

ПРИМЉЕНО: 05. 02. 2020			
Орг.јед.	Број	Позив	Вредност
05	1200/3-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 12.12.2019. године одлуком број IV-03-989/26 године, формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Савић Боривоја, под називом: „Улога фолне киселине, витамина B12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекуретног херпетичног кератитиса“ у следећем саставу:

- 1. Проф. др Сунчица Срећковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник
- 2. Доц. др Татјана Шаренац-Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан
- 3. Проф. др Јевросима Стевановић**, ванредни професор Факултета ветеринарских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Биологија-генетика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Савић Боривоја и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Савић Боривоја под називом „Улога фолне киселине, витамина B12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекуретног херпетичног кератитиса“ урађена је под менторством проф др Неле Ђоновић, редовног

професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф др Оливере Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге фолне киселине, витамина В12 и генетичких варијација *IL28B* гена код пацијената са рекурентним херпетичким кератитисом.

Циљеви истраживања су били утврђивање могуће повезаности између генотипа за *IL28B* домаћина и предиспозиције за појаву рекурентног стромалног херпетичног кератитиса и откривање могуће везе концентрација витамина В12 и фолне киселине са појавом рекурентног херпетичног кератитиса.

Интерлеукин 28В (интерферон- λ 3), припада породици интерферона типа III у коју спадају: IFN- λ 1, IFN- λ 2 и IFN- λ 3 који се још називају и IL29, IL28A и IL28B. IFN- λ показује бројне биолошке карактеристике које су сличне интерферонима - α и - β , укључујући антивирусну, антипролиферативну активност и антитуморску активност *in vivo*. Интерферони типа I и II могу утицати на експресију рекурентног херпетичног кератитиса, али исто тако и IFN- λ показује да је његова смањена експресија у корелацији са рекурентним HSV-1 обољењима. Поред тога, HSV-1 успоставља латентну инфекцију у сензорним неуронима, а латентни вирусни геном има транскрипцијски активан LAT (енгл. Latency-Associated Transcript) регион који бележи различите облике распоређивања хистона што указује на епигенетску природу вируса. Витамин В12 и фолна киселина су укључени у процес метилације молекула ДНК. Метилација молекула ДНК је повезана са уносом фолата и концентрацијом фолне киселине у телу.

Истраживање је спроведено као експериментална студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*. Студија је спроведена у складу са прописима одбора за ревизију институција, уредбом о информисаном пристанку и поштовању начела Хелсиншке декларације. Етички комитет Клиничког центра Србије, Београд, је одобрио студију дана 21.03.2019. под редним бројем 57/14.

Резултати из студије показују да се клиничка манифестација рекурентне HSV-1 инфекције може повезати са полиморфизмом *IL28B* гена. Реактивација вируса HSV-1

може бити повезана са минималним недостатком витамина В12 и фолне киселине током латентне фазе болести, због епигенетске природе HSV-1 вируса.

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

Претрагом доступне литературе и увидом у биомедицинске базе података „Medline” „PubMed” и „KoBSON”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*IL28B* gene variations”, „recurrent herpetic keratitis”, „epigenetics”, „vitamin B12” и „folic acid” нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Савић Боривоја под називом „Улога фолне киселине, витамина В12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекурентног херпетичног кератитиса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед оставрених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Савић Боривоје је рођен 06.05.1980. године у Кикинди где је завршио основну школу и гимназију. Дипломирао је и специјализирао на Факултету за примењену екологију Универзитета Сингидунум у Београду и Биолошком факултету Универзитета у Београду. Стекао је звање дипломирани мастер аналитичар заштите животне средине – еколог и дипломирани биолог специјалиста–генетичар. Докторирао је на факултету за примењену екологију Универзитета Сингидунум 2014. године и стекао звање доктора наука – заштита животне средине екологија, ужа област–генетика. Тема докторске дисертације: „Значај генетичке карактеризације и филогенетске анализе цирковируса типа 2 (*PCV2*) у екосистему Србије“. Рад из теме доктората објављен је у часопису-M22, ARCHIVES OF VIROLOGY, (2012) VOL 157 BR 1, STR 21- 28. Ради у Клиници за очне болести Клиничког центра Србије у одељењу за трансплантацију рожњаче (очна банка) као специјалиста биолог-генетичар. Члан је Националног трансплантационог тима Клиничког центра Србије. Извршио је преко 50 експланација рожњаче и учествовао у преко 50 успешних трансплантација рожњаче. Први је у Србији, у очној банци КЦС у августу 2017. године „банкирао“ ткиво рожњаче.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор је у два рада који су објављени у часописима индексираним на *SCI*. Резултати радова наведених под редним бројем 1 и 2 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услове за одбрану докторске дисертације.

Б. Списак објављених радова (прописани минимум услова за одбрану докторске дисертације)

1. **Savić B**, Stanojlović S, Hadži-Milić M, Donović N, Milošević-Đorđević O, Milisavljević F, Stojković M, Pajić S. IL28B genetic variations in patients with recurrent herpes simplex keratitis. *Medicina*. 2019; DOI: 10.3390/medicina55100642. **M22**
2. **Savić B**, Stanojlović S, Stojković M, Mišić M, Savić B, Draganić V. Potential role of folic acid and vitamin b12 in herpes simplex virus keratitis reactivation. *Vojnosanit Pregl*. 2019; DOI: 10.2298/VSP181001037S. **M23**
3. Stanojlović S, Glišić S, Arandjelović S, Kalezić T, Dačić Krnjaja B, **Savić B**. Cataract surgery in a patient with bilateral necrotising scleritis and peripheral ulcerative keratitis associated with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Vojnosanit Pregl*. 2019; DOI: 10.2298/VSP181029013S. **M23**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Савић Боривоја садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви, хипотезе и значај истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључци и Литература. Написана је на 92 странице и садржи 15 слика, 6 табела и 2 графикана. Поглавље Литература садржи 127 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о интерферонима типа III (*IL28B*) који имају веома значајну антивирусну и антиинфламацијску активност, што је од посебног значаја код рекурентног херпетичног кератитиса. У уводном делу кандидат је

изложио и актуелна истраживања о епигенетској природи реактивације HSV-1 која може зависити од присуства и концентрација доказаних епигентских модулятора као што су витамин B12 и фолна киселина, који су укључени у процес метилације молекула ДНК.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобрењем приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитивао могућу повезаност између *IL28B* генотипа домаћина и појаве рекурентног херпетичног кератитиса са последичним ожиљавањем и васкуларизацијом рожњаче услед стромалног облика херпетичног кератитиса. Циљ истраживања је био и анализа могуће повезаности између концентрација витамина B12 и фолне киселине у крви и развоја рекурентног херпетичног кератитиса, укључујући све могуће облике акутног херпетичног кератитиса. Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве докторске тезе. Студија је дизајнирана као експериментална студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*. Ова студија је рађена у складу са прописима одбора за ревизију институција, уредбом о информисаном пристанку и поштовању начела Хелсиншке декларације. Етички комитет Клиничког центра Србије, Београд, је одобрио студију дана 21.03.2019. под редним бројем 57/14. Генотипизација за *IL28B* (rs12979860snp), урађена је у Научном институту за ветеринарство Србије. Узорци крви за витамин B12 и фолну киселину анализирани су у истој лабораторији, која је сертификована системом квалитета Total Quality Management (TQM).

Испитивање је спроведено на узорку од осамдесет пацијената старијих од 18 година, оба пола, који су у анамнези имали појаву рекурентног херпес симплекс лабиалиса (HSL). Испитаници са рекурентним херпетичним кератитисом са последичним ожиљавањем и васкуларизацијом рожњаче услед стромалног облика херпетичног кератитиса изабрани су на основу ретроспективне анализе медицинске документације, укључујући здравствени картон и историју болести на Клиници за очне болести. Пацијенти са историјом поновљене епизоде лабијалног херпеса без појаве херпетичног кератитиса регрутовани су из реда запослених у Научном институту за ветеринарство Србије и Клиничком центру Србије.

Сви испитаници су тестирани на присуство IgG антитела специфичних за HSV-1, како би се код серопозитивних појединаца типизирао ген *IL28B* (rs12979860snp).

Седамдесет и пет серопозитивних испитаника укључено је у студију. Двадесет и четири пацијената имала су рекурентни херпетични кератитис са последичним ожиљавањем и васкуларизацијом рожњаче услед стромалног облика херпетичног кератитиса са значајним смањењем видне оштрине. Укупна ДНК изолована је из узорака крви испитаника. Испитаницима са рецидивирајућим стромалним херпетичним кератитисом, додатно је узето 2ml периферне венске крви за одрђивање нивоа фолне киселине и витамина В12 у акутној фази рецидива херпетичне болести ока.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани тебелама (укупно 6) и графиконима (укупно 2). Приказ резултат је прегледан и разумљив. Резултати истраживања показују статистички значајну повезаност између појаве рекурентног HSV кератитиса и два SNP генотипа за *IL28B* (CCrs12979860 и CTrs12979860). Такође, резултати показују, да сви пацијенти имају ниже референтне вредности витамина В12 и фолне киселине у акутној фази рецидивирајућег херпетичног кератитиса. У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивање са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Савић Боривоја под називом „Улога фолне киселине, витамина В12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекурентног херпетичног кератитиса“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Клиничка манифестација рекурентне HSV-1 инфекције може повезати са полиморфизмом *IL28B* гена.
2. Генотип CTrs12979860 је најчешћа варијација SNP код пацијената са рецидивирајућом HSV болешћу, затим следе генотипови CCrs12979860 и TTrs12979860.
3. Иако су генотипови CTrs12979860 и TTrs12979860 чешће изоловани код појединаца са лабијалним херпесом, HSV-серопозитивни појединци који

изражавају CCrs12979860 генотип имају тенденцију ка развоју рекурентног стромалног херпетичког кератитиса.

4. Сви пацијенти су у акутној фази болести имали ниже референтне вредности витамина B12 и фолне киселине.
5. Број рецидива херпетичног кератитиса је био нижи код пацијената са вишим нивоом витамина B12 у крви и фолне киселине у акутној фази болести у периоду праћења.
6. Реактивација вируса HSV-1 може бити повезана са минималним недостатком витамина B12 и фолне киселине током латентне фазе болести због епигенетске природе HSV-1 вируса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос сагледавању утицаја повезаности између IL28B генотипа домаћина и предиспозиције за рекурентни херпетични кератитис. Такође, реактивација вируса HSV-1 може бити повезана са минималним недостатком витамина B12 и фолне киселине током латентне фазе болести због епигенетске природе HSV-1 вируса.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираном на SCI листи (категорије **M22** и **M23**)

1. **Savić B**, Stanojlović S, Hadži-Milić M, Đonović N, Milošević-Đorđević O, Milisavljević F, Stojković M, Pajić S. IL28B genetic variations in patients with recurrent herpes simplex keratitis. *Medicina*. 2019; DOI: 10.3390/medicina55100642. (**M22**)
2. **Savić B**, Stanojlović S, Stojković M, Mišić M, Draganić V. Potential role of folic acid and vitamin b12 in herpes simplex virus keratitis reactivation. *Vojnosanit Pregl*. 2019; DOI: 10.2298/VSP181001037S. (**M23**)

ЗАКЉУЧАК

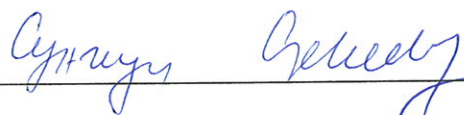
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Савић Боровоја под називом „Улога фолне киселине, витамина В12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекуретног херпетичног кератитиса“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Савић Боровоја под менторством проф др Неле Ђоновић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф др Оливере Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос у испитивању улоге фолне киселине, витамина В12 и генетичких варијација *IL28B* гена код пацијената са рекуретним херпетичким кератитисом.

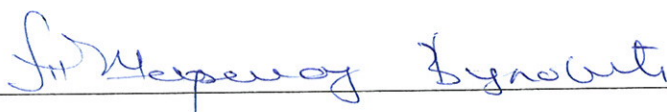
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Улога фолне киселине, витамина В12 и генетичке варијације *IL28B* гена у настанку рекуретног херпетичног кератитиса“ кандидата Савић Боровоја буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Сунчица Срећковић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, председник



Доц. др Татјана Шаренац-Вуловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан



Проф. др Јевросима Стевановић, ванредни професор Факултета ветеринарских наука
Универзитета у Београду за ужу научну област Биологија-генетика, члан

