

ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		27.10.09	
Одгов.	Служба	Подносилац	Позивница
01	7416		

Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу бр 01-6024/3-12 од 7.10. 2009. године именована је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Оливере Миљановић под насловом:

" Повезаност полиморфизма гена за цитокине и локалног имунског одговора у дјеце склоне ка акутном отитису медиа "

На основу поднете документације Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА

- Др. Оливера Миљановић је рођена 25. 10. 1960. године у Подгорици (Црна Гора)
- Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 1983. године .
- Специјализацију из педијатрије завршила марта 1993. године са одличном оценом, на Медицинском факултету у Београду.
- Магистарске студије и ужу специјализацију из Медицинске генетике завршила на Медицинском факултету у Загребу 1991. године и положила испит са одличном оценом у септембру 1991. године.
- Магистарски рад из Медицинске генетике одбранила 1998. године на Медицинском факултету у Београду.
- Ужу специјализацију из Клиничке генетике завршила на Медицинском факултету у Београду и одбранила рад са одличном оценом у јулу 2006. године.
- Од 1996. године запослена је у Клиничком центру Црне Горе у Подгорици.
- Оснивач и руководилац Центра за медицинску генетику и имунологију Клиничког центра Црне Горе од 2000. године.
- Асистент на премету Педијатрија на Медицинском факултету Универзитета Црне Горе у Подгорици од 2001. године.
- Директор Института за болести дјеце Клиничког центра Црне Горе од 1999. до 2005. године.
- Директор Клиничког центра Црне Горе од 2007. године.
- До сада је као први аутор објавила 11 радова у периодици и суплементима, а као коаутор 13 радова. Аутор је 4 поглавља у три публикације, од којих је у једној главни уредник. Имала је 24 саопштења на конгресима у земљи и иностранству и 31 саопштење као коаутор.

2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Детекција и одређивање концентрације цитокина (IL12, IFN γ , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL1beta, TNF α , TNF β) у узорцима носног секрета деце склоне акутном отитису медија (АОМ) и здравим контролама. Детекција, дистрибуција и учесталост полиморфизма гена за цитокине (IL2, IL6, IL10, TNF α) и CD14 у популацији здраве деце и деце са АОМ. Анализа утицаја локално продукованих цитокина, детектованих полиморфизама и осталих релевантних фактора (хередитет, исхрана, изложеност дуванском диму, атопијска конституција) на појаву АОМ у деце.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Утврдити да ли је присуство појединих алелских облика и/или генотипова у генима за IL2, IL6, IL10, TNF α и CD14 чешће заступљено у деце са АОМ у односу на децу која нису склона АОМ и истражити њихову повезаност са локално продукованим цитокинима у носном секрету оболеле и здраве деце. Утврдити да ли постоји повезаност између полиморфизма испитиваних гена, измерене концентрације цитокина у носном секрету и првоцирајућих и предиспонирајућих фактора за појаву АОМ у групи деце која су склона АОМ и у групи деце која нису склона АОМ.

4. ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

- Испитати учесталост алелских облика и/или генотипова гена за IL2, IL6, IL10 (два полиморфизма), TNF α и CD14, у групи деце са понављаним епизодама АОМ (испитаници) и у групи деце која нису склона АОМ (контролна група).
- Одредити концентрацију цитокина (IL12, IFN γ , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL1beta, TNF α , TNF β) у узорцима носног секрета у групи деце са понављаним епизодама АОМ и у групи деце која нису склона АОМ.
- Испитати повезаност између полиморфизма гена и концентрације цитокина детектованих у узорцима носног секрета и у групи деце са понављаним епизодама АОМ и у групи деце која нису склона АОМ.
- Испитати постојање и учесталост првоцирајућих и предиспонирајућих фактора за склоност АОМ у групи деце са понављаним епизодама АОМ и у групи деце која нису склона АОМ (пасивна изложеност дуванском диму, изостанак или недовољна дужина дојења детета, боравак у колективном смештају – вртићу, атопијска конституција, породично оптерећење АОМ) и њихову повезаност са полиморфизмима гена и концентрацијом цитокина

5. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

- Испитаници деца узраста од 1 до 7 година, склона АОМ, односно која су имала понављане (учестале) упале средњег уха у узрасту до навршених седам година, према критеријума који детерминишу склоност АОМ.
- Контролну групу чиниће деца узраста од 7 до 15 година, која нису склона АОМ, односно која нису имала понављане (учестале) упале средњег уха у узрасту до навршених седам година.
- Подела испитаника и контрола према постојању и учесталости првоцирајућих и предиспонирајућих фактора за склоност АОМ:
 - пасивна изложеност дуванском диму,
 - изостанак или недовољна дужина дојења детета,

боравак у колективном смештају – вртићу,
атопијска конституција,
породично оптерећење АОМ

- Концентрација цитокина из носног секрета: IL12, IFN γ , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL1 β , TNF α , TNF β биће одређивана комерцијалним цитофлуориметријским тестом (Bender Medsystems flowcytomix multiplex test kit). Цитокини ће бити квантификовани одређивањем интезитета флуоресценце на проточном цитофлуориметру (Bekman Coulter XL-MCL).
- Изолација ДНК из периферне крви на апарату ABI Prism 6100 (Applied Biosystems)
- Полиморфизам у генима за цитокине на нивоу једног нуклеотида (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) за IL2, IL6, IL10 (два полиморфизма), TNF α и CD14 помоћу PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) методе (CD14) и комерцијалног Taqman allelic discrimination assay-a (Applied Biosystems, SAD)
- Обрада података одговарајућим статистичким тестовима

6. НАУЧНА ОПРАВДАНОСТ

Акутни отитис медија (АОМ) је једна од најчесталијих инфекција код деце. Међу децом која имају акутну упалу средњег уха, значајан медицински проблем представљају деца која до седме године живота имају понављане епизоде АОМ и стога се сврставају у групу деце склоне АОМ. У зависности од популације чак до 19% деце има четири и више епизода АОМ годишње, или шест и више епизода АОМ до навршене седме године живота. АОМ се јавља као резултат интеракције наследних фактора детета, изложености микроорганизмима и провоцирајућим факторима из животне средине. У етиологији овог обољења до сада су добро дефинисани узрочници инфекције и првоцирајући фактори средине, као што су: пасивна изложеност дуванском диму, изостанак или недовољна дужина дојења, боравак у колективном смештају – вртићу, атопијска конституција. Породично оптерећење АОМ, такође је предиспонирајући фактор за развој овог обољења код деце.

На ток и исход АОМ критично утиче адекватан имунски одговор организма кључно регулисан медијаторима имунске реакције (citoкинима). Бактерије и вируси индукују продукцију цитокина и других медијатора запаљења на месту инфекције. Њихова неадекватна продукција и недовољно локално испољен одговор посредован Th1 Т лимфоцитима удружен је са дужим локалним преживљавањем вируса и тежом клиничком сликом. Са друге стране, преминација Th2 локалног одговора, удружена је са преосетљивошћу слузнице горњих респираторних путева и повећаном контрактилношћу глатких мишића бронхија, често удружених са астмом.

Резултати најновијих истраживања указују да имунски одговор може бити детерминисан полиморфизмом гена за цитокине. Активност ових гена регулисана је полиморфизмима на нивоу једног нуклеотида (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) у регулаторним секвенцама гена. Полиморфизми у генима за цитокине на нивоу једног нуклеотида могу значајно да утичу на продукцију цитокина, регулишући на тај начин имунски одговор и утичући на склоност инфекцијама и на тежину клиничке слике.

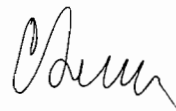
Полиморфизам гена за одговарајуће цитокине, који поспешују упалу или делују антиинфламаторно, могао би да има посебан значај у локалном имунском одговору, јер измењена регулација протективног одговора на инфекцију критично мења ток и исход АОМ. Генетска предиспозиција повезана са полиморфизмом гена за цитокине није довољно изучавана у дечјој популацији са АОМ. Повезаност полиморфизма гена за цитокине са

склоношћу деце ка АОМ до сада је мало испитивана, а ово ће бити прво испитивање повезаности полиморфизма гена за испитиване цитокине са склоношћу за АОМ у популацији деце у Црној Гори. Боље разумевање молекуларних механизма регулације имунског одговора на инфекцију горњих респираторних путева и уха, и повезаност са наследном предиспозицијом и провоцирајућим факторима средине нуди могућност правовремене идентификације деце са изразитом склоношћу АОМ и бољу превенцију поновљених епизода АОМ, модулацијом срединских провоцирајућих фактора и применом адекватне терапије. Примена сазнања, заснованих на спроведеном истраживању требало би да отвори боље могућности превенције тешких и удаљених функционалних оштећења слуха и проблема у раном развоју детета, насталих као последица учесталих упала средњег уха у детињству.

7. ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

На основу горе наведеног Комисија сматра да је израда докторске дисертације кандидата Оливере Миљановић научно оправдана и да представља значајан допринос развоју педијатрије и клиничке генетике, те предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да одобри израду овог рада.


Чланови комисије:



Проф. др Слободан Јанковић



Проф. др Звонко Магић



Проф. др Небојша Арсенијевић