

ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ДОКТОРСКОГ РАДА

Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагијевцу

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета у Крагијевцу бр 01-3944/3-3 од 24.06. 2009. године именовани смо у Комисију за оцену научне заснованости теме докторског рада кандидата Оливере Тарабар под насловом:

"Утицај полиморфизма гена за интерлеукин-10, фактор некрозе тумора- α и трансформишућег фактора раста- β на клиничке карактеристике, резултате лечења и прогнозу болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија"

На основу документације која нам је поднета на увид од стране кандидата Комисија доноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА

- Др Оливера Тарабар је рођена 14.03.1960.године у Бачкој Тополи
- Дипломирала је на Медицинском факултету у Београду 1983.године са просечном оценом 8,63.
- Специјализацију из интерне медицине започела је новембра 1993.године и положила је 1997. године са одличном оценом. Од 1998. године запослена је у Клиници за хематологију Војномедицинске академије у Београду.
- Субспецијалистички испит из хематологије положила је 2007. године.
- До сада је као први аутор објавила један рад у часопису са SCI листе и један чланак у књизи, као коаутор се појавила у три рада и имала 16 саопштења на конгресима у земљи и иностранству

2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Детекција, дистрибуција и учесталост полиморфизма (различитих алелских облика истог гена) гена за интерлеукин-10, фактор некрозе тумора- α и трансформишућег фактора раста- β у здравој популацији и код болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија. Анализа утицаја присутних полиморфизама гена за наведене цитокине на клиничке карактеристике, резултате лечења и прогнозу болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Утврдити да ли је присуство појединих алелских облика и/или генотипова у генима за интерлеукин-10, фактор нектозе тумора- α и трансформишући фактора раста- β чешће заступљено у болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија у односу на здраве испитанике и истражити њихов утицај на иницијалне клиничке карактеристике, резултате лечења и прогнозу болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија.

4. ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

- Испитати учесталост алелских облика и/или генотипова гена за интерлеукин-10 (-1082 A/G, -819 C/T), фактор некрозе тумора- α (-308G/A) и трансформишући фактора раста- β (Leu 10 Pro) у здравих испитаника и болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија
- Код болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија испитати постојање повезаности између присуства алелских облика и/или генотипова гена за интерлеукин-10 (-3575 T/A, -1082 A/G, -819 C/T), фактор некрозе тумора- α (-308 G/A) и трансформишући фактора раста- β (Leu 10 Pro) и дефинисаних прогностичких фактора ове болести, тока и исхода лечења
- Истражити утицај генотипских облика интерлеукина-10 (-3575, -1082, -819), фактор некрозе тумора- α и трансформишућег фактора раста- β гена у болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија у односу на примењено лечење (хемиотерапија / имунохемиотерапија)

5. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

- Болесници са новодијагностикованим дифузним Б лимфомом великих ћелија
- Здрави испитаници
- Подела болесника према дефинисаним прогностичким параметрима болести (животна доб, Ann Arbor клинички стадијум болести, Интернационални прогностички индекс, туморски облик болести, присуство општих тегоба болести) на групу повољне и неповољне прогнозе
- Подела болесника према примењеној терапији (хемиотерапија са/без анти CD-20 моноклонских антитела)
- Изоловање ДНК из мононуклеарних ћелија периферне крви болесника са лимфомом и здравих испитаника методом исољавања
- Анализа полиморфности гена за интерлеукин-10 на позицијама 1082 и 819 и полиморфности гена за трансформишући фактор раста- β (Leu 10 Pro) помоћу ARMS (Amplification Refractory Mutation System)- PCR методе
- Анализа полиморфности гена за фактор некрозе тумора- α на позицији 308 помоћу PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) методе

- Анализа полиморфности гена за интерлеукин-10 на позицији 3575 помоћу комерцијалног Tagman allelic discrimination assay-a rs1800890 (Applied Biosystems, SAD)
- Обрада података одговарајућим статистичким тестовима

6. НАУЧНА ОПРАВДАНОСТ

Дифузни Б лимфоми великих ћелија су најчешће неоплазме лимфног ткива у одраслих и обухватају 30-40% свих нехочкинских лимфома. Морфолошке варијанте болести, разлике у имунохистохемијском и молекуларном профилу, чине ове лимфоме веома хетерогеним и непредвидљивим у погледу клиничке презентације болести, одговора на терапију и преживљавања. И поред напретка у лечењу ових болесника увођењем моноклонског CD-20 антитела, дуготрајно преживљавање без болести и могуће излечење ће остварити тек нешто више од 40% лечених болесника. Обзиром да најчешће оболевају особе средње и старије животне доби, болест представља велики медицински, крупан социјалан и значајан економски проблем. Између бројних фактора укључених у патогенезу болести, значајно место се приписује поремећају у регулацији имуног система. Цитокини имају важну улогу у развоју и диференцијацији лимфног ткива и у регулацији имунских реакција. Везивањем за специфичне рецепторе на ћелијама, цитокини индукују активацију бројних транскрипционих фактора који делују као регулатори гена укључених у ћелијски раст, диференцијацију и апоптозу. Развој молекуларне биологије омогућио је да се открију бројни полиморфни региони у генима за цитокине. У резултатима појединих студија је нађено да промена једног нуклеотида у генима за цитокине, сама или у склопу хаплотипа (најчешће у промотер регионима гена), има утицај на експресију и функцију гена и може носиоце одређених алелских облика гена предиспонирати за развој и / или утицати на клинички ток појединих инфективних, аутоимуних и малигнух болести, укључујући и малигне болести лимфног ткива. Фактор некрозе тумора- α , интерлеукин-10 и трансформишући фактор раста- β као важни имунорегулаторни цитокини укључени су у активацију, диференцијацију и преживљавање лимфоцита. Полиморфизми у генима за наведене цитокине су у фокусу истраживача бројних клиничких студија и лабораторијских пројеката због њихове имунорегулаторне улоге, а нарочито се истражује њихов утицај на генезу лимфома и повезаност са клиничким карактеристикама болести и одговором на терапију. Резултати овог истраживања могу допринети у расветљењу улоге цитокина у генези лимфома али и њихов утицај на клиничке карактеристике, одговор на терапију и прогнозу ове непредвидљиве болести. Такође, ова истраживања могу омогућити изналажење ефикаснијег начина уз индивидуални приступ у лечењу оболелих од дифузног Б лимфома великих ћелија.

7. ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

На основу горе наведеног Комисија сматра да је израда докторског рада кандидата Оливере Тарабар научно оправдана и да представља значајан допринос развоју хематологије, те предлаже Научно наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да одобри израду овог рада.

Чланови комисије:

Проф. др Љиљана Тукић

Проф. др Звонко Магић

Проф. др Снежана Јанчић

Проф. др Владимир Јуришић

Доц. др Предраг Ђурђевић