

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/363

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

17.01.2018

(Датум)

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**Механизам настанка хетеротопне осификације и конципирање одговарајућег третмана
(Mechanism of heterotropic ossification and finding the appropriate treatment)**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ

Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Мр Јелена (Радивоје) Гвозденовић-Јеремић

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

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Магистарске студије, Биотехнологија

3. Година завршетка
претходног нивоа студија: 1998.

4. Година уписа на докторске студије: 2016. (упис на трећу годину са магистратуром)

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Биохемијско инжењерство и биотехнологија

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: др Љиљана Мојовић

Звање: Редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **L. Moјović**, K. Dierksen , R Upson, B Caldwell, J. Lawrence, J Trempy , P. McFadden, Blind and naïve classification of toxicity by fish chromatophores, *J Appl Toxicol* , **24**(5) (2004):355-61. ISSN: 0260-437X; IF(2004)=1.360.
2. K Dierksen, **L. Moјović**, B Caldwell, R. Preston, R Upson, J Lawrence, P. McFadden and J. Trempy, " Responses of fish chromatophore-based cytosensor to a broad range of biological agents. ", *J Appl Toxicol* , **24**(5) (2004):363-9. . ISSN: 0260-437X; IF(2004)=1.360.
3. **L. Moјović**, S. Nikolić., M. Rakin, M. Vukašinović, Production of bioethanol from corn meal hydrolyzates, *Fuel*, **85** (12-13), 2006, 1750-1755. ISSN: 0016-2361; IF(2006)=1.358.
4. S. Nikolić, **L. Moјović**, M. Rakin, D. Pejin, J. Pejin, Ultrasound-assisted production by simultaneous saccharification and fermentation of corn meal. *Food Chemistry*, **122** (1) (2010) 216-222. ISSN: 0308-8146 ; IF(2010)=3.458.
5. **L. Moјović**, D. Pejin, M. Rakin, J. Pejin, S. Nikolić, A. Djukić-Vuković, How to improve the economy of bioethanol production in Serbia, *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **16** (8) (2012) 6040-6047, ISSN 1364-0321; IF(2012)=5.627
6. L. Mancic, A. Djukic-Vukovic, I. Dinic, M. G. Nikolic, M. D. Rabasovic, A. J. Krmpot, A. M.L.M. Costa, D. Trisic, M.Lazarevic, **L Moјovic**, O. Milosevic, NIR photo-driven upconversion in NaYF4:Yb,Er/PLGA particles for in vitro bioimaging of cancer cells, *Materials Science & Engineering C*, 91 (2018) 597–605. ISSN 0928-4931; IF(2017)= 5.080

Обавештавамо вас да је Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 20.09.2018. године 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 ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

ДП

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 104. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 76. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 20.09.2018.године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације мр **Јелене Гвозденовић-Јерemiћ**, дипломираног инжењера технологије, под називом: **„Механизам настанка хетеротопне осификације и конципирање одговарајућег третмана (Mechanism of heterotropic ossification and finding the appropriate treatment)“**.

Одобрава се студенту да докторску дисертацију пише и брани на енглеском језику.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За ментора се одређује: др Љиљана Мојовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду на сагласност, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

UNIVERZITET U BEOGRADU

Tehnološko-metalurški fakultet

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Podobnost teme i kandidata **Jelene Gvozdenović-Jeremić, diplomiranog inženjera biohemijškog inženjerstva i biotehnologije** za izradu doktorske disertacije.

Odlukom Nastavno Naučnog veća Tehnološko Metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu br. 35/297 od 23.08.2018. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom:

“Mehanizam nastanka heterotopne osifikacije i koncipiranje odgovarajućeg tretmana”

“Mechanism of heterotropic ossification and finding the appropriate treatment”

Koju je predložila Mr Jelena Gvozdenović -Jeremić, dipl ing.

Na osnovu pregleda dokumentacije koju je dostavio kandidat Komisija podnosi sledeći

R E F E R A T

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Jelena Gvozdenović-Jeremić (rođena Gvozdenović) rođena je 1. septembra 1969. Godine u Beogradu. Osnovnu školu „Ćirilo i Metodije” u Beogradu završila je sa odličnim uspehom, kao i srednju „XI Gimnaziju”- smer Mikrobiologija u Beogradu. Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, na Odseku za hemijsko i biohemijško inženjerstvo, upisala je školske 1988/89 godine. Diplomirala je 6. Maja 1994. Godine na Katedri za Biohemijško inženjerstvo sa ocenom 10 na diplomskom radu i prosečnom ocenom tokom studija 8,70 čime je stekla zvanje inženjera biohemijškog inženjerstva i biotehnologije. U maju 1994 zapošljava se u Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo kao istraživač saradnik na projektu: Proizvodnja Rekombinantnog insulina finansiranog of Ministarstva nauke Srbije.

Magistarske studije upisala je 1994/1995 godine. Magistarski rad pod nazivom „Optimizacija parametara proizvodnje rekombinantne penicilin G amidaze u *E.coli* “ odbranila je sa ocenom 10 pod rukovodstvom prof. Dr Josipa Barasa decembra 1998. Sve ispite predviđene planom i programom magistarskih studija položila je sa prosečnom ocenom 9,55.

Školske 2016/2017 godine upisala je doktorske akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, studijski program Biohemijško inženjerstvo i Biotehnologija, pod mentorstvom prof. Dr Ljiljane Mojović. Na treću godinu akademskih doktorskih studije je upisana sa završenom magistraturom uz priznavanje 120 ESPB.

1.2. Stečeno naučno-istraživačko iskustvo

Godine 1998. Jelena Gvozdenović-Jeremić dobija poziciju istraživača na Iowa State University gde se bavi ekspresijom i proizvodnjom rekombinantnih proteina u kvascu, bakterijama i biljkama. Projekat je bio finansiran od strane kompanije 'Prodigene'. Od decembra 2002. Godine prihvata poziciju Menadžera laboratorije na Wayne State University u Detroitu gde je finansirana sa projekta Nacionalnog instituta za zdravlje.

Evropskom projektu '3D Repertoire' se priključuje 2006 u EMBL (European Molecular Biology Laboratory) u Heidelbergu kao rukovodilac Fermentacione jedinice koja je odgovorna za proizvodnju rekombinantno eksprimiranih proteina u kvascu za potrebe otkrivanja kristalografske strukture proteina i interakcija protein-protein ili protein-lipid.

Godine 2010 se priključuje projektu na Nacionalnom Institutu za zdravlje u Vašingtonu (DC), gde provodi više od šest godina radeći istraživanja iz biologije razvitka kostiju i naslednih bolesti kostiju. Aktivno učestvuje u otkrivanju uloge Wnt i Hedgehog signalnog mehanizma i njihovim ulogama u različitim bolestima kod ljudi. Godine 2016, kao osnivač i glavni naučni rukovodilac "Nostopharma" kompanije nastavlja istraživanja u smeru otkrivanja nove terapije za patološki rast kostiju.

Spisak objavljenih naučnih radova:

Radovi objavljeni u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti M21a

1. Kim W., Khan S., Gvozdenovic-Jeremic J., Yang Y et al., *Interacting network of Hippo, Wnt B-catenin and Notch signaling represses liver tumor formation*, Journal of Clinical Investigation; (2017)-127(1):137-152. IF(2017)=13.251, ISSN: 0950-1991
2. Regard JB., Malhotra D., Gvozdenovic-Jeremic J., Josey M., Chen M., Weinstein L., Shore E., Kaplan F., Yang Y., *Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification*, Nature Medicine (2013) 19(11):pp.1505-1512. IF(2013)=28.054, ISSN: 1078-8956
3. Shibata Y, Gvozdenovic-Jeremic J., Love J, Kloss B, White JF, Grisshammer R, Tate CG. "Optimising the combination of thermostabilising mutations in the neurotensin receptor for structure determination", Biochim Biophys Acta, (2013) Apr; 1828(4) pp. 1293-12301. IF(2013)=7.854, ISSN: 006-3002
4. White J, Noinaj N, Shibata Y, Love J, Kloss B, Gvozdenovic-Jeremic J., Shah P, Joseph Shiloach, Christopher G. Tate, Reinhard Grisshammer, *Structure of the agonist bound Neurotensin receptor NTS1*, Nature, (2012) Oct 25:490(7421); pp.508-513. IF(2012)=38.597, ISSN:0028-0836
5. Gallego O., Betts M., Gvozdenovic-Jeremic J., Matzezki C., Trott J., Bonn S., Russell R., Kaksonen M., Gavin A.C "A systematic screen for protein-lipid interactions in *S. Cerevisiae*" Molecular Systems Biology, (2010) Nov. 6, pp. 1-15. IF(2011)= 8.626, ISSN:1744-4292

Radovi objavljeni u vrhunskom međunarodnom časopisu M21

1. Jin Y., Cong Q. , Gvozdenovic-Jeremic J.; Hu J.; Zhang Y., Terkeltaub R, Yang Y.: *Enpp1 inhibits ectopic joint calcification and maintains articular chondrocytes by repressing Hedgehog signaling*, Development (2018). IF(2017)=5.413, ISSN: 0950-1991.

2. Inagaki S, Ghirlando R, White JF, Gvozdenovic-Jeremic J, Northup JK, Grisshammer R "Modulation of the interaction between neurotensin receptor NTS1 and Gq protein by lipid", J Mol Biol, (2012) Mar 16;417(1-2) ; pp.95-111. IF(2012)=7.308, ISSN:0022-2836
3. Lane LA, Fernández-Tornero C, Zhou M, Morgner N, Ptchelkine D, Steuerwald U, Politis A, Lindner D, Gvozdenovic J, Gavin AC, Müller CW, Robinson CV, *Mass spectrometry reveals stable modules in holo and apo RNA polymerases I and III*, Structure, (2011) Jan 12; 19(1); pp. 90-100. IF(2011)=6.347, ISSN:0969-2126
4. Zhong Q., Gvozdenovic-Jeremic J., Li G., Greenberg M., "Up-regulation of the cell integrity pathway in *S.cerevisiae* suppress temperature sensitivity of mutants lacking mitochondrial anionic phospholipids", Journal of Biological Chemistry, (2007) Jun 1;282(22):15946-53. IF(2008)=5.520, ISSN:0021-9258
5. Gohil V., Gvozdenovic-Jeremic J., Schlame M., Greenberg ML.: "Binding of 10-N-nonyl acridine orange to cardiolipin-deficient yeast cells: implications for assay of cardiolipin", Analytical Biochemistry, (2005) Aug 15;343(2);350-352. IF(2005)=3.088, ISSN:0003-2697
6. Gvozdenovic-Jeremic J, Zhong Q., Webster P., Zhou J. Greenberg ML.: "Loss of function of *KRE5* suppresses temperature sensitivity of mutants lacking mitochondrial anionic lipids" Mol Bio Cell, (2005) Feb., Vol:16, pp.665-675. IF(2005)=6.520, ISSN: 1059-1524
7. G.Ljubijankic, J.Gvozdenovic, M.Sevo and G.Degrassi: "High-level secretory expression of penicillin amidase from *Providencia rettgeri* in *Saccharomyces cerevisiae*: purification and characterization" Biotechnol Prog, Mar-Apr (2002) vol:18(2), p.330-336. IF(2002)=1.754, ISSN: 8756-7938

Radovi objavljeni u istaknutom međunarodnom časopisu M22

1. Cotton JC, Pometto AL 3rd, Gvozdenovic-Jeremic J. "Continuous lactic acid fermentation using a plastic composite support biofilm reactor" Appl Microbiol Biotechnol (2001) Dec: 57(5-6) pp:636-30. IF(2001)=1.754, ISSN:0175-7598

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i ostvarenih rezultata tokom doktorskih studija i u okviru naučno-istraživačkog rada na projektima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Nacionalnog Instituta za zdravlje, Sjedinjenih Američkih država, kao i inovacionim projektima države Merilend, Mr Jelena Gvozdenović-Jeremić, diplomirani inženjer biohemijškog inženjerstva i biotehnologije, pokazala je izuzetnu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. Objavila je 5 radova kategorije M21a, 7 radova kategorije M21 i jedan kategorije M22. Takođe, iz predložene teme doktorske disertacije, kandidat je do sada objavio jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21a), jedan rad u međunarodnom časopisu (M21), čime ispunjava potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

Skeletni sistem je kompleksan organ koji se formira tokom embriogeneze, znatno uvećava tokom detinjstva, remodeluje tokom celog života i regeneriše nakon povreda. Prostorno

gledano, granice skeletnog sistema su jasno ograničene u ljudskom telu. Vanskeletna formacija kostiju ili heterotopna osifikacija javlja se sporadično i predstavlja klinički problem jer dovodi do bola, otoka i potpune imobilizacije zglobova. Heterotopna ili ektopična osifikacija je problem koji se javlja kao posledica traume na koštano ili meko tkivo, ili mnogo ređe kao posledica genetske mutacije kod retkih naslednih bolesti kao što je, na primer, progresivna koštana heteroplazija (engleski Progressive Osseous Heteroplasia ili POH). Mehanizam ove osifikacije je nedovoljno razjašnjen, ali je poznato da se glavni defekt dešava na nivou neadekvatne i ubrzane metaplastične osifikacije koja ima za rezultat formiranje lamelarne kortikosteroidne kosti. Pretpostavlja se da su multipotente mezenhimske matične ćelije (MSC) ćelije koje se diferenciraju u osteoblaste. Stimulatorni G proteinski kompleks je nedavno prepoznat kao ključni regulator mezenhimalnih ćelija skeletnog sistema. Inaktivirajuća mutacija alfa subjedinice stimulatornog G proteinskog regulatornog kompleksa ($G\alpha_s$), adenil ciklaze (GNAS1), koja se javlja kod retke genetske bolesti POH, je glavni uzrok fenotipa - nekontrolisanog i progresivnog formiranja patološke osifikacije van skeletnog sistema, najčešće u okolnom mekom tkivu. Kao što često biva, iz primera retkih bolesti i mutacija koje one nose, možemo naučiti dosta o osnovnim biološkim mehanizmima i biološkim procesima u ćeliji.

Predmet istraživanja u okviru ove disertacije biće rasvetljavanje mehanizma koji dovodi do ove, ne tako česte, ali progresivne i veoma bolne pojave - heterotopne osifikacije. Mezenhimske matične ćelije (MSC) pripadaju populaciji multipotentnih adultnih matičnih ćelija i nalaze se u mnogim tkivima gde ostvaruju važne uloge u održavanju homeostaze. Zahvaljujući višestrukom potencijalu u regeneraciji tkiva, regulaciji hematopoeze i imunomodulaciji, kao i regulaciji ekstra skeletnog formiranja koštanog tkiva, pokušaćemo da rasvetlimo ulogu MSC u formiranju heterotopne osifikacije.

Literatura:

1. Kan L., Kessler J.: Evaluation of the cellular origins of heterotopic ossification, *Othropedics*, May 14, 2014 pp. 329-340.
2. Oleson C., et al.: Association of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and heterotopic ossification in spinal cord injury, volume 50, 2013, pp. 1177-1186.
3. Tang JY, Xiao TZ, Oda Y, et al. Vitamin D3 Inhibits Hedgehog Signaling and Proliferation in Murine Basal Cell Carcinomas: *Cancer prevention research* 2011; volume 4(5), pp. 744-751.
4. Tsung-Lin T. and Wan-Ju L, Identification of Bone Marrow-derived soluble factors regulating human mesenchymal stem cells for bone regeneration, *Stem cell report*, Vol 8 2017, pp.387-399.
5. Xu R., Hu J., Zhou X and Yang Y., Heterotopic ossification: Mechanistic insights and clinical challenges, *Bone*. 2018 Apr; vol.109, pp. 134-142.
6. Eisenstein N., Stapley S., Grover L. Post-Traumatic Heterotopic Ossification: An Old Problem in Need of New Solutions, *J Orthop Res*. 2018 Apr, vol 36(4) pp. 1061-1068.
7. Kaplan F., and Shore E., Perspective Progressive Osseous Heteroplasia, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, Volume 15; pp 2084-2094.
8. Agarwal S., et al. Surgical excision of heterotopic ossification leads to re-emergence of mesenchymal stem cell population responsible for recurrence, *Stem cells translational medicine*, 2016, volume 5, pp.1-8.

9. Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P. Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol.* 2010;45:355–364.
10. Regard JB, et al. Wnt/beta-catenin signaling is differentially regulated by Galpha proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:20101–20106.

3. Polazne hipoteze

Osnovne hipoteze koje se mogu izdvojiti kao polazna osnova za započinjanje naučno-istraživačkog rada u okviru ove disertacije su sledeće:

- $G\alpha_s$ (GNAS) subjedinica G proteinskog kompleksa je nedavno pokazano da ima značajnu ulogu kao regulator mezenhimalnih matičnih ćelija skeletnog sistema. Pokazano je da mutacija koja dovodi do prekomerne aktivnosti GNAS uzrokuje fibrozu displaziju (FD) (OMIM# 174800), bolesti kod koje je diferencijacija osteoblasta iz mezenhimskih ćelija značajno inhibirana. Polazna hipoteza istraživanja je da mutacija koja ima za rezultat gubitak aktivnosti GNAS dovodi do nekontrolisane diferencijacije i proliferacije osteoblasta i ona će biti proverena.
- $G\alpha_s$ je fiziološki aktivator protein kinaze A kaskade (PKA), i samim tim inhibitor Hedgehog signalne kaskade koja reguliše mnoge procese tokom razvika. Pretpostavka da je Hedgehog mehanizam potreban i dovoljan za regulaciju formiranja ektopičnog koštanog tkiva biće proverena. Veza između $G\alpha_s$ i Hedgehog signalnog puta dosada nije pokazana u kontekstu nekog genetičkog sistema.
- Heterotopna osifikacija izazvana traumom na okolokosno meko tkivo je česta komplikacija nakon hirurških zahvata, trauma i predstavlja nerazrešen klinički izazov. Heterotopna osifikacija izazvana genetskom mutacijom predstavlja jedinstvenu mogućnost da se precizno odredi mehanizam nastajanja i regulacije heterotopne osifikacije. Korišćenje miša koji nosi genetsku mutaciju POH biće osnova za istraživanje mehanizma nastanka ovog fenomena.
- Vitamin D i kalcijum su dobro poznati regulatori koštanog tkiva. Generalno je mišljenje da je Vitamin D posebno koristan za jačanje i obnavljanje kostiju, međutim skorašnja literatura pokazuje da vitamin D utiče na inhibiciju Hedgehog molekularnog puta koji je potencijalni uzrok patološkog rasta kostiju. Uloga Vitamina D u diferencijaciji MSC u slučaju patološki izazvane osifikacije će biti rasvetljena.

4. Naučne metode istraživanja

U prvom delu istraživanja koristiće se multipotente mezenhimske matične ćelije (MSC) izolovane iz miša koji nosi genetsku mutaciju (GNAS1) koja je srž patologije heterotopne osifikacije kod POH i utiče na MSC proliferaciju i diferencijaciju u osteoblaste.

Predmet istraživanja provoditno biće identifikacija molekularnog mehanizma koji dovodi do diferencijacije matičnih ćelija mezenhima u osteoblaste, ćelije prekursore, odgovorne za deponovanje provoditnog matriksa neophodnog sa nastanak koštanog tkiva. Takođe, biće korišćene MSC ćelije koje nemaju nikakvu mutaciju (wild type). Osteogeneza će biti indukovana dodatkom osteo stimulanata u medijum za rast ćelija.

U drugom delu istraživanja biće predložen novi potencijalni tretman za sprečavanje heterotopne osifikacije. Biće analiziran *in vitro* potencijal efikasnosti multi komponentne formulacije novog leka korišćenjem enzimskih testova i kvantifikacijom genetske ekspresije ranih markera osteogeneze (kao na primer alkalna fosfataza ili osteriks putem PCR reakcije reverzne transkriptaze).

5. Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos se ogleda u sledećem:

- Definisanje molekularnog mehanizma koji dovodi do ekstraskoletnog formiranja kostiju u slučaju genetske bolesti POH,
- Definisanje uloge mezenhimnih matičnih ćelija (MSC) u procesu heterotopne osifikacije,
- Formulisanje novog potencijalnog tretmana u cilju sprečavanja formiranja heterotopne osifikacije,
- Ispitivanje *in vitro* efikasnosti multi komponentne formulacije novog leka.

Dobijeni rezultati će biti verifikovani naučnim publikacijama u vodećim međunarodnim časopisima koji su bitni za ovu oblast.

6. Plan istraživanja i struktura rada

Predmet istraživanja u okviru ove doktorske disertacije biće ispitivanje molekularnog mehanizma koji dovodi do heterotopne osifikacije kao i formulisanje potencijalnog novog tretmana za efikasno sprečavanje heterotopne osifikacije. Kao dosada najbolje poznati mišji model genetski izazvane heterotopne osifikacije koristiće se POH mišji model i matične ćelije izolovane iz njegove koštane srži ili potkožnog tkiva. Primarne kulture mezenhimalnih matičnih ćelija biće izložene medijumu sa osteogenim faktorima u cilju indukovanja osifikacije. Plan istraživanja je koncipiran tako što će se nakon opsežnog pregleda literature precizirati mogućnosti definisanja nove formulacije koja će aktivno inhibirati ili sprečiti diferencijaciju MSC ćelija u oseoblaste.

U prvom delu istraživanja koristiće se multipotente mezenhimske matične ćelije (MSC) izolovane iz miša koji nosi genetsku mutaciju (GNAS1) koja je srž patologije heterotopne osifikacije kod POH i utiče na MSC proliferaciju i diferencijaciju u osteoblaste.

U drugom delu istraživanja biće predložen novi potencijalni tretman za sprečavanje heterotopne osifikacije. U završnom delu istraživanja će biti analizirana *in vitro* efikasnost nove multikomponentne formulacije kao potencijalnog novog preventivnog tretmana heterotopne osifikacije.

Sama izrada doktorske disertacije će imati sledeću strukturu:

- *Uvod*, u kojem će biti prikazan kratak osvrt na područje ispitivanja, definisani glavni ciljevi disertacije i predmet istraživanja;
- *Teorijski deo* će obuhvatiti analizu dosadašnjih istraživanja koja se sa različitih aspekata bave rasvetljavanjem mehanizma heterotopne osifikacije;
- U *Eksperimentalnom delu* biće navedeni materijali i metode korišćeni u eksperimentalnom radu;

- U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće predstavljeni i diskutovani rezultati eksperimenata;
- U *Zaključku* će rezultati dobijeni u toku istraživanja biti sumirani uz stavljanje akcenta na njihove osnovne doprinose;
- *Literatura* će sadržati navode citirane u disertaciji i publikacije proistekle iz istraživačkog rada u okviru ove disertacije;

7. Zaključak i predlog

Na osnovu iznetih podataka o dosadašnjem radu i postignutim rezultatima Komisija smatra da kandidat **Jelena Gvozdenović-Jeremić**, diplomirani inženjer, ispunjava sve potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije koja pripada naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, odnosno užoj naučnoj oblasti Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologija, za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Komisija takođe smatra da je predložena tema doktorske disertacije “Mehanizam nastanka heterotopne osifikacije i koncipiranje odgovarajućeg tretmana”, naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da je prihvati i odobri izradu ove disertacije. Za mentora se predlaže prof. dr Ljiljana Mojović, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Ova doktorska disertacija će biti napisana i odbranjena na engleskom jeziku.

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta da nakon usvajanja ovog referata o podobnosti teme i kandidata, referet dostavi Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu na saglasnost.

U Beogradu, 05.09.2018. godine

ČLANOVI KOMISIJE

dr Ljiljana Mojović, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr. Zorica Knežević-Jugović, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr. Yingzi Yang, redovni profesor

Harvard Univerzitet, Kembridž, SAD