

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			
17.05.17			
Орг. јед.	Број	Титулог	Вредност
05	5964/4-4		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању
Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације

Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, имајући у виду предлог Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу (одлука број 01-3863/3-4 од 28.03.2017. године), на седници одржаној 05.04.2017. године донело је одлуку број IV-03-374/28 о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“ кандидата др Лавинике Атанасковић, у следећем саставу:

1. проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. проф. др Слободан Марјановић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан
4. доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. НС Бојана Цикота-Алексић, научни сарадник Војномедицинске академије у Београду, Институт за медицинска истраживања, за ужу научну област медицинских наука-хумана генетика, члан

На основу приложене документације, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Лавиника Атанасковић рођена је 03.08.1974. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је 1993. године и дипломирала 2000. године. Специјалистичке студије из Интерне медицине на Војномедицинској академији у Београду уписала је 2001. а завршила 2006. године. Од 2006. године ради на Клиници за хематологију Војномедицинске академије у Београду као специјалиста интерне медицине. Од 2008. до 2014. године учествовала је у неколико научно-истраживачких пројеката. Академске докторске студије смер Онкологија уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2008. године. Усмени докторски испит положила 2009. године са оценом 9.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“

Предмет: Утврђивање повезаности полиморфизама гена за интерлеукине (IL) 2 и 6, CD14 и глутатион S трансфераза (GST) T1, M1 и P1 са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија (DLBCL) лечених R-CHOP имунохемотерапијом.

Хипотеза: Присуство полиморфизама у генима за GST, IL2, IL6 и CD14 у болесника са DLBCL је удружено са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Као први аутор објавила је један рад у целини у међународном часопису M23 категорије, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Atanaskovic L, Cikota-Aleksic B, Tarabar O, Trimcev J, Zivanovic-Ivic A, Marjanovic S, Magic Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. J BUON. 2016;21(6):1459-65.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дифузни В лимфом великих ћелија (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma-DLBCL*) је агресивна неоплазма лимфног ткива, која се карактерише веома хетерогеном клиничком сликом и одговором на терапију. Резултати бројних студија из области молекуларне епидемиологије указали су на могућу повезаност генских полиморфизама и ризика за настанак лимфома. Имајући у виду патогенезу болести, посебном интересовању изложени су полиморфизми гена за различите цитокине, гена укључених у контролу имунског одговора и гена који контролишу ензимске процесе и метаболизам канцерогена.

Интерлеукин 2 (IL2) има значајну улогу у пролиферацији и диференцијацији ефекторских и регулаторних Т ћелија, НК ћелија и Б лимфоцита и представља важан цитокин антитуморске имуности. Са друге стране, интерлеукин 6 (IL6) стимулише синтезу протеина акутне фазе, подстиче раст Б лимфоцита и повећава експресију bcl-2 у туморском лимфном ткиву. Подаци из литературе указују да је присуство одређених алела гена за IL2 и IL6 повезано са преживљавањем и/или резултатима лечења код оболелих од лимфома.

Молекул CD14, рецептор за липополисахариде, има значајну улогу у регулацији имунског одговора и инфламацији. Показано је да је присуство одређених алела гена за CD14 удружено са нивоом солубилног CD14 у серуму, који је значајно повећан у болесника са агресивним неходжкинским (NHL) лимфомом.

Фамилија ензима глутатион S-трансфераза GSTM1, GSTT1 и GSTP1 је значајна у метаболизму и детоксикацији различитих карциногених агенаса, али и антинеопластичних лекова који су стандардна терапија у лечењу лимфома. Резултати

више објављених студија су показали да варијантни алели гена за GST могу бити повезани са склоношћу за настанак лимфома, одговором на терапију, али и са токсичним ефектима њене примене, као и да изражена експресија GST у туморским ћелијама може бити повезана са изостанком одговора на одређене хемиотерапеутске лекове.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања: Обзиром на хетерогену природу DLBCL, сазнања о учесталости полиморфизама у генима који су укључени у имунски одговор и метаболизам лекова и њихова удруженост са карактеристикама болести и резултатима лечења би допринеле бољем сагледавању процеса укључених у патогенезу болести и омогућила проналажење нових генотипских биомаркера који би могли допринети индивидуалном приступу лечења ове непредвидиве болести.

Циљ истраживања: Испитати учесталост полиморфизама у генима за GSTT1, GSTP1, GSTM1, IL2 (-330T/G, rs2069762), IL6 (-597G/A, rs1800797) и CD14 (-159C/T, rs2569190), њихову повезаност са клиничким карактеристикама болести, одговором на терапију, током и исходом лечења, код болесника са DLBCL.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У до сада објављеним резултатима асоцијационих студија није јасно дефинисана удруженост полиморфизама гена за IL2, IL6, CD14 и гена ензимског система GST са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и прогнозом оболелих од лимфома. Док су поједине студије налазиле да су полиморфизми у наведеним генима били повезани са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и преживљавањем оболелих од лимфома, друге студије нису потврдиле њихову удруженост са резултатима оболелих од DLBCL. Такође, мали број студија је истраживао ову удруженост у болесника оболелих од DLBCL, нарочито у погледу примењене терапије моноклонским антителима на CD20, као што је ритуксимаб.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Клиничка експериментална студија

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључено око 150 болесника са новодијагностикованим DLBCL, који су лечени R-CHOP имунохемотерапијом (укључује ритуксимаб, циклофосфамид, адриамицин, винкрестин и пронизон) 6-8 циклуса, са или без консолидационе радиотерапије, у периоду од маја 2005. до децембра 2014. Критеријуми за искључивање ће бити: претходно малигно или аутоимунско обољење, трансформација нискоагресивног лимфома у DLBCL, HIV-позитивни болесници са DLBCL.

Истраживање ће се реализовати на Војномедицинској академији у Београду и обухватаће Институт за медицинска истраживања, Институт за патологију и судску медицину, Централну клиничку лабораторију и Институт за радиологију, а терапијске процедуре и праћење болесника ће се спроводити у Клиници за хематологију у ВМА. Сви болесници или чланови њихове уже породице су потписали пристанак за ово истраживање, након чега је добијена и сагласност Етичког комитета ВМА.

2.7.3. Узорковање

Дијагноза DLBCL ће се поставити у складу са критеријумима за класификацију лимфопрлиферативних болести Светске здравствене организације, а биће заснована на хистолошкој анализи патолошког лимфног чвора/екстралимфатичке туморске промене и имунохистохемијске обраде ткива. Ради процене проширености болести биће урађена и анализа костне сржи.

Клинички стадијум болести (CS I-IV) биће одређен према Ann Arbor класификацији, а интернационални прогностички индекс (IPI скор) према пет установљених параметара: животна доб, Ann Arbor CS, ниво лактичне дехидрогеназе у крви, перформанс ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус и број захваћених екстралимфатичних регија. Према детерминисаним прогностичким параметрима болесници ће бити подељени у две прогностичке групе: 1) група са параметрима лоше прогнозе (животна доб преко 60 година, Ann Arbor CS III-IV, IPI скор 3-5, туморски облик болести дефинисан величином патолошког лимфног чвора већег од 7cm и присуство општих тегоба при дијагнози болести: презнојавање, губитак у телесној тежини, повишена телесна температура) и 2) група без параметара лоше прогнозе.

Одговор на терапију ће се процењивати према установљеним препорукама Cheson-а и сар. из 1999 године.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити праћене следеће варијабле: 1) клиничке карактеристике болести при дијагнози (пол, старосна доб, Ann Arbor CS, IPI скор, туморски облик болести, општи симптоми), 2) одговор на терапију: укупан одговор (OR); комплетан одговор (CR); парцијални одговор (PR), резистентна/прогресивна болест, релапс болести, 3) преживљавање: укупно преживљавање (OS), преживљавање без болести (DFS) и преживљавање без нежељених догађаја (EFS), и 4) полиморфизми гена.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Помоћу статистичког програма R Commander version R.2-0, а на основу учесталости варијантних IL2, IL6 и CD14 алела у европским популацијама, за ниво поверења од 95% и снагу студије од 80% израчунат потребан број болесника је 138. У истраживање ће бити укључено око 150 болесника.

2.7.6. Статистичка анализа

За анализе повезаности полиморфизма у испитиваним генима са клиничким карактеристикама болести и резултетима лечења, користиће се стандардни параметријски и непараметријски тестови: χ^2 или Fisher-ов тест, Kolmogorov-Smirnov и Mann-Whitney тест. Ризик да болесници са одређеним полиморфизмима имају неку клиничку карактеристику ће бити исказан рачунањем OR (odds ratio) и RR (risk ratio) вредности за интервал поузданости од 95% (95% CI).

Укупно преживљавање (OS) ће се рачунати од дана дијагнозе до датума смрти или датума последње контроле. Преживљавање без болести (DFS) ће се рачунати од тренутка постизања комплетног одговора до релапса, смртог исхода или датума последње контроле. Време до неповољног догађаја током лечења (EFS) ће укључивати период од датума започињања лечења до датума релапса, прогресије болести или смрти од било којег узрока. За криве преживљавања ће се користити Kaplan-Meier метод и биће поређене log-rank тестом. За удруженост прогностичких параметара са

результатима лечења примењиваће се униваријантна и мултиваријантна Соx регресиона анализа.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати истраживање допринесу бољем сагледавању хетерогене природе DLBCL у погледу клиничких карактеристика болести и разумевању различитог тока и исхода лечења у односу на генетски профил оболелог, и проналажењу нових прогностичких и предиктивних маркера болести.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Дифузни В лимфоми великих ћелија (DLBCL) представљају хетерогену групу лимфопролиферативних обољења. Сматра се да је ова хетерогеност дефинисана на нивоу гена, а циљ ове студије је утврђивање значаја полиморфизама у генима за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу GSTT1, GSTM1 и GSTP1. У студији ће бити испитано око 150 болесника са новодијагностикованим DLBCL који су лечени R-CHOP терапијом. Полиморфизми GST, IL2, IL6 и CD14 гена ће бити анализирани PCR методом. Очекује се да ово истраживање покаже повезаност алела/генотипова у генима за IL2, IL6, CD14 и GST са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом болесника са DLBCL, и допринесе оптимизацији терапије прилагођене параметрима ризика.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Оливера Тарабар, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина. Доцент др Оливера Тарабар поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. Krajnović M, Jovanović MP, Mihaljević B, Anđelić B, **Tarabar O**, Knežević-Ušaj S, Krtolica K. Hypermethylation of p15 gene in diffuse large B-cell lymphoma:

association with less aggressiveness of the disease. Clin Transl Sci 2014; 7(5):384-390.

2. Cikota BM, Tukić Lj, **Tarabar O**, Magic ZM. Detection of t(14;18), P53 and RAS Gene Mutations and Quantification of Residual Disease in Patients with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2007; 26(4):515-22.
3. **Tarabar O**, Cikota-Aleksić B, Tukić Lj, Milanović N, Aleksić A, Magić Z. Association of interleukin-10, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β gene polymorphisms with the outcome of diffuse large B-cell lymphomas. Int J Clin Oncol 2014;19(1):186-192.
4. **Tarabar O**, Tukić Lj, Stamatović D, Balint B, Tasić O, Tatomirović Ž, et al. Primena anti-CD20 monoklonskog antitela u lečenju B ćelijskih nehoćinskih limfoma autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze. In: Čolić M, urednik. Imunoterapija tumora. VII naučni skup Odeljenja medicinskih nauka; 2006 Jun 29; Beograd. Beograd: SANU; 2006. p. 95-109.
5. **Tarabar O**, Tukić Lj, Cikota B, Milanović N, Aleksić A, Magic Z. Impact of interleukin-10, TNF-alpha and TGF-beta gene polymorphisms on the outcome of diffuse large B-cell lymphoma. 2. Kongres hematologa Srbije, Beograd; 4-7 novembar 2011. P171.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Онкологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **проф. др Слободан Марјановић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

3. **проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан
4. **доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. **НС Бојана Цикота-Алексић**, научни сарадник Војномедицинске академије у Београду, Институт за медицинска истраживања, за ужу научну област медицинских наука-хумана генетика, члан

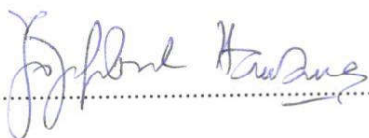
Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и остварених публикација, др Лавиника Атанасковић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Лавинике Атанасковић бити од великог научног и практичног значаја у сагледавању хетерогене природе, тока и исхода лечења DLBCL, као и у проналажењу нових прогностичких и предиктивних маркера болести.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Лавинике Атанасковић под називом **„Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“** и одобри њену израду.

У Крагујевцу, 2017. године

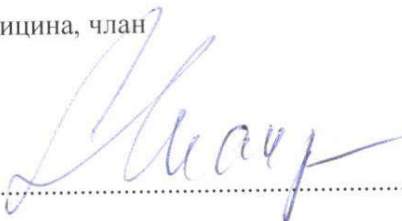
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник



.....

2. **проф. др Слободан Марјановић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



.....

3. **проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан



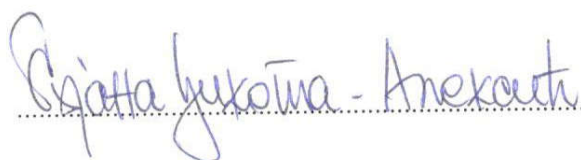
.....

4. **доц. др Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



.....

5. **НС Бојана Цикота-Алексић**, научни сарадник Војномедицинске академије у Београду, Институт за медицинска истраживања, за ужу научну област медицинских наука-хумана генетика, члан



.....