

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број предмета	20.11.18
Српски	
05	137113-3

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.10.2018. године, одлуком број IV-03-774/20, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под насловом „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протенине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса”, кандидата др Ивана Радосављевића, у следећем саставу:

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, председник
2. **Проф. др Александар Карамарковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Доц. др Немања Јовичић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Ивана Радосављевића, 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 др Ивана Радосављевића под насловом „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса”, урађена под менторством проф. др Наташе Ђорђевић, специјалисте клиничке фармакологије и ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригиналну научну студију која се бави утицајем генетског полиморфизма панкреасних протеина и фактора некрозе тумора на настанак акутног панкреатитиса, његову тежину и исход болести. Бројне студије су проучавале утицај генетских и негенетских фактора на акутни панкреатитис и тежину болести. Инциденца акутног панкреатитиса у свету се креће од 5 до 80 на 100 000 становника, и у сталном је порасту. Морталитет у зависности од степена тежине болести може бити и до 50%. Зато су кроз клиничку праксу и бројна истраживања увођени различити скорови као предиктори тежине болести, јер је важно категоризовати пацијенте према тежини болести и што пре отпочети са оптималном терапијом која се разликује у зависности од облика болести. Међутим, ниједан предиктор се до сада није показао довољно поузданим. Управо би генотипизација као трајна метода могла да послужи као маркер тежине болести и исхода, па би увођење ове методе у клиничку праксу допринело знатном утицају клиничара на ток и исход акутног панкреатитиса. Тежину клиничке слике акутног панкреатитиса у највећој мери одређује активност панкреасних протеина који врше аутодигестију панкреаса и медијатори запаљења који управљају инфламаторним одговором. Неке од њих кодирају полиморфни гени, а досадашња истраживања указала су на то да присуство или одсуство њихових одређених генетских варијација може представљати фактор ризика за развој теже клиничке слике и неповољан исход. За сада се зна да су гени који кодирају панкреасне протеине PRSS1, SPINK1 и CFTR и факторе некрозе тумора TNF- α и TNF- β полиморфни, а неки од њихових генетских варијација доведени су у везу са панкреатитисом. Акутни панкреатитис настаје као резултат отказивања физиолошких заштитних механизма и активације протеолитичких проензима унутар панкреаса, у чему значајну улогу игра велики број различитих ензима и цитокина.

PRSS1 је најзаступљенија изоформа најзначајнијег панкреасног проензима трипсиногена. Ген који кодира катјонски трипсиноген је полиморфан, а у најзначајније варијације спадају 365G>A и 86A>T. Варијације PRSS1 гена се доводе у везу са аутолизом и/или превременом активацијом трипсиногена. Утицај варијација PRSS1 на развој панкреатитиса и његов ток је различито испољен у различитим демографским подручјима, па је и ефекат генетске основе на панкреатитис различит међу популацијама.

SPINK1 спречава прерану активацију трипсиногена и последичну панкреасну аутодигестију. Најзначајнија варијација кодирајућег гена је 101A>G, а њено присуство повећава ризик од настанка панкреатитиса, нарочито у комбинацији са другим генетским и/или

генетским факторима ризика. Поменути 101A>G варијација се доводи у везу нарочито са хроничним панкреатитисом, али је удружена и са повишеним ризиком за акутни панкреатитис, а нарочито као кофактор у присуству других генетских фактора или фактора околине. Ипак, има студија које 101A>G полиморфизам доводе у везу са рекурентним акутним панкреатитисом, али не и са првим нападом акутног панкреатитиса. Тако је остављена могућност размишљања да је генетска основа код иницијалног и рекурентног облика акутног панкреатитиса различита.

CFTR омогућава секрецију бикарбоната, те побољшава проток панкреасног сока. До данас је познато преко 2000 различитих варијанти гена који кодира CFTR. Поред осталих, често испитиване варијације CFTR гена су полиморфизми појединачних нуклеотида: 350G>A, 1408G>A и IVS8 poly-T за које се сматра да могу утицати на количину функционалног протеина CFTR, као и на ток панкреатитиса.

TNF- α се у току тешког акутног панкреатитиса продукује у многим органима и његов ниво корелира са тежином клиничке слике. Ген који га кодира је полиморфан, а нека досадашња истраживања, али не сва, указала су на могућу повезаност полиморфизама -308G>A и -238G>A са тежином клиничке слике панкреатитиса.

TNF- β испољава сличне ефекте као TNF- α , а варијација кодирајућег гена TNF- β 252G>A заступљенија је код пацијената оболелих од акутног панкреатитиса праћеног септичним шоком. Овде постоје различита сазнања у погледу смртности код пацијената са сепсом поредећи оне који имају поменути варијацију и оне код којих она недостаје.

Највећи број досадашњих истраживања на ову тему није се тицао акутног, већ других облика панкреатитиса, и истраживао је ризик од развоја обољења, а не ток и исход. Са друге стране, студије које су се бавиле акутним панкреатитисом врло често су резултирале опречним закључцима. Због наведеног, сазнања о утицају генетског полиморфизма панкреасних протеина и фактора некрозе тумора на ток и исход акутног панкреатитиса још увек су непотпуна. Значај ове студије огледа се у њеном потенцијалу да укаже на повезаност између генотипа и клиничке слике акутног панкреатитиса, и тиме промовише генотипизацију као дијагностичку и прогностичку методу избора у акутном панкреатитису.

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

На основу доступне литературе, прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „Pub Med“ и „KoBSON“ употребом кључних речи: „acute pancreatitis“, „genetic polymorphism“, „PRSS1“, „SPINK1“, „CFTR“, „IVS8-poly T“, „TNF“ нису пронађене студије идентичног дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности.

На основу тога, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидата др Ивана Радосављевић под насловом: „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Иван (Бранислав) Радосављевић је рођен 23.02.1980. године у Косовској Митровици. ОШ „Ђура Јакшић“ у Крагујевцу је завршио 1995. године као носилац Вукове дипломе и ђак генерације. Прву крагујевачку Гимназију је завршио 1999. године као одличан ђак. Дипломирао је 2006. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу са просечном оценом 9,80, а 2005. године је проглашен за најбољег студента Универзитета у Крагујевцу. У току студија је обављао активности демонстратора на предмету Анатомија.

Радни однос је засновао 2009. године у Центру за анестезију и реанимацију КЦ Крагујевац, а потом је 2010. године у својству клиничког лекара почео са радом на Клиници за општу и грудну хирургију у КЦ Крагујевац. Специјалистичке студије из абдоминалне хирургије је уписао 2011. године, а завршио је 2016. године са одличном оценом.

Радни однос на Медицинском факултету у Крагујевцу, у сарадничком звању за ужу научну област Хирургија, засновао је 2011. године. Аутор и коаутор је 8 научних радова на SCI листи и више радова у међународним часописима.

Члан је Српског лекарског друштва и Лекарске коморе Србије. Изабран је 2017. године за судију Суда части Регионалне лекарске коморе за централну и западну Србију.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Radosavljevic I**, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, Djordjevic N. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg.* 2018;1-7. M21 IF 2,813 DOI:10.1007/s11605-018-3913-8
2. Spasić M, Janković S, Stefanović S, Kostić I, Radovanović D, Đorđević N, **Radosavljević I**, Divjak A, Milojević A, Jelić I, Čanović D. Clinical and laboratory parameters associated with death in acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl.* 2017; 74(9), 821-830. M23 IF= 0,405 doi:10.2298/VSP160227100S
3. **Radosavljevic I**, Milojevic A, Miljkovic J, Divjak A, Jelic I, Artinovic V, Spasic M, Stojanovic B, Canovic P, Jankovic S, Djordjevic N. Lack of PRSS1 and SPINK1 polymorphism in Serbian acute pancreatitis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16(3): 201-206 M52 DOI: 10.1515/SJECR-2015-0026

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

Сprovedено истраживање је потпуно усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Ивана Радосављевића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Написана је на 162 стране и има 8 табела, 9 графикона и 12 слика. Поглавље Литература садржи 515 цитираних, актуелних библиографских јединица.

У уводном делу кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, елаборирао актуелне ставове о акутном панкреатитису, узроцима његовог настанка и повезаности са генетским узроцима, току и исходу болести.

Циљеви и хипотезе студије јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. У свом раду кандидат је имао за циљ да утврди повезаност најзначајнијих варијација гена који кодирају панкреасне протеине и факторе некрозе тумора са настанком компликација и смртним исходом код акутног панкреатитиса. Постављене хипотезе у овој студији су да варијације гена који кодирају протеине *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *TNF- α* и *TNF- β* , су повезане са тешком клиничком формом болести и смртним исходом код акутног панкреатитиса.

Метод рада и испитаници су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је обављено као „случај контрола“ ретроспективна студија. Испитивање је укључило 98 пацијената оболелих од акутног панкреатитиса у периоду од новембра 2011. године до маја 2014. године. Сви пацијенти су лечени у Јединици интензивног лечења или Клиници за општу и грудну хирургију или Ургентном центру Клиничког центра Крагујевац. Критеријуми за укључивање и искључивање пацијената наведени у Пријави докторске теме нису промењени током овог истраживања. Јасно су дефинисани пацијенти који су подобни за укључивање у студију, Информисани пристанак, начин узимања узорка крви и његовог чувања у посебним условима, као и методе накнадно изведене генотипизације, а такође и независне и зависне варијабле. У овом поглављу је дат прецизан приказ критеријума за постављање дијагнозе акутног панкреатитиса и класификационог система тежине болести. Анализиране су варијације гена који кодирају катјонски трипсиноген, инхибитор панкреасног трипсина, трансмембрански регулатор спровођења код цистичне фиброзе и факторе некрозе тумора α и β , и то: 1) *PRSS1*: 365G>A, 86A>T; 2) *SPINK1*: 101A>G; 3) *CFTR*: 1408G>A, IVS8 poly-T, 350G>A; 4) *TNF- α* : -238G>A, -308G>A; 5) *TNF- β* : 252G>A. У овом раду испитана је повезаност ових варијација са настанком акутног панкреатитиса, тежином болести и смртним исходом.

Резултати истраживања су систематично приказани и адекватно документовани табелама (укупно 8), графиконима (укупно 9) и сликама (укупно 12). Приказани су подаци о дистрибуцији пацијената са акутним панкреатитисом према полу, просечна старост, индекс телесне масе, расподела тежине болести, расподела према полу у групи са лаким и тешком формом болести, расподела учесталости етиолошких фактора и расподела учесталости полова код сваке појединачне етиологије акутног панкреатитиса. Студијом је утврђено одсуство *PRSS1* варијација

од пацијената са акутним панкреатитисом у испитаном узорку, али и присуство *SPINK1* варијације код само једног пацијента. Испитивањем *CFTR* је показано одсуство R117H варијације, неповезаност M470V варијације са тежином болести, као и да је ризик да особа женског пола оболела од акутног панкреатитиса развије тешку форму болести већи за више од два пута, уколико је носилац бар једног *CFTR* IVS8 9T алела, док се тежина болести доводи у везу са претходно присутним коморбидитетима. Испитивањем варијација *TNF-α* и *TNF-β* гена није показана повезаност са тежином болести, али је показано да носиоци бар једног *TNF-α*-308A алела имају мањи ризик за смртни исход због акутног панкреатитиса, а ефекат је израженији са већом старошћу пацијента.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати, упоређени са досадашњим истраживањима, редоследом којим су изложени у претходном поглављу. Описана су потенцијална објашњења добијених резултата, са аспекта до сада познатих чињеница. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

У поглављу Литература кандидат је прецизно навео сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Литература садржи 515 библиографских јединица из међународних стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Ивана Радосављевића под насловом „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајни резултати спроведеног истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. *PRSS1* 86A>T and 365G>A нису заступљене код пацијената у српској популацији, док *SPINK1* 101A>G варијација има врло малу учесталост, због чега повезаност са тежином клиничке слике и смртношћу од акутног панкреатитиса није могла бити показана.
2. Код жена оболелих од акутног панкреатитиса, ризик да развију тешку форму болести је више него двоструко већи уколико су носиоци *CFTR* IVS8 9T алела. *CFTR* R117H варијација није пронађена, а утицај M470V на тежину и морталитет болести, као и ефекат на *CFTR* IVS8 poly-T варијацију, није показан.
3. Присуство *TNF-α* -308A алела код старијих особа повећава шансу за преживљавање код оболелих од акутног панкреатитиса. Утицај *TNF* генотипа на тежину акутног панкреатитиса није показан.
4. У присуству коморбидитета клиничка слика акутног панкреатитиса је тежа.

2.6. Примењивост и korisnost rezultata u teoriji i praksi

Акутни панкреатитис је предмет многих истраживања с циљем смањења процента морталитета болести. Одређене терапијске мере је код пацијената оболелих од акутног панкреатитиса неопходно спровести што раније, а нарочито код тешке форме болести. Зато је неопходно развити дијагностичко средство које би омогућило процену ризика за настанак тешке форме болести унапред, тј. на самом почетку. За процену тежине већ насталог акутног панкреатитиса се користе различити предиктивни скорови, али ни један од њих не може са високом прецизношћу одредити којим током ће се болест одвијати и какав ће исход бити. С обзиром на значај генетске предиспозиције за настанак и ток акутног панкреатитиса, генотипизација би као трајна анализа могла да укаже на популацију изложену ризику, да се искористи као маркер тежине очекиване клиничке слике и да пружи смернице за правовремену и оптималну терапију.

2.7. Начини презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M21) и међународном часопису категорије M52:

1. **Radosavljevic I**, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, Djordjevic N. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg.* 2018;1-7. **M21** IF 2,813 DOI:10.1007/s11605-018-3913-8.
2. **Radosavljevic I**, Milojevic A, Miljkovic J, Divjak A, Jelic I, Artinovic V, Spasic M, Stojanovic B, Canovic P, Jankovic S, Djordjevic N. Lack of PRSS1 and SPINK1 polymorphism in Serbian acute pancreatitis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16(3): 201-206 **M52** DOI: 10.1515/SJECR-2015-0026

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Ивана Радосављевића под насловом „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса”, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији, и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Ивана Радосављевића, под менторством проф. др Наташе Ђорђевић, представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса.


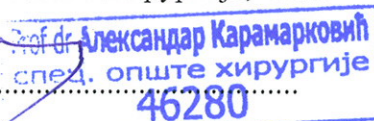
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под насловом „Утицај полиморфизма гена за панкреасне протеине и факторе некрозе тумора на ток акутног панкреатитиса”, кандидата др Ивана Радосављевића, буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, председник



2. Проф. др Александар Карамарковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

3. Доц. др Немања Јовичић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан



У Крагујевцу, 09. 11. 2018. године