спектар ефеката и на различите типове ћелија што му обезбеђује потенцијалну улогу у великом броју комплексних болести, укључујући различите типове тумора, обољења са поремећајима инфламације и остеоартритис. У великом броју студија је испитивна потенцијална улога овог витамина у дегенеративним обољењима костију и зглобова, укључујући и остеоартритис. Више студија је испитивало повезаност нивоа витамина D у серуму са патогенозом и прогресијом остеоартритиса, као и суплементације витамином D у терапији остеоартритиса, али са неконзистентним резултатима.

2.2.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у научној области

Последњих година је за велики број типова комплексних системских инфламацијских болести, укључујући и остеоартритис, утврђена повезаност у учесталости генотипова различитих полиморфизама са предиспозицијом за настанак болести, као и са

патогенезом и прогресијом болести. Полиморфизми нуклеотидне секвенце (енгл. Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) представљају разлике у секвенци ДНК у једном нуклеотиду и највећи су извор генетичке варијабилности у хуманим популацијама. Полиморфизми гена за VDR би могли имати значајну улогу у предиспозицији и патогенези остеоартритиса.

У хуманом VDR гену до сада је откривено око 500 полиморфизама нуклеотидне секвенце, а само мали број њих има функционалне ефекте. Различите популације се одликују разликама у учесталости алела, што указује на потребу да се анализе учесталости и утврђивање повезаности полиморфизама VDR гена са ризиком за настанак обољења раде за специфичне популације.

Последњих година је већи број студија показао повезаност витамина D и полиморфизама у рецептору за витамин D са предиспозицијом за развој остеоартритиса. По сазнањима аутора доктората, код пацијената оболелих од остеоартритиса популације Србије ови полиморфизми до сада нису истраживани.

2.3. Оцена да је урађена дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом референтне литературе прикупљене систематским претраживањем биомедицинских база података *Medline*, *ScienceDirect*, *EBSCO* и *KOBSON*, коришћењем следећих кључних речи: *osteoarthritis*, *hip osteoarthritis*, *knee osteoarthritis*, *vitamin D receptor gene variants*, *fokI vdr taqI vdr apal polymorphism*, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу наведених чињеница комисија констатује да докторска дисертација кандидата Владимира Вранића под насловом „Повезаност полиморфизама у гену за рецептор витамина D са генском предиспозицијом и клиничким параметрима оболелих од остеоартритиса великих зглобова“, представља резултат оригиналног научног истраживања.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) Лични подаци

Владимир Вранић је рођен 05.03.1977. године у Подујеву, АП Косово, Србија. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 2002. године, са просечном оценом 9,22 а 2011. специјализацију из ортопедске хирургије на Војномедицинској академији, Универзитет одбране у Београду. Члан је више струковних удружења и похађао је више стручних едукација.

Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Клиничка и експериментална хирургија. Положио је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија.

Аутор/коаутор је више публикација у националним и међународним часописима. Од тога је један рад публикован у целости, категорије M53, у коме је први аутор, што га квалификује да је испунило услове за оцену и одбрану ове докторске дисертације.

Б) Списак објављених радова

1. **Vranić V**, Zeljić K, Štefik D, Ivković N, Abazović D, Arsenijević N, Vojvodić D, Šupić G. Vitamin D receptor gene variants contribute to hip and knee osteoarthritis susceptibility. Arch Biol Sci. 2021;73(2):247-55. **M23**
2. Štefik D, **Vranic V**, Ivkovic N, Abazovic D, Maric D, Vojvodic D, Supic G. An insight into osteoarthritis susceptibility: Integration of immunological and genetic background. Bosn J Basic Med Sci. 2021;21(2):155-162. **M22**
3. **Vranić V**, Floranović Potić M, Petrović M, Starcević S, Supić G. Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene in Osteoarthritis. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2018-0075. **M51**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија су идентични са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Владимира Вранића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви рада, Хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце. Написана је на 40 страница, и садржи 11 слика и 10 табела. Литература садржи 123 цитираних библиографских јединица из стручних публикација.

У уводном делу је кандидат, цитирајући релевантну литературу, изнео досадашња сазнања о остеоартритису, почевши од инциденце и преваленце обољења, те истичући одлучујуће факторе ризика, кључне за почетак и прогресију патолошког процеса. Затим је описао етапе у патогенези остеоартритичног процеса укључујући патохистолошке промене зглобне хрскавице, као и промене на синовијалним мембранама зглобова. Описани су критеријуми за постављање дијагнозе остеоартритиса, закључно са диференцијацијом степена болести по стадијумима. Направљен је осврт на тренутно актуелне ставове о могућностима превенције, неоперативног и оперативног начина лечења, индикацијама за њихову примену и очекиваних резултата лечења.

Такође, описана је улога витамина D у организму, његов метаболизам, утицај на ћелијске рецепторе, генска регулација експресије рецептора за витамин D и његов утицај на процес остеоартритиса.

Основни циљ овог истраживања био је да анализира повезаност полиморфизама гена рецептора за витамин D (FokI, TaqI, ApaI) с предиспозицијом и клиничкопатолошким карактеристикама пацијената с остеоартритисом у нашој популацији.

Постављено је више хипотеза - да разлике у учесталостима генотипова полиморфизама VDR гена показују потенцијалну повезаност с ризиком за појаву остеоартритиса код пацијената у нашој популацији, да полиморфизми FokI, TaqI и ApaI у VDR гену могли би бити повезани с демографским, етиолошким и/или клиничкопатолошким параметрима код пацијената с остеоартритисом и да постојање гаметске неравнотеже везаности између истраживаних полиморфизама VDR гена и значајне разлике у дистрибуцији хаплотипова FokI, TaqI, ApaI VDR гена између групе пацијената с остеоартритисом и контролне групе маже указати на постојање хаплотипова VDR гена који носе повишени ризик за настанак остеоартритиса.

У поглављу Материјал и методе детаљно су описане све спроведене методе.

Истраживање је спроведено по типу ретроспективне, клиничке и неинвазивне студије. Узорци периферне крви пацијената са остеоартритисом су прикупљени у периоду од 2015-2018 године. Истраживањем су били обухваћени испитаници популације Србије, оболели од остеоартритиса који су оперисани у Клиници за ортопедију и трауматологију ВМА, док су контролну групу чинили здрави даваоци крви, одговарајуће полне и старосне дистрибуције и без клиничких манифестација ОА ни других системских инфламацијских или аутоимунских обољења. Описан је начин узорковања периферне крви и припреме за анализе. Учесталост полиморфизама и повезаност се клиничко-патолошким параметрима у групи болесника са остеоартритисом упоређивана је у односу на контролне групе испитаника.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани табелама и графиконима. Детектоване су очекиване разлике у учесталости генотипова полиморфизама VDR гена између оболелих од остеоартритиса и испитаника контролне групе. Добијене разлике у учесталости генотипова могу указати на потенцијалну повезаност полиморфизама у VDR гену са ризиком за настанак остеоартритиса великих зглобова.

Поглавље дискусија је написано систематично, наводећи преглед литературе са досадашњим научним истраживањима. Добијени резултати истраживања из ове докторске дисертације су јасно анализирани и поређени са релевантним литературним подацима истраживања других аутора из ове области .

На основу претходно изнетих чињеница комисија закључује да завршена докторска дисертација кандидата Владимира Вранића под називом „Повезаност полиморфизама гена за рецептор витамина D и генске предиспозиције за обољевање од остеоартритиса великих зглобова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања ове докторске дисертације могу бити формулисани тврдњом да су доказане значајне разлике у TaqI дистрибуцији генотипа

VDR између групе пацијената са ОА и здравих контрола, док је за FokI полиморфизам уочена тенденција ка различитој учесталости генотипа пацијената у односу на контролну групу.

Резултати анализе односа шанси прилагођене за пол и године, познате факторе ризика, показали су да је полиморфизам VDR TaqI значајно повезан с повећаним ризиком од ОА, док је полиморфизам VDR FokI повезан са значајно повећаним ризиком од ОА колена, али не и ОА кука.

У адитивном моделу, полиморфизам VDR ApaI је доведен у везу са смањеним ризиком за настанак ОА.

Полиморфизми VDR TaqI и FokI значајно повезани с појавом трајног (хроничног) бола. ApaI VDR полиморфизам је доведен у везу с породичном историјом ОА. Значајну разлику у учесталостима генотипова у односу на пол доказана је и за TaqI полиморфизам у односу на контролну групу, с другачијом дистрибуцијом генотипова између полова.

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

С обзиром да су доказане значајне разлике у дистрибуцији TaqI и FokI генотипа VDR између оболелих и здраве контролне групе, као и доказана веза ApaI полиморфизма VDR са потенцијално смањеним ризиком за настанак остеоартритиса, указује да би се ови полиморфизми могли користити као дијагностички и прогностички маркер.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије су публиковани у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23):

1. **Vranić V, Zeljić K, Štefik D, Ivković N, Abazović D, Arsenijević N, Vojvodić D, Šupić G. Vitamin D receptor gene variants contribute to hip and knee osteoarthritis susceptibility. Arch Biol Sci. 2021;73(2):247-55. M23**

ЗАКЉУЧАК

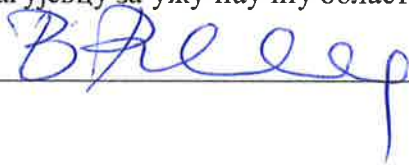
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Владимира Вранића под називом „Повезаност полиморфизама у гену за рецептор витамина D са генском предиспозицијом и клиничким параметрима оболелих од остеоартритиса великих зглобова“, сматра да је истраживање у оквиру ове тезе засновано на актуелним сазнањима и да је адекватно реализовано према прецизно постављеној методологији.

Комисија сматра да докторска дисертација урађена под менторством проф. др Гордане Шупић, представља оригинални научни допринос од научног и практичног значаја у дијагностиковању остеоартритиса у раној фази и прогнози прогресије процеса, као и прецизнијем планирању терапије.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „Повезаност полиморфизама у гену за рецептор витамина D са генском предиспозицијом и клиничким параметрима оболелих од остеоартритиса великих зглобова“ кандидата Владимира Вранића, буде позитивно оцељена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Бранко Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник



Др Данијела Цветковић, научни сарадник Универзитета у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, Департман за природно-математичке науке, за ужу научну област ужу научну област Биологија, члан



Доц. др Немања Ранчић, доцент и научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан



У Крагујевцу, април 2022.