

Студијски програм : ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ
Шифра и назив изборног подручја: ИП1 Молекулска медицина
Наставници: проф. др Небојша Н. Арсенијевић, проф. др Слободан М. Јанковић
Статус изборног подручја: Изборни
Број ЕСПБ: 60
Услов: Положени сви испити из прве године докторских студија
Циљ изборног подручја: Циљ наставе на овом курсу је упознавање студената са методама научно-истраживачког рада у имунологији и фармакологији. Студенти треба да стекну увид у истраживачке методе које се користе у клиничкој и експерименталној имунологији и фармакологији, и да сагледају своје могућности за коришћење тих метода у изради своје докторске дисертације.
Исход изборног подручја: Овладавање следећим знањима, вештинама и ставовима: Знања која ће студенти стећи: <ul style="list-style-type: none"> • Познавање молекула одговорних за специфично препознавање антигена и основни принципи организације гена укључених у регулацију имуноског одговора (гена одговорних за специфично препознавање "страног"). • Познавање процеса активације лимфоцита и разлике на молекуларном нивоу између појмова пролиферација и диференцијација. • Разликовање облика имуноског одговора на различите инфективне агенсе и ефекторних механизма имуноског одговора. Познавање основних цитокина укључених у регулацију имуноског одговора. • Познавање појмова имунске толеранције, туморске имунологије и имунологије трансплантације. • Познавање механизма настанка аутоимунских обољења и имунодефицијенције. • Познавање принципа фармакокинетских истраживања; • Фармакокинетски модели, предвиђања кретања лека кроз организам код примене једне дозе и после вишеструке примене доза лека; • Методологија истраживања рецептора за биолошки активне супстанце на изолованим глатким мишићима; • истраживања популационе фармакокинетике антиепилептика; • Методологија фармакоепидемиолошких истраживања (студије потрошње лекова, концепт дефинисаних дневних доза, индикатори квалитета прописивања лекова); • Методологија фармакоекономских истраживања (Марковљев модел, врсте фармакоекономских студија: трошкови/ефекат, трошкови/корисност, трошкови/корист, минимизација трошкова); • Методологија кејс-контрол и кохортних студија у фармакоепидемиологији; • Методологија контролисаног, рандомизираниог, клиничког испитивања лекова; • Методологија истраживања нежељених дејстава лекова (фармаковигиланца) Вештине које ће студенти стећи: <ul style="list-style-type: none"> • Самостално извођење анализе и синтезе релевантних података, уочавање и решавање проблема, доношење одлука и у тимском раду примена стечених знања у пракси; • Овладавање следећим техникама и методама: <ul style="list-style-type: none"> ○ Основне технике целуларне имунологије: изолација моноклеарних и полиморфонуклеарних леукоцита из периферне крви, ○ Одређивање броја, контаминације и вијабилности ових ћелија. Криопрезервација хуманих леукоцита периферне крви и других ћелија хуманог порекла. ○ Одржавање у <i>in vitro</i> условима примарних туморских култура. <i>In vitro</i> култивација имуних и малигнух ћелија. ○ Функционално испитивање моноклеарних и полиморфонуклеарних ћелија методом фагоцитозе. Цитотоксични тестови: МТТ, Неутрал ред. ○ Одређивање оксидационог и антиоксидационог статуса спектрофотометријским методама. ○ Основне технике ЕИА (ЕЛИЗА). ○ Основне технике имунохемије на криостатским исечцима, ензимском методом. Фенотипизација хуманих моноклеарних ћелија, флуоресцентном методом. ○ Основне технике молекуларне биологије: изолација ДНК, пурификација ДНК, електрофореза ДНК, дигестија ДНК рестрикционим ензимима. PCR амплификација, и RFLP анализа испитиване секвенце. • Самостално дизајнирање базичне експерименталне студије у фармакологији; • Самостално дизајнирање клиничког испитивања лека; • Самостално извођење експеримената по методологији са којом су претходно упознати; • Способност рада са експерименталним животињама;

- Способност руковања биолошким материјалом;
- Адекватна употреба статистике за решавање конкретних истраживачких проблема;
- Употреба специфичних статистичких тестова за истраживања у фармакологији;
- Руковање фармакокинетским софтвером и софтвером за фармакоекономско моделирање.

Ставови које ће студенти стећи:

- Критичан и искрен однос према резултатима сопственог рада;
- Препознавање и одбацивање артефаката;
- Потпуно објективно руковање резултатима сопственог рада;
- Тежња максималној валидности и веродостојности резултата истраживања.

Садржај изборног подручја:

Предавања: 15 ЕСПБ
Студијски истраживачки рад: 45 бодова

**ОБАВЕЗНА ОБЛАСТ 1: ОСНОВНА МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА
У МОЛЕКУЛАРНОЈ МЕДИЦИНИ – 12 ЕСПБ**

- | | | |
|----|--------|--|
| 1. | Недеља | Дизајн клиничких и експерименталних студија. Врсте студија. Одређивање величине узорка. Избор статистичког теста. |
| 2. | Недеља | Принципи регистрације биолошких одговора. Врсте контрола. Доказивање зависности одговора од концентрације супстанце. Регресиона анализа, доказивање ефекта агонисте и антагонисте, Шилдова анализа. |
| 3. | Недеља | Методологија рада са ћелијским културама. Испитивање ефеката биолошки активних супстанци на културама ћелија. |
| 4. | Недеља | Апоптоза. Методе утврђивања апоптозе. Мерење ефеката супстанци које изазивају апоптозу. |
| 5. | Недеља | Увод у имунологију и општа својства имунског одговора. <ul style="list-style-type: none"> • Основне карактеристике имунског одговора • Ћелије, ткива и органи имунског система |
| 6. | Недеља | Принципи истраживачког рада у клиничкој и експерименталној фармакологији – шта се може истраживати? |

**ИЗБОРНА ОБЛАСТ 2а: АКТИВАЦИЈА ПРОЛИФЕРАЦИЈА И
ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА ЛИМФОЦИТА – 12 ЕСПБ**

- | | | |
|----|--------|--|
| 1. | Недеља | Прерада и презентација антигена <ul style="list-style-type: none"> • Обрада интрацелуларних антигена и презентација у склопу ГХК молекула прве класе • Обрада екстрацелуларних антигена и презентација у склопу ГХК молекула друге класе |
| 2. | Недеља | Матурација, активација и регулација лимфоцита <ul style="list-style-type: none"> • Активација Т лимфоцита • Активација В лимфоцита и производња антитела • Пролиферација и диференцијација ћелија |
| 3. | Недеља | Функционална анатомија имунског одговора <ul style="list-style-type: none"> • Путеви и механизми рецикулације лимфоцита |

	<ul style="list-style-type: none"> Имунски одговор у слезини и лимфним чворовима
4. Недеља	<p>Цитокини I</p> <ul style="list-style-type: none"> Цитокини који учествују у урођеном имунитету Цитокини који учествују у стеченом имунитету
5. Недеља	<p>Цитокини II</p> <ul style="list-style-type: none"> Цитокини који стимулишу хематопоезу
6. Недеља	Рекапитулација знања
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 26: ФАРМАКОКИНЕТСКА ИСТРАЖИВАЊА – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Терапијски мониторинг лекова Моделирање у фармакокинетици (НОНМЕМ програм, демонстрација и примена програма наконкретним проблемима)
2. Недеља	Методe за мерење концентрације лекова у телесним и 1090 течностима (ХПЛЦ, имунолошке методе); припремање узорка, валидација методе, тумачење резултата мерења Мерење концентрације антибиотика микробиолошким методом (метод чашице у агару)
3. Недеља	Мерење концентрације лека после једне дозе, и израчунавање фармакокинетских параметара из тако добијених података Корекција дозе лека на основу његове концентрације у серуму, измерене у току равнотежног стања
4. Недеља	Студије биоеквиваленције: разлози, принципи, тумачење резултата Одређивање клиренса и волумена дистрибуције једног лека на групи болесника.
5. Недеља	Популациона фармакокинетика (принципи, домети, методологија) Презентација сопствених резултата из ове области
6. Недеља	Рекапитулација знања.
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 3а: ИНФЛАМАЦИЈА–ИМУНСКИ ОДГОВОР НА ИНФЕКТИВНЕ АГЕНСЕ – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	<p>Механизми настанка запаљења</p> <ul style="list-style-type: none"> Механизам настанка запаљења Адхезини и "адресини" Улога специфичног имунитета у запаљенској реакцији
2. Недеља	<p>Неспецифична имуност</p> <ul style="list-style-type: none"> NK ћелије, LAK ћелије, Фагоцити Алтернативни и класични пут активације комплемента Биолошке функције комплемента
3. Недеља	<p>Ефекторски механизми хуморалне и целуларне имуности</p> <ul style="list-style-type: none"> Ефекторски механизми ћелијске имуности Ефекторски механизми хуморалне имуности
4. Недеља	<p>Имунски одговор на бактерије и вирусе</p> <ul style="list-style-type: none"> Имунски одговор на бактерије Имунски одговор на вирусе
5. Недеља	Имунски одговор на паразите и гљивице

6. Недеља	Рекапитулација знања
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 36: ФАРМАКОЕПИДЕМИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Концепт АТЦ класификације лекова, дефинисане дневне дозе и начини изражавања потрошње лекова
2. Недеља	Врсте фармакоепидемиолошких студија: серије случајева, студије случај-контрола, кохортне студије, прикази случаја
3. Недеља	Методологија израчунавања потрошње лекова у болници и у ванболничкој заштити
4. Недеља	АБЦ анализа потрошње лекова
5. Недеља	Индикатори квалитета примене лекова, и њихово мерење, према методологији СЗО
6. Недеља	Анализа 10 највише коришћених и најскупљих лекова
1. Недеља	Врсте интервенција у циљу остваривања рационалне фармакотерапије (едукација, листе лекова, локални терапијски протоколи, контрола прописивања) и мерење њихових ефеката
2. Недеља	Писање научног чланка о сопственим фармакоепидемиолошким резултатима
3. Недеља	Анализа секуларних трендова употребе лекова
4. Недеља	Презентација сопствених резултата из ове области
5. Недеља	Рекапитулација знања
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 4a: ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА, АУТОИМУНОСТ И КЛИНИЧКА ИМУНОЛОГИЈА 1 – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Имунска толеранција I <ul style="list-style-type: none"> • Сазревање Т лимфоцита • функција тимуса и матурација Т лимфоцита • селекција у тимусу и централна толеранција
2. Недеља	Имунска толеранција II <ul style="list-style-type: none"> • Сазревање В лимфоцита • Имунска меморија • периферна толеранција
3. Недеља	Имунологија тумора I <ul style="list-style-type: none"> • Онкогенеза • Туморски антигени • Имунски одговор на туморе
4. Недеља	Имунологија тумора.
5. Недеља	Имунологија трансплантације. <ul style="list-style-type: none"> • Имунологија алогеног трансплантата • Ефекторски механизми одбацивања алогофта • Превенција и терапија одбацивања алогофта • Имунологија трансплантације костне сржи
6. Недеља	Рекапитулација знања
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 46: ФАРМАКОЕКОНОМСКА ИСТРАЖИВАЊА – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Основе фармакоэкономије, врсте фармакокономских студија Студије трошкови/корист (cost/benefit)

2. Недеља	Врсте трошкова и методологија утврђивања и мерења трошкова. Моделирање у фармакоекономији: Марковљев модел
3. Недеља	Студије минимизације трошкова. Дизајн и извођење микро-економске студије.
4. Недеља	Студије трошкови/ефекат (cost/effectiveness) Писање научног чланка о сопственим резултатима студије економике једног лека
5. Недеља	Студије трошкови/корисност (cost/utility) Презентација сопствених резултата из ове области
6. Недеља	Рекапитулација знања.
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 5-1: КЛИНИЧКА ИМУНОЛОГИЈА 2 – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Аутоимуност.
2. Недеља	Фактори који проузрокују аутоимуност. Терапија аутоимуних болести.
3. Недеља	Преосетљивост. Болести изазване антителима. Болести изазване имуним ћелијама.
4. Недеља	Алергија, атопија и касна преосетљивост.
5. Недеља	Имунодефицијенције.
6. Недеља	Рекапитулација знања.
ИЗБОРНА ОБЛАСТ 5-2: ИСТРАЖИВАЊА НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА ЛЕКОВА – 12 ЕСПБ	
1. Недеља	Основе фармаковигиланце Методe спонтаног пријављивања нежељених дејстава лекова
2. Недеља	Врсте нежељених дејстава лекова: А, Б и Ц Студије случај/контрола нежељених дејстава лекова.
3. Недеља	Скале за процену каузалности нежељених дејстава лекова. Кохортне постмаркетиншке студије нежељених дејстава лекова.
4. Недеља	Студије типа prescription event monitoring Генерисање „сигнала“ у базама података о нежељеним дејствима лекова
5. Недеља	Приказ случаја нежељеног дејства лека Израда научног чланка о сопственим подацима о нежељеним дејствима лекова
6. Недеља	Рекапитулација знања.
Литература:	
1. Birkett B. Pharmacokinetics Made Easy. Sydney: McGraw-Hill Book Company Australia, 2002.	
2. Greenhalgh T. How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.	
3. Rang I., Dale, Farmakologija, 5-to izdanje, Datastatus, 2004.	
4. Haynes BR, et al. Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.	
5. Strom BL, et al. Textbook of Pharmacoepidemiology. 1st ed. Indianapolis: Wiley, 2007.	
6. Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press, 2007.	
7. van Boxtel CJ, et al. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. 1st ed.	

Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2001.

8. Walley T, et al. Pharmacoeconomics. Oxford: Churchill Livingstone, 2004.

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology 6th ed. Saunders, 2008
2. Janeway C. Immunobiology. 6th ed. Garland Science, 2004.
3. Roitt IM, et al. Roitt's Essential Immunology. 11th ed. Blackwell Publishing, 2006.
4. Parslow TG, et al. Medical Immunology. 10th ed. Lange and McGraw Hill, 2001.
5. Essentials of Clinical Immunology, Helen Chapel, Mansel Haeney, Siraj Misbah, Neil Snowden, 2006.
6. Leftkowitz I. Immunology methods manual. Academic Press Inc San Diego, California, USA, 1997.
7. Male D., Immunology. Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2006.
8. Daniel P. Stites, Medical Immunology, Stamford: Appleton & Lange, 1997.
9. D. M. Weir Md, Frcp, Volume 3: Genetics and Molecular Immunology, 1986.
10. Abbas AK, Osnovna imunologija, Datastatus, 2006.
11. John Wilson, Tim Hunt, Molecular biology of the cell, Garland Science, 2002.
12. Lansing M. Prescott John P. Harley Donald A. Klein, Microbiology, McGraw-Hill, Boston, 2000.
13. Wreghitt, T.G, Elisa in the clinical microbiology laboratory, London: Public Health Laboratory service. 1990.
14. David H. Persing, PCR protocols for emerging infectious diseases, ASM Press, Washington, D.C, 1996.
15. Becker, Y, Diagnosis of human Viruses by Polymerase Chain reaction Technology, Berlin: Springer-Verlag, 1992.
16. Lynne Shore Garcia, Diagnostic Medical Parasitology, New York McGraw-Hill, Inc, 2001.
17. Knipe, M. David, Fields Virology, vol. 1, 2, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 2001.
18. Walker, Matthew R., Molecular & Antibody probes in Diagnosis, New York: John Wiley & Sons, 1993.
19. Stokes E. Joan et al, Clinical Microbiology, London: Edward Arnold, 1993.
20. Lansing M. Prescott John P. Harley Donald A. Klein, Microbiology, McGraw-Hill, Boston, 2000.
21. Roy M. Anderson and Robert M. May, Infectious Diseases of Humans, Oxford University Press, 1991.

Број часова активне наставе	Предавања: 150	Студијски истраживачки рад: 450	Самостални истраживачки рад: 900
Методе извођења наставе: Предавања и студијски истраживачки рад			
Оцена знања (максимални број поена 100)			
Предиспитне обавезе	Поена	Завршни испит	Поена
Активност у току предавања	10	Усмени испит	30
Семинари	50		
Тестови	10		