

Биолошки факултет
Број захтева:33/96-1
Датум: 11.5.2018.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Варијанте кодирајућих и не кодирајућих региона гена узрочника дијабетеса адолтног типа код младих као модулатори фенотипа и регулатори генске експресије“

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Јована Д. Комазец

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду – Биолошки факултет

3. Година дипломирања: 2012.

4. Година уписа на докторске студије: 2014/2015

Универзитет у Београду-Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија еукариота.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме: др Милена Угрин (рођ. Радмиловић)

Звање: научни сараданик, Универзитет у Београду-Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Radmilovic M**, Zukic B, Stankovic B, Karan-Djurasevic T, Stojiljkovic M, Spasovski V, Tomic N, Dokmanovic L, Janic D, Pavlovic S. Thalassemia Syndromes in Serbia: An update. Hemoglobin. 2010;34(5): 477-485.
2. Giardine B, Borg J, Higgs D, Peterson K, Philipsen S, Maglott D, Singleton B, Anstee D, Basak AN, Clark B, Costa F, Faustino P, Fedosyuk H, Felice A, Francina A, Galanello R, Gallivan M, Georgitsi M, Gibbons R, Giordano P, Harteveld C, Hoyer J, Jarvis M, Joly P, Kanavakis E, Kolli P, Menzel S, Miller W, Moradkhani K, Old J, Papachatzopoulou A, Papadakis M, Papadopoulos P, Pavlovic S, Perseu L, **Radmilovic M**, Riemer C, Satta S, Schrijver I, Stojiljkovic M, Thein SL, Traeger-Synodinos J, Tully R, Wada T, Waye J, Wiemann C, Zukic B, Chui D, Wajcman H, Hardison R, Patrinos P. Systematic documentation and analysis of human genetic variation in hemoglobinopathies using the microattribution approach. Nat Genet 2011: 43(4): 295-301.
3. **Radmilovic M**, Zukic B, Stojiljkovic M, Bartsakoulia M, Stankovic B, Kotur N, Dokmanovic L, Georgitsi M, Patrinos G, Pavlovic S. Functional analysis of a novel KLF1 gene promoter variation associated with hereditary persistence of fetal hemoglobin. Annals of Hematology 2012, 92(1):53-8.
4. Milacic I, Barac M, Milenkovic T, **Ugrin M**, Klaassen K, Skakic A, Jesic M, Joksic I, Mitrovic K, Todorovic S, Vujovic S, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Molecular genetic study of congenital adrenal hyperplasia in Serbia: novel p.Leu129Pro and p.Ser165Pro CYP21A2 gene mutations. J Endocrinol Invest. 2015: 38(11): 1199-210.
5. **Ugrin M**, Stojiljkovic M, Zukic B, Klaassen K, Katsila T, Vasiljevic J, Dokmanovic L, Janic D, Patrinos GP, Pavlovic S. Functional Analysis of an Aγ-Globin Gene Promoter Variant (HBG1: g.-225_-222delAGCA) Underlines Its Role in Increasing Fetal Hemoglobin Levels Under Erythropoietic Stress. Hemoglobin. 2016;40(1):48-52.

Б:

Име и презиме: др Соња Павловић

Звање: научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Radmilovic M, Zukic B, Stojiljkovic M, Bartsakoulia M, Stankovic B, Kotur N, Dokmanovic L, Georgitsi M, Patrinos G, **Pavlovic S**. Functional analysis of a novel KLF1 gene promoter variation associated with hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Annals of Hematology* 2012;92(1):53-8.
2. Spasovski V, Tosic N, Nikcevic G, Stojiljkovic M, Zukic B, Radmilovic M, Karan – Djurasevic T, Srzentic S, Colovic M, **Pavlovic S**. The influence of novel transcriptional regulatory element in intron 14 on expression of Janus kinase 2 gene in myeloproliferative neoplasms. *J Appl Genet* 2012, 54(1):21-6.
3. Ugrin M, Stojiljkovic M, Zukic B, Klaassen K, Katsila T, Vasiljevic J, Dokmanovic L, Janic D, Patrinos GP, **Pavlovic S**. Functional Analysis of an A γ -Globin Gene Promoter Variant (HBG1: g.-225_-222delAGCA) Underlines Its Role in Increasing Fetal Hemoglobin Levels Under Erythropoietic Stress. *Hemoglobin*. 2016;40(1):48-52.
4. Marjanovic I, Kostic J, Stanic B, Pejanovic N, Lucic B, Karan-Djurasevic T, Janic D, Dokmanovic L, Jankovic S, Vukovic NS, Tomin D, Perisic O, Rakocovic G, Popovic M, **Pavlovic S**, Tosic N. Parallel targeted next generation sequencing of childhood and adult acute myeloid leukemia patients reveals uniform genomic profile of the disease. *Tumour Biol*. 2016;37(10):13391-13401.
5. Viennas E, Komianou A, Mizzi C, Stojiljkovic M, Mitropoulou C, Muilu J, Vihinen M, Grypioti P, Papadaki S, Pavlidis C, Zukic B, Katsila T, van der Spek PJ, **Pavlovic S**, Tzimas G, Patrinos GP. Expanded national database collection and data coverage in the FINDbase worldwide database for clinically relevant genomic variation allele frequencies. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D846-D853

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релеватне

листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа, коју ће на предлог Универзитета донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41, и M51.)

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 11.5.2018. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Жељко Томановић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија
4. Потврда Етичке комисије



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

33/96-11.5.2018.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 12. Статута Биолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно-научно веће Факултета, на VII редовној седници одржаној 11.5.2018. године, донело је

ОДЛУКУ

Прихвата се Извештај Комисије за оцену испуњености услова и научне заснованости теме докторске дисертације кандидата:

Јоване Комазец, дипломирани биолог, студијски програм Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија екариота, под називом:

“Варијанте кодирајућих и не кодирајућих региона гена узрочника дијабетеса адолтног типа код младих као модулатори фенотипа и регулатори генске експресије”

За менторе се именују:

1. др Милена Угрин, научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2. др Соња Павловић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Декан Биолошког факултета

Проф. др Жељко Томановић

Доставити:

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

НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 13. априла 2018. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације Јоване Д. Комазец, под насловом: „Варијанте кодирајућих и не кодирајућих региона гена узročника дијабетеса адултног типа код младих као модулатори фенотипа и регулатори генске експресије“.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад Јоване Д. Комазец, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Јована Д. Комазец

(девојачко презиме Васиљевић)

Датум и место рођења: 14. јануар 1986, Београд, Република Србија

Образовање:

2014. - Уписана на докторске студије Биолошког факултета, Универзитет у Београду;
Студијски програм: Молекуларна биологија
Модул: Молекуларна биологија еукариота

2012. - Дипломирани молекуларни биолог и физиолог,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

Запослење:

март 2016.- данас - Истраживач сарадник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство (ИМГГИ), Универзитет у Београду;

март 2015.- март 2016. - Истраживач приправник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство (ИМГГИ), Универзитет у Београду;

март 2013.- јун 2014.- Сарадник у настави, Катедра за физиологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду.

Курсеви:

2015. - COST Action IS1303 CHIPME Summer School “Genomics and Genethics: current developments and controversies”, 10-14 September 2015, Aegina island, Greece.

Пројекти:

Национални пројекат:

Од 2015. год. - Ретке болести: молекуларна патофизиологија, дијагностички и терапијски модалитети и социјални, етички и правни аспекти; ИИИ бр. 41004, Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије, 2011–2017

Чланство у научним друштвима:

Члан Српског друштва за молекуларну биологију

Члан Друштва генетичара Србије

Страни језици:

Енглески језик

Посебне активности и награде:

Од 2015. године – Учесник у програмима ИМГТИ за промоцију и популаризацију молекуларне биологије и науке

2015. - Учесник манифестације Ноћ истраживача 2015, Science in Motion for Friday Night Commotion 2014-15 "SCIMFONICOM 2014-15" (EU, H2020-MSCA-NIGHT-2014-633376)

Б. Библиографија:

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Milena Ugrin, Iva Milacic, Anita Skakic, Kristel Klaassen, **Jovana Komazec**, Sonja Pavlovic, Maja Stojiljkovic. Molecular Genetic Strategy for Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia in Serbia. Genetika. 2017;49(2):457-67. **M23, IF 0.351**
2. Milena Ugrin, Maja Stojiljkovic, Branka Zukic, Kristel Klaassen, Theodora Katsila, **Jovana Vasiljevic**, Lidija Dokmanovic, Dragana Janic, George P. Patrinos, Sonja Pavlovic. Functional analysis of a Aγ-globin gene promoter variant (HBG1:g.-225_-222delAGCA) underlines its role in increasing fetal hemoglobin levels under erythropoietic stress. Hemoglobin. 2016;40(1):48-52. doi: 10.3109/03630269.2015.1107842. Epub 2015 Nov 16 **M23, IF 0.77**
3. **Jovana Vasiljevic**, Lada Zivkovic, Andrea Cabarkapa, Vladan Bajic, Ninoslav Djelic, Biljana Spremo-Potparevic. Cordyceps sinensis: Genotoxic Potential in Human Peripheral Blood Cells and Antigenotoxic Properties Against Hydrogen Peroxide by Comet Assay. Altern Ther Health Med. 2016 Jun;22 Suppl 2:24-31. **M22 IF 1.329**

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

/

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Komazec J**, Ugrin M, Anđelković M, Zukić B, Zdravković V, Sajić S, Pavlović S. Molecular characterization of Maturity-Onset Diabetes of the Young in Serbian pediatric patients. 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia, September 20.-22. 2017, Belgrade, Serbia. Abstract book: p143. [Poster No: P40-bm]
2. Ugrin M, Stojiljković M, Zukić B, Klaassen K, **Komazec J**, Skakić A, Dokmanović L, Janić D, Patrinos GP, Pavlović S. genetic modifiers of β -thalassemia: a rise of a novel therapy approaches. 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia, September 20.-22. 2017, Belgrade, Serbia. Abstract book: p173. [Poster No: P70-BM]
3. **Vasiljevic J**, Ugrin M, Stojiljkovic M, Zukic B, Klaassen K, Katsila T, Dokmanovic L, Janic D, Patrinos GP, Pavlovic S. Functional analysis of an A γ -globin gene promoter variant (HBG1: g.-225_-222delAGCA) underlines its role in increasing fetal hemoglobin levels under erythropoietic stress. The European Human Genetics Conference, May 21.-24. 2016, Barcelona, Spain. [Poster No. P13.23C]
4. Nikola Kotur, Branka Zukic, Biljana Stankovic, Goran Milosevic, Lidija Dokmanovic, Dragana Janic, Jelena Lazic, Sanja Srznetic, **Jovana Vasiljevic**, Vlada Gasic, Anita Skakic, Natasa Tomic, Sonja Pavlovic. Maintenance therapy of childhood ALL patients induces TPMT gene expression in VNTR dependent manner. Characterization of inflammatory and apoptotic molecular markers of active Crohn's disease. GENOMIC MEDICINE - Bridging research and the clinic, 3 - 7 May 2016, Portorz, Slovenia. Abstract book: p44.
5. **J. Vasiljevic**, M. Stojiljkovic, K. Klaassen, B. Zukic, L. Dokmanovic, D. Janić, M. Ugrin, S. Pavlovic. Functional analysis of the four base pair deletion upstream of the A γ -globin gene associated with decreased gene expression. 11th Balkan Congress of Human Genetics, September 17th – 20th 2015, Belgrade, Serbia. Abstract book: p89.

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

/

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације: „Варијанте кодирајућих и не кодирајућих региона гена узročника дијабетеса адултног типа код младих као модулатори фенотипа и регулатори генске експресије“

Полазне основе:

Дијабетес адулног типа код младих (енгл. Maturity-onset diabetes of the young, MODY) представља посебан облик дијабетеса који настаје услед неправилног функционисања бета ћелија панкреаса [1]. Одликује се појавом дијабетеса у адолесцентном периоду, аутозомно доминантним типом наслеђивања и очуваном ендемоном синтезом инсулина. Процена је да MODY чини 1-2% свих случајева дијабетеса [2].

MODY представља моногенски облик дијабетеса који настаје услед промене у једном гену. До данас је описано 13 различитих гена (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11* и *ABCC8*) одговорних за настанак MODY дијабетеса, према којима су дефинисани и различити MODY подтипови [3]. Сваки подтип има специфичне клиничке карактеристике.

MODY дијабетес настаје, у 80-90% случајева, услед промена у генима *HNF1A/4A*, *GCK* и *HNF1B*, који дефинишу и четири најчешћа подтипа [3]. *MODY-HNF1A* подтип се одликује израженом хипергликемијом. Пацијенти код којих постоји промена у гену *HNF1A* примарно треба да се лече сулфонилуреом, оралним антидијабетиком, јер се њиме постиже боља гликемијска контрола него применом инсулина. Код ових пацијената неопходна је редовна контрола због високог ризика од микро- и макроваскуларних компликација дијабетеса [4]. Сличне одлике има и *MODY-HNF4A* подтип, стим што је заступљен са мањом учесталости. Промене у гену *GCK* доводе до *MODY-GCK* подтипа, који се одликује гликемијом нешто изнад горње границе, али стабилном током целог живота. Код овог подтипа се не примењује терапија, већ се пацијентима даје одговарајуће дијета. Ризик од микро- и макроваскуларних компликација је минималан [5]. Потврда да се ради о овом облику дијабетеса је важна приликом планирања породице, да би се у трудноћи избегле потенцијалне компликације код мајке и детета [5; 6]. *MODY-HNF1B* који настаје услед промена у гену *HNF1B*, издваја се од претходна 3 подтипа по присуству циста на бубрезима и малформацијама урогениталног тракта. Промене на бубрезима могу да се јаве у детињству и пре дијабетеса. По дијагнози дијабетеса пацијентима се даје најчешће инсулин [7].

До данас је идентификовано преко 1000 различитих промена у свим генима који доводе до MODY дијабетеса, и већина варијанти је специфична за појединачне фамилије [8]. Најчешће су у питању промене замене једног нуклеотида (енг. missense variants), а затим и промене које доводе до преурањеног стоп кодона (енг. nonsense variants), промене које мењају место искрајања транскрипта (енг. splice site variants), као и делеције и инсерције које доводе до измењеног оквира читања (енг. frameshift variants). Промене су пронађене у скоро свим егзонима гена, као и егзон-интрон границама [8]. За ген *HNF1B*, карактеристичне су и велике делеције које у 30% случајева настају *de novo* [9]. О ефекту промена у регулаторним регионима гена постоји мало литературних података.

MODY дијабетес је клинички и генетички веома хетероген. Због преклапајућих клиничких карактеристика, често се погрешно дијагностикује као дијабетес типа 1 или типа 2, или није ни препознат код пацијената [10]. Да би се пацијентима поставила права дијагноза непоходно је урадити генетички тест. На основу резултата генетичког теста одређује се подтип MODY дијабетеса, према коме се одређује и врста терапије као и даља предикција тока болести [3].

Предмет докторске дисертације:

Предмет докторске дисертације је испитивање молекуларно генетичке основе моногенског дијабетеса адултног типа код младих (MODY) и функционална карактеризација потенцијално нових или неокарактерисаних варијанти.

Научни циљ докторске дисертације:

У овој студији спровешће се прво генетичко тестирање пацијената са сумњом на MODY дијабетес, и утврдиће се спектар варијанти у генима за MODY дијабетес у Србији.

Први део истраживања везан је за генетичку анализу кодирајућих региона гена применом секвенцирања нове генерације (енг. Next Generation Sequencing, NGS) и MLPA (енг. Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) есеја, као и обраду података, како би се пацијенти сврстали о одговарајуће подтипове према њиховој генетичкој основи.

Моногенски дијабетес, осим што настаје услед промена у кодирајућим регионима гена, настаје и услед промена у промоторским регионима. Стога ће се у другом делу истраживања методом Сангеровог секвенцирања испитати промоторски региони четири гена који су најчешће одговорни за настанак MODY дијабетеса.

Трећи део истраживања бавиће се функционалном карактеризацијом потенцијално нових и неокарактерисаних варијанти. У зависности од тога које варијанте буду одабране, примениће се одговарајућа функционална анализа.

Материјал и методе:

У сарадњи са Одељењем за ендокринологију Универзитетске дечје клинике, прикупиће се узорци периферне крви пацијената са клиничком сликом MODY дијабетеса, као и њихових родитеља и формираће се биобанка MODY пацијената.

Како би се извршила молекуларна анализа MODY гена примениће се 3 методе. Методом секвенцирања нове генерације испитаће се кодирајући региони свих гена релевантних за MODY дијабетес, а метода вишеструког умножавања проба које је зависно од лигације ће се применити како би се детектовале потенцијалне велике делеције у генима. Промоторски региони гена најчешћих MODY типова ће се секвенцирати методом по Сангеру. Прајмери за секвенцирање промоторских региона, као и прајмери који ће се користити за потврду детектованих варијанти у MODY генима, дизајнираће се на основу секвенци присутних у базама података и коришћењем доступних онлајн софтвера.

Како би се испитао ефекат потенцијално нових или неокарактерисаних варијанти спровешће се њихова функционална карактеризација. Активност промотора испитаће се употребом CAT (енг. *Chloramphenicol Acetyltransferase*, CAT) функционалних есеја, а интеракција промоторског региона који носи варијанту са транскрипционим факторима ће се испитати методом успорене електрофоретске мобилности (енг. *Electrophoretic Mobility Shift Assay*, EMSA). За потребе анализе варијанти у кодирајућем региону, прво ће се успоставити стабилан ћелијски модел систем едитовањем гена технологијом „CRISPR/Cas9“, а затим испитати ефекат варијанте. Методе које ће такође бити коришћене за потребе ових експеримената су: изолација ДНК, реакција ланчаног умножавања полимеразом (енг. *PCR*), агарозна електрофореза, клонирање гена у одговарајуће експресионе векторе, трансформација бактерија, трансфекција, изолација нуклеарних протеина и електрофореза у гелу од полиакриламида.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци):

1. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia*. 2017; 60: 609-612.
2. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013; 4: 522-535.
3. Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13690.

4. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75: 422-426.
5. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014; 311: 279-286.
6. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, Hwang JL, Greeley SA, Philipson LH. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol*. 2016; 53: 703-708.
7. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2703-2708.
8. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanne-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22.
9. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, Dubois-Laforgue D, Dusselier L, Gautier JF, Jadoul M, Laloi-Michelin M, Jacquesson L, Larger E, Louis J, Nicolino M, Subra JF, Wilhem JM, Young J, Velho G, Timsit J. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. 2005; 54: 3126-3132.
10. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015; 15: 110.

Г. Закључак и предлог:

На основу пријаве теме за докторску дисертацију и пратеће документације коју је поднела студенткиња Јована Д. Комазец, као и анализе одговарајуће литературе која подржава тему, Комисија закључује да је предмет истраживања предложене теме докторске дисертације Јоване Д. Комазец научно оправдан, актуелан и подржан адекватном методологијом. У оквиру предложене докторске теме испитаће се молекуларна основа моногенског дијабетеса адултног типа код младих (енгл. Maturity onset diabetes of the young, MODY). Овај облик дијабетеса спада у ретке облике дијабетеса који се наслеђује на аутозомно доминантан начин. MODY дијабетес је клинички и генетички веома хетероген, услед чега може да се преклапа са другим облицима дијабетеса попут дијабетеса типа 1 или типа 2. Стога је једино путем генетичких тестова могуће са сигурношћу утврдити да се ради о MODY дијабетесу, као и да се одреди MODY подтип, од чега зависи и терапија код пацијената. Узорци пацијената са клиничком сликом MODY дијабетеса биће анализирана савременим методама за анализу гена, попут методе секвенцирања нове генерације (енгл. NGS) и методе вишеструког умножавања проба које је зависно од лигације (енгл. MLPA). Секвенцирање промоторских региона гена који су одговорни за најчешће MODY подтипове обавиће се методом секвенцирања по Сангеру. На овај начин ће се свеобухватно анализирати гени одговорни за MODY дијабетес, након чега ће бити могуће анализирати корелацију нових генотипова и њихове фенотипске манифестације. У наставку истраживања, с обзиром да примењене методе пружају могућност детекције нових варијанти, како у кодирајућем тако и у промоторском региону, потенцијално нове варијанте ће бити функционалном окарактерисане одговарајућим методама, што ће допринети бољем разумевању молекуларне основе ове болести.

На основу изложеног, Комисија закључује да је образложена тема докторске дисертације Јоване Д. Комазец у потпуности научно оправдана и да кандидат задовољава све услове за успешну реализацију предложеног истраживања. Комисија предлаже наставно-научном већу Биолошког факултета да прихвати ову тему под насловом „Варијанте кодирајућих и некодирајућих региона гена узрочника дијабетеса

адулног типа код младих као модулатори фенотипа и регулатори генске експресије“ и да одобри израду предложене докторске дисертације. За менторе се предлажу др Милена Угрин, научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство и др Соња Павловић, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

Београд, 26. април 2018.

Комисија:

др Милена Угрин, научни сарадник,
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство,
Универзитет у Београду

др Светлана Радовић, редовни професор,
Биолошки факултет,
Универзитет у Београду

др Соња Павловић, научни саветник,
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство,
Универзитет у Београду



UNIVERZITETSKA DEČJA KLINIKA
Telefon: 011/ 20 60 652
Faks: 011/ 26 84 672
klinika@udk.bg.ac.rs
Beograd
Tiršova 10

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
УНИВЕРЗИТЕТСКА ДЕЧЈА КЛИНИКА

ПРИМЉЕНО: 19.03.2016

Ож.лод	Број	Прилог	Вредност
017/6	26/179		

Na osnovu odredaba Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. Glasnik RS br. 30/2010. od 07.05.2010. godine), Pravilnika o uslovima i načinu kliničkog ispitivanja leka, postupku i sadržaju dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka (Sl. Glasnik RS br. 19/07), Poslovnika o radu Etičkog odbora Univerzitetske dečje klinike, postupajući u skladu sa Načelima dobre kliničke prakse (GCP), Etički odbor Univerzitetske dečje klinike u sastavu:

Doc. dr Vera Zdravković, pedijatar, predsednik
Prof. dr Dragana Janić, pedijatar, zamenik predsednika
Dr Ivan Rakić, dečji hirurg, član
Doc. dr Dragana Bogićević, pedijatar, član
Prof. dr Vojislav Parezanović, pedijatar, član
Prof. dr Milica Bajčetić, klinički farmakolog, član
Dipl. pravnik Branka Krunic, pravnik u KCS, član

odlučujući o zahtevu Jovane Vasiljević, molekularnog biologa i fiziologa, na svojoj sednici održanoj dana 03.03.2016. godine, doneo je jednoglasno sledeću

ODLUKU

ODOBRAVA SE sprovođenje istraživanja u okviru naučno-istraživačkog projekta: **"Retke bolesti: molekularna patofiziologija, dijagnostički i terapijski modaliteti i socijalni, etički i pravni aspekti"** broj III41004/2011.

Obrazloženje

Na svojoj sednici održanoj dana 03.03.2016. godine, Etički odbor je razmatrao zahtev za odobrenje sprovođenja istraživanja u okviru naučno-istraživačkog projekta: **"Retke bolesti: molekularna patofiziologija, dijagnostički i terapijski modaliteti i socijalni, etički i pravni aspekti"** broj III41004/2011.

U ovoj studiji ispitiće se genetička osnova adultnog tipa dijabetesa kod mladih (eng. *Maturity-Onset of Diabetes of the Young*, MODY).

Podnosilac zahteva: Jovana Vasiljević, istraživač pripravnik
Laboratorija za molekularnu biomedicinu
IMGGI, Univerzitet u Beogradu

Mentor: Doc. dr Vera Zdravković.

Eksperimentalni deo ovog istraživanja biće realizovan u Laboratoriji za molekularnu biomedicinu na Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), Univerziteta u Beogradu u saradnji sa lekarima sa Odeljenja endokrinologije, Centra za pedijatriju, Univerzitetske dečje klinike, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Rezultati istraživanja biće korišćeni u izradi doktorske disertacije Jovane Vasiljević, diplomiranog molekularnog biologa i fiziologa.

Razmatrajući celokupnu priloženu dokumentaciju, Etički odbor je, shodno ovlašćenjima iz odredbe člana 36 Pravilnika o uslovima i načinu kliničkog ispitivanja leka, postupku i sadržaju dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka („Službeni glasnik RS“ 102/06), konstatovao da je ista u skladu sa načelima i smernicama dobre kliničke prakse (GCP), te je saglasno svemu navedenom doneo odluku kao u izreci.

Napomena: prilikom donošenja Odluke, u glasanju nije učestvovala Doc. dr Vera Zdravković.

Dostaviti

- Službi za opšte i pravne poslove
- podnosiocu zahtev
- a/a



UNIVERZITETSKA DEČJA KLINIKA
ZA ETIČKI ODBOR

ZAMENIK PREDSEDNIKA

Prof. dr Dragana Janić