

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	MSc Milutin Radonjić
Fakultet	Prirodno-matematički fakultet
Studijski program	Biologija
Broj indeksa	02/19
Podaci o magistarskom radu	(Specifični antigen prostate (PSA) u dijagnostici i liječenju invazivnog karcinoma prostate hormonalnim tretmanom, klinička biohemija, Prirodno-matematički fakultet odsjek za Biologiju, godina završetka 2014, srednja ocjena A-10)
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Učestalost haplotipova HLA-DQA1 i HLADQB1 u crnogorskoj populaciji i njihova povezanost sa celijakijom.
Na engleskom jeziku	Frequency of HLA-DQA1 and HLADQB1 haplotypes in the Montenegrin population and their association with celiac disease.
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	10-11.09.2020
Naučna oblast doktorske disertacije	Imunogenetika
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Prirodno-matematički fakultet, Univerziteta Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana polaznih istraživanja kandidata MSc Milutina Radonjića organizovana je na Prirodno-matematičkom fakultetu, sali 210, u ponedjeljak 22.11.2021. godine, sa početkom u 09:00h, pred Komisijom u sastavu: prof. dr Andrej Perović (predsjednik Komisije), prof. dr Danilo Mrdak (mentor) i prof. dr Brigita Smolović (član). Predsjednik Komisije, prof. dr Andrej Perović, upoznao je kandidata i članove Komisije sa procedurom odbrane, te dao riječ da kandidatu da izloži rezultate rada i zaključke do kojih je došao tokom polaznih istraživanja. Kandidat je obrazložio temu, predstavio rezultate polaznih istraživanja i izložio detaljan plan istraživanja koji uključuje ciljeve, hipotezu, metodologiju, očekivani naučni doprinos i konsultovanu literaturu. Kandidat je predstavio i preliminaru strukturu, kao i kratak teorijski pregled rada po poglavljima. Nakon izlaganja kandidata, uslijedila su mišljenja i sugestije i diskusija članova Komisije sa kandidatom. Komisija je uzimajući u obzir kvalitet sprovedenih polaznih istraživanja i kvalitet odbrane, uz prihvatanje sugestije za izmjenu naziva teme rada, donijela odluku da je kandidat uspješno sproveo polazna istraživanja. Odbrana polaznih istraživanja završena je u 10:30h.	

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Istraživanja na polju imunogenetike još uvijek nijesu rađena u Crnoj Gori, što nas je i podstaklo da počnemo sa razvojem i afirmacijom ove oblasti i kod nas. Imunogenetika je grana molekularne biologije koja se bavi interakcijama između genetike i imunologije. Ima niz različitih primjena, a jedna od najvažnijih je u transplantacijskoj medicini i u dijagnostici i autoimunih bolesti. Fokus ovog rada je mahom dat na oblast autoimunih bolesti to jeste na bolesti celijakije, koja je prisutna u našoj populaciji kao i u svim drugim populacijama u Evropi. U Crnoj Gori celijakija nije dovoljno praćena i nije joj se poklonila adekvatna pažnja obzirom da je često zamaskirana pod plaštom drugih simptoma.

Celijakija je bolest poremećenog imunog odgovora podstaknuta glutenom, koja se javlja kod genetički predisponiranih osobama. Ova bolest predstavlja hronično oboljenje tankog crijeva uzrokovano glutenom prvenstveno unesenim konzumacijom proizvoda koji u sebi sadrže: pšenicu, raž i ječam ali i njihove derivate. Bolest se karakteriše poremećajima imunog odgovora, u genetički predisponiranim osoba, s posljedičnim oštećenjem sluznice tankog crijeva i malapsorpcijom. Svrha ovog rada je prikazati dosadašnje spoznaje iz imunogenetike na polju autoimunih bolesti, preciznije rečeno celijakije, u populaciji Crne Gore kroz istraživanje genske podloga celijakije odnosno njene povezanosti sa alelskim stanjima na lokusima humanih leukocitnih antigena (HLA-engl.: *human leukocyte antigen*).

Značaj genske predispozicije u etiopatogenezi celijakije potvrđen je u brojnim genetičko-epidemiološkim istraživanjima bolesti kod bolesnikovih srodnika. Tako kod jednojajčanih blizanaca postoji visoki stepen podudarnosti (oko 75%), dok se kod onih dvojajčanih i prvih srodnika bolest javlja u znatno manjem procentu (10-15%) (Freeman HJ, Ludvigsson JF). Uz to je poznato da je bolest jako povezana s alelima humanog leukocitnog antigena (HLA) klasa II, glavnog sistem tkivne podudarnosti (engl.: *major histocompatibility complex* - MHC). Više od 95% oboljelih od celijakije nosi HLA DQ2 ili DQ8 haplotip (Ludvigsson JF, Wijmenga C).

B2. Cilj i hipoteze

Glavni cilj ove doktorske disertacije je utvrditi učestalost genotipova, odnosno alelskih kombinacija na HLA-DQA1 i HLA-DQB1 lokusima kod pacijenata oboljelih od celijakije, koja će se sprovoditi korišćenjem laboratorijskim metodama molekularne biologije. Analiza tako dobijenih podataka i testiranje vezanosti pojedinih kombinacija alelskih stanja sa kliničkim slikama prisutnih kod pacijenata uradiće se uz pomoć statističkih metoda (multivariaciona analiza, testovi značajnosti, korelacija). U cilju definisanja prisustva prisustva HLA-DQ2 i HLADQ8 heterodimera u crnogorskoj populaciji koristiti će se metoda numeričke klasifikacije. Krajnji cilj jeste da se utvrdi stepen sličnosti učestalosti alelskih kombinacija koje se vezuju za ovo oboljenje sa publikovanim podacima za druge evropske mediteranske populacije.

Prilikom izrade ove doktorske disertacije poći će se od sljedeće hipoteza:

- H₀₁: Učestalost celijakije u Crnoj Gori poklapa se sa učestalošću ove bolesti u drugim evropskim mediteranskim zemljama.
- H₀₂: Učestalost kombinacije alelskih stanja koji se dovode u vezu sa celijakijom u crnogorskoj populaciji slična je sa frekvencijom ovih alelskih stanja u drugim evropskim mediteranskim zemljama.

B3. Metode i plan istraživanja

U ispitivanju će biti uključeno preko 100 pacijenata s dijagnostifikovanom celijakijom prema revidiranim ESPGHAN kriterijima koji su klinički obrađeni na Klinici za internu medicinu i Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centru Crne Gore, kao i drugim medicinskim centrima na teritoriji Crne Gore. Uzorci pacijenta su prikupljeni u okviru naučno - istraživačkog projekta „Centar za biomedicinska istraživanja-CEBIMER" kojeg je finansiralo Ministarstvo nakune, prosvjete, kulture i sporta Crne Gore. Medicinski podaci i humani materijal prikupljaju se u skladu sa etičkim i bioetičkim principima te je osigurana privatnost ispitanika uključenih u istraživanju, kao i zaštita tajnosti podataka.

B4. Naučni doprinos

Kako je u prethodnom tekstu već navedeno, rezultati ovog rada će predstavljati po prvi put prikazane učestalosti alela i alelskih kombinacija odnosno učestalost genotipova za lokuse HLA-DQA1 i HLA-DQB1 kod ispitanika u populaciji Crne Gore. Takođe, na osnovu dobijenog polimorfizma HLA, analizom demografskih karakteristika upoređićemo stepen genetičke sličnosti sa drugim populacijama, kao i predispoziciju ispitivane populacije prema celijakiji. Ustanovljenjem HLA polimorfizma je osnov za dalja ispitivanja značaja HLA alela kod različitih grupa bolesnika.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Kako je već navedeno ovaj rad je ujedno i dio projekta CEBIMER- Centar za biomedicinska istraživanja koje je finansiralo Ministarstvo nauke, prosvjete, kulture i sporta Crne Gore.

Literatura:

1. Starčević Čizmarević N, Mijandrušić Sinčić B, Licol V, Kapović M, Ristić S. Geni i celijakija. *Pediatr Croat* 2015;59:88-94.
2. Peršić M, Vujaklija-Stipanović K, Crnić-Martinović M, Fućak M. HLA tipizacija u djece s glutenskom enteropatijom. *Jugosl Pedijatr* 1988;31:93-6.
3. Revised criteria for celiac disease. Working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
4. European Molecular Biology Laboratory [Internet]. Hinxton: IMGT/HLA Database. c2015 [cited 2013 Jun 3]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>
5. Nomenclature for Factors of the HLA System: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>
6. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease, *Gastroenterology*. 2009;137:834-40.
7. A Dezsofi¹, B Szebeni, C S Hermann, A Kapitány, G Veres, S Sipka, A Körner, L Madácsy, I Korponay-Szabó, K Rajczy, A Arató: Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both
8. Kamla Alarid¹, Jumma Harown, Maria Rosaria Di Pierro, Sandro Drago, Carlo Catassi: HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes in celiac and healthy Libyan children
9. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J et al. Incidence of autoimmune disease in celiac disease: protective effect of the gluten free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 008;6:753-8.
10. Viljama M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyropalo S, Rasmussen M, Collin P. Celiac disease,

- autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:437-43.
11. F Bao¹, L Yu, S Babu, T Wang, E J Hoffenberg, M Rewers, G S Eisenbarth: One-third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies
 12. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Diagnosis and management of adult celiac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-28.
 13. Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Celiac disease genetics: past, present and future challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S4-7.
 14. Jurčić Z, Brkljačić-Šurlaković L, Grubić Z, Žunec R, Vezmar V, Kaštelan A. Gluten enteropathy in Croatian children is primarily associated with the HLA-DR3-DQ2 haplotype. *Lijecn Vjesn* 2000; 122:259-63.
 15. Carmen M. Cabrera, Lorenzo Sánchez-Godoy, Víctor M. Navas-López. (2019) Is the double gene dose of DQ2.5 or DQ2.5/DQ2.2 an involved factor in the clinical features of celiac disease? *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 54:8, pages 960-964.
 16. Maureen M Leonard, Gloria Serena, Craig Sturgeon, Alessio Fasano. (2015) Genetics and celiac disease: the importance of screening. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 9:2, pages 209-215.
 17. Harry J. Thomas, Tariq Ahmad, Chandima Rajaguru, Martin Barnardo, Bryan F. Warren, Derek P. Jewell. (2009) Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 44:9, pages 1076-1083.
 18. Laura Espino, Concepción Núñez. 2021. The HLA complex and coeliac disease. *Immunopathology of Celiac Disease*, pages 47-83.
 19. Federica Farina¹, Stefania Picascia¹, Laura Pisapia¹, Pasquale Barba¹, Serena Vitale, Adriana Franzese, Enza Mozzillo, Carmen Gianfrani¹, Giovanna Del Pozzo G: HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles, Conferring Susceptibility to Celiac Disease and Type 1 Diabetes, Are More Expressed Than Non-Predisposing Alleles and Are Coordinately Regulated
 20. Laura Pisapia¹, Stefania Picascia², Federica Farina¹, Pasquale Barba¹, Carmen Gianfrani², Giovanna Del Pozzo³ : Differential expression of predisposing HLA-DQ2.5 alleles in DR5/DR7 celiac disease patients affects the pathological immune response to gluten
 21. Laura Pisapia¹, Alessandra Camarca², Stefania Picascia³, Virginia Bassi², Pasquale Barba¹, Giovanna Del Pozzo⁴, Carmen Gianfrani⁵ : HLA-DQ2.5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response

Mišljenje i prijedlog komisije

Komisija smatra da je predlog istraživanja doktorske disertacije kandidata mr Milutina Radonjića u potpunosti odgovarajući i da je predstavljeno istraživanje originalno, pa će stoga imati kako priličan naučni značaj. Rezultati ostvareni ovim istraživanjima će predstavljati značajan naučni doprinos u razumijevanju incidencije celijakije u crnogorskoj populaciji kao i povezivanja alalskih stanja i njihovih kombinacija na izabranim lokusima HLA sistema sa pojavom ove bolesti koja je veoma često maskirana čitavim nizom manje ili više nespecifičnih simptoma. Na ovaj način ćemo moći, na naučno zasnovan način, uraditi okvirnu procjenu broja oboljelih u našoj populaciji što je od velikog značaja prilikom buduće izrade strategije i planiranja sredstava za borbu protiv ovog oboljenja.

Na osnovu vrednovanja polaznih istraživanja pod naslovom „Učestalost genotipova HLA-DQA1 i HLA-DQB1 lokusa u crnogorskoj populaciji i njihova povezanost sa celijakijom“, komisija predlaže Vijeću

Prirodno-matematičkog fakulteta, da usvoji ovaj izvještaj tj. pozitivnu ocjenu o podobnosti doktorske disertacije kandidata kao i da to isto predloži Senatu Univerziteta Crne Gore i time ih predloži za dalju proceduru predviđenu Pravilima doktorskih studija Univerziteta Crne Gore.

Prijedlog izmjene naslova

Daje se prijedlog da predašnji naslov – “Učestalost haplotipova HLA-DQA1 i HLADQB1 u crnogorskoj populaciji i njihova povezanost sa kliničkom slikom celijakije” bude prepravljen u „Učestalost genotipova HLA-DQA1 i HLA-DQB1 lokusa u crnogorskoj populaciji i njihova povezanost sa celijakijom“

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

Nema prijedloga za promjenu mentora

Planirana odbrana doktorske disertacije

2022

Izdvojeno mišljenje

Nema

Ime i prezime

Napomena

Nema

ZAKLJUČAK

Predložena tema po svom sadržaju **odgovara** nivou doktorskih studija.

DA

Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.

DA

Kandidat **može** na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.

DA

Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata

Prof. dr Andrej Perović, redovni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore – predsjednik

Prof. dr Danilo Mrdak, redovni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore – mentor

Prof. dr Brigita Smolović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član

U Podgorici,
(29.11.2021.godine)

DEKAN

MP

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Andrej Perović, redovni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore – predsjednik	Pitanje: Kolika je zastupljenost HLA receptora na površini antigen prezentirajućih ćelija (APC)? Odgovor: Od svih receptora koji se nalaze na površini ćelija HLA receptori predstavljaju oko 40% i ujedno su najveća skupina receptora na našim ćelijama. Pitanje: Da li su ispitivani pacijenti sa određenog područja ili iz cijele crnogorske populacije? Odgovor: Ispitivani pacijenti su sa područja cijele Crne Gore.
Prof. dr Danilo Mrdak, redovni profesor na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore – mentor	Pitanje: Da li se HLA-DR, HLA-DQA1 i HLA-DQB1 najčešće nasleđuju zajedno? Odgovor: Da, kako se nalaze blizu jedni drugima, i tokom „crossing overa” ne dolazi do njihove promjene. Pitanje: Koliko je trenutno poznatih HLA antigena? Odgovor: Trenutno je oko 21000, sa time što se svake godine otkrivaju novi.
Prof. dr Brigita Smolović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član	Pitanje: Koji je „zlatni” standard za dijagnostiku celijakije? Odgovor: To je broj antitijela IgG i IgA, koji mora biti uvećan oko 10 puta.
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	