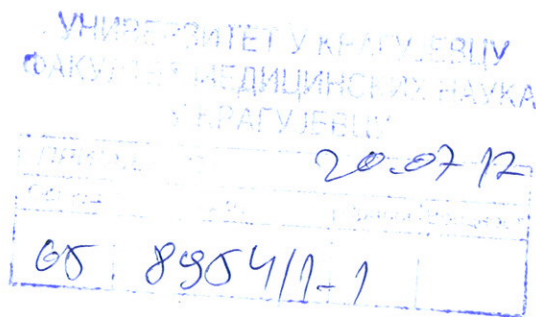


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 05.07.2017. године, одлуком број IV-03-689/32, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболичуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзацином“ кандидата **Бранимира Радмановића**, у следећем саставу:

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Проф. др Драгана Игњатовић Ристић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
3. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
4. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
5. **Доц. др Милан Латас**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Психијатрија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију **Бранимира Радмановића** 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 Бранимира Радмановића под називом „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином“, урађена под менторством проф. др Славице Ђукић Дејановић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, представља оригинално испитивање које се бави утврђивањем утицаја одређених генских полиморфизама метаболишућих ензима UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 као и утицаја њихових индуктора на клинички одговор пацијената оболелих од шизофреније лечених оланзапином. Основна претпоставка студије је била да варијације гена за UGT1A4 (\*2), CYP1A2 (\*1C, \*1F, A1/A2), FMO3 (E158K, V257M, E308G), CYP2D6 (\*3, \*4,\*6) у присуству индуктора смањују концентрацију оланзапина и последично клинички одговор.

Оланзапин је атипични антипсихотик који је конзистентан у својој клиничкој ефикасности. Индикован је за лечење шизофреније, умерених до тешких маничних епизода и за превенцију повратних симптома биполарног поремећаја. Антипсихотични ефекат оланзапина показан је у дозама од 5- 20 мг/дан. Полазећи од познатих чињеница о метаболизму оланзапина, у ком метаболишући ензими UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 имају значајну улогу, као у литератури и даље контроверзним ставовима о ефектима генског полиморфизма, ово истраживање је имало за циљ да утврди утицај појединих варијација UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 гена на изабране параметре ефикасности и безбедности овог антипсихотика у популацији пацијената оболелих од шизофреније.

Досадашња истраживања су већином била усмерена на утицај полиморфизма ових ензима на концентрацију оланзапина у крви и/или његових метаболита а не на саме клиничке исходе при чему је за неке варијације показано да могу да мењају биотрансформацију лека, самостално или у присуству индуктора. Међутим, утицај појединачних полиморфизама на метаболизам, концентрације и клинички одговор оланзапина је врло комплексан. Основни разлог за то је чињеница да је елиминација оланзапина посредовна већим бројем ензима који чине два метаболчка пута од којих је један главни. Додатно, на метаболизам оланзапина значајно утичу други, негенетски чиниоци од којих је дејство егзогених индуктора и инхибитора једно од

најизраженијих. Стога је ова докторска дисертација у свом фокусу имала терапијски одговор мерен психометријским скалама процене CGI, GAF и PANSS, праћењу појаве нежељених дејстава лека као и дневника уношења егзогених индуктора из кафе и цигарета. Скале процене су примењене на почетку студије и након четири недеље примењивања терапије оланзапина. Прикупљани су узорци крви за генотипизацију. На основу овако прикупљених података испитиван је утицај варијација гена UGT1A4 (\*2), CYP1A2 (\*1C, \*1F, A1/A2), FMO3 (E158K, V257M, E308G), CYP2D6 (\*3, \*4,\*6) на горе поменуте параметре.

Резултати овог истраживања показали су и заступљеност испитиваних генских полиморфизама у српској популацији, али и указали на одређени степен утицаја испитиваних генских варијација на клинички одговор терапије оланзапином. Иако утицај ни једног испитиваног полиморфизма, самог по себи, на праћене параметре клиничког одговора није доказан, описан је утицај FMO3 E308G полиморфизма на појаву метаболичких нежељених дејстава. Праћењем субпопулација одређених варијанти метаболишућих ензима и степена њихове изложености егзогеним индукторима метаболишућих ензима из цигарета и кафе, код две варијације UGT1A4\*2 (rs6755571, 70C>A) и CYP1A2\*1F (rs762551, -163C>A) установљена је статистички значајна разлика у терапијском одговору и/или нежељеним дејствима у зависности од присуства хомо- или хетерозиготних генотипа дивљег типа гена одн. његове варијанте. Резултати статистичког модела мултиваријационе линеарне регресије јасно доказују битан утицај образовања, места становања и посебно егзогених индуктора из цигарета и кафе на ефикасност терапије односно клинички одговор оланзапином.

Из свега горе наведеног Комисија закључује да је приложена докторска дисертација оригинални допринос у овој области психијатрије, неуронаука и фармакологије.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Scopus*“, и „*EBSCO*“, помоћу кључних речи „*UGT1A4*“, „*CYP1A2*“, „*FMO3*“, „*CYP2D6*“, „*polymorphism*“, „*schizophrenia*“, „*olanzapine*“, „*efficacy*“, „*response*“, „*adverse effects*“ те њима одговарајућих одредница у домаћој бази часописа „*SCIndex*“, наилази се на ограничен број клиничких студија које се баве испитивањем утицаја генског полиморфизма на сам клинички одговор терапије оланзапином. Досадашња

истраживања су већином била усмерена на утицај полиморфизма ових ензима на концентрацију оланзапина у крви и/или његових метаболита а не на сам клиничке исходе при чему је за неке варијације показано да могу да мењају биотрансформацију лека, самостално или у присуству индуктора. Раније је већ показано да је етничка припадност испитаника значајан фактор, који може утицати на метаболизам многих лекова па и оланзапина, јер се учесталост варијација појединих гена и/или ефикасност ензима могу значајно разликовати међу популацијама. Ова студија је обухватила генске варијације поменутих метаболиту ензима које могу бити значајне у домаћој популацији, а чији утицај на концентрацију, ефикасност и безбедност терапије оланзапином није испитиван до сада у српској популацији пацијената оболелих од схизофреније.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Бранимира Радмановића под називом „**Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболиту ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином**” представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Др Бранимир Радмановић је рођен 21. 01. 1979. године у Крагујевцу. Стручни назив доктор медицине стекао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2005. године, након 6 година и 8 месеци студирања, са просечном оценом 8,14. Положио је стручни испит 23. 04. 2007. године.

Школске 2005/2006. године уписује докторске академске студије, смер Неуронауке. Усмени докторантски испит из области Неуронаука положио је марта 2012. године, са оценом 10.

У периоду од 2005. до 2008. године је био запослен као стручни сарадник у Pharmaceutical Company-Alkaloid DOO, Београд. Од 2008. године запослен је на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац. Дана 21. 09. 2009. године одобрена му је специјализација из Психијатрије, те специјалистичке студије уписује на Медицинском факултету у Крагујевцу октобра 2009. године. Дана 15. 11. 2013. године положио је специјалистички испит и стекао звање специјалисте психијатрије.

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

Кандидат, Бранимир Радмановић, је објавио већи број радова у научним часописима међународног и националног ранга од чега један рад као први аутор у часопису индексираном на *SCI* листи чији су резултати саставни део докторске дисертације и један рад у као први аутор у часопису категорије M52 чији су резултати такође саставни део докторске дисертације. Кандидат је објавио и три рада као коаутор у часописима индексираним на *SCI* листи и још четири рада (један као први аутор и три као коаутор) у часописима индексираним у међународним базама часописа. Комисија закључује да је кандидат, Бранимир Радмановић, испунио све услове за одбрану докторске дисертације, објављујући, поред других, следеће радове:

1. **Radmanovic B**, Djukic Dejanovic S, Milovanovic DR, Djordjevic N. Cigarette smoking and heavy coffee drinking affect therapeutic response to olanzapine. *Srp Arh Celok Lek*. 2017; doi: 10.2298/SARH170307122R. **M23**
2. Djokic G, Djukic Dejanovic S, Djordjevic V, Zivkovic N, Curcic D, Rankovic A, **Radmanovic B**, Janjic V. Interictal ionized magnesium/ total serum magnesium ratio in Serbian population with drug resistant epilepsy whether is severe epilepsy in fact brain injury? *Neuropsychiatry (London)* 2017; 7(6): 640–652. **M21**
3. Mihajlović G, Jovanović-Mihajlović N, **Radmanović B**, Radonjić K, Djukić-Dejanović S, Janković S, Janjić V, Milovanović N, Petrović D, Tomić K. Quality of life of schizophrenic patients treated with haloperidol depot and injection preparation of long-lasting risperidone. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139 (Suppl 1): 36-40. **M23**
4. Mihajlović G, Djukić-Dejanović S, Jovanović-Mihajlović N, Janković S, Janjić V, Jovanović M, Petrović D, Borovcanin M, **Radmanović B**. Comparison of safety between individualized and empiric dose regimen of amitriptyline in the treatment of major depressive episode. *Psychiatr Danub*. 2010; 22(2): 354-7. **M23**
5. Janjic V, **Radmanovic B**, Bukumiric Z, Djukic Dejanovic S, Muric N, Borovcanin M. Quality of life in primary insomnia: three-week treatment with zolpidem vs. lorazepam. *Ser J Exp Clin Res* 2016; doi: 10.1515/SJECR-2016-0077. **M52**
6. **Radmanović B**, Đukić Dejanović S, Janjić V, Borovčanin M, Milovanović D, Đorđević N. Genetic polymorphism of metabolizing enzymes in clinical response to olanzapine treatment. *Engrami*. 2013; 35(3-4): 53-61. **M52**

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

Назив докторске дисертације и приложеног истраживања у самој дисертацији су идентични, као и одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература и Прилог.

Рад садржи 52 табеле и 30 слика (графикона). У поглављу „Литература“ цитирано је преко 200 библиографских јединица научно-стручних публикација.

У УВОДУ је најпре описан кратак историјат схизофреније и развоја антипсихотика као и досадашња сазнања о карактеристикама лека оланзапин. Јасно и детаљно су изложени савремени ставови и сазнања о метаболизму лекова. Такође, кратко су презентовани актуелни ставови о фармакокинетици и фармакодинамици испитиваног лека, индикацијама, дозирању, примени у посебним популацијама, контраиндикацијама, нежељеним ефектима и интеракцијама, са посебним освртом на фармакогенетику оланзапина. Затим су јасно и прецизно описана, досадашња, сазнања о утицају генског полиморфизма метаболишућих ензима UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 на метаболизам оланзапина на сва три нивоа (реакција ензим-супстрат, брзина реакције, концентрација оланзапина односно метаболита у крви), уз употребу најсавременијих података из доступне литературе. На крају су описани и други фактори који модификују клинички одговор на терапију оланзапином.

У делу ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ јасно су дефинисани циљеви, који су обухватили утврђивање разлика у терапијском одговору на терапију оланзапином које су условљене генетским полиморфизмом гена за UGT1A4 (\*2), CYP1A2 (\*1C, \*1F, A1/A2), FMO3 (E158K, V257M, E308G), CYP2D6 (\*3, \*4,\*6) који учествују у његовом метаболизму као и да се испита утицај других чинилаца као што су пол, пушење цигарета, конзумирање кафи и социодемографских карактеристика, на терапијски одговор оланзапином. Постављен је и циљ да се сачини предлог алгоритма за емпиријско одређивање почетне дозе оланзапина, а који се базира на генетском полиморфизму, полу, конзумирању кафе и пушењу цигарета. Овим је додатно указано на значај овог истраживања, с обзиром на контроверзне ставове о ефектима генског полиморфизма, малом броју клиничких студија које су истраживале питања самог клиничког одговора оланзапином као и непостојању сличних података у нашој популацији.

У делу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ јасно и прецизно је наведена методологија примењена у истраживању, које је спроведено у виду проспективне, интервентне, клиничке студије IV фазе. Генотипизација појединачног нуклеотидног полиморфизма била је изведена коришћењем PCR-RFLP методе док је генотипизација за појединачни нуклеотидни полиморфизам изведена помоћу AS-PCR, PCR-RFLP или TaqMan анализе. Анализирани су узорци крви, прикупљени од пацијената оболелих од шизофреније.

РЕЗУЛТАТИ истраживања су јасно и детаљно изнети и документовани низом табела (52) и слика (30). Описане су социо-демографске и клиничке карактеристике болесника студијске популације. Приказан је утицај социодемографских фактора и клиничких карактеристика (пол, образовање, место становања, брачни, породични и радни статус, број хоспитализација, старости, дужине трајања болести и доба у којем је постављена дијагноза) на параметре ефикасности терапије оланзапином. Такође је показано да примењена доза оланзапина и уношење егзогених индуктора (из цигарета и кафе) имају значајан утицај на терапијски одговор. Клинички одговор је приказан променама у скоровима CGI, GAF и PANSS психометријских скала процене у односу на почетак примене лека. У делу РЕЗУЛТАТИ су описана и регистрована нежељена дејства са детаљном анализом метаболичких и екстрапирамидалних као и фактора који утичу на њихову појаву. Посебан и најважнији сегмент овог дела дисертације је посвећен генетском полиморфизму. Прво је табелама и сликама описана дистрибуција одређених генотипова у испитиваној популацији и показано да учесталост појаве одређених мутација одговара оној карактеристичној за европску популацију. Полиморфизми метаболизујућих ензима оланзапина, UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 у овој студији нису, у целини узев, утицали на клинички одговор терапије оланзапином. Међутим значајније разлике у исходима између болесника лечених оланзапином који су имали различите варијанте полиморфизама метаболизујућих ензима су уочене анализом података унутар одговарајућих субпопулација хомо- и хетерозигота за одговарајуће алеле. Оваквом анализом показана је значајна повезаност уношења егзогених индуктора на клинички одговор код носиоца варијација UGT1A4\*2 и CYP1A2\*1F. У погледу нежељених дејстава значајна удруженост је доказана само за присуство алела E308G FMO3 ензима и метаболичких нежељених дејстава. Скоро четири од пет хетерозиготних носиоца ове мутације је имало једно или више нежељених метаболичких дејстава оланзапина за разлику од хомозиготних носиоца дивљег типа. На крају је приказан модел утицаја различитих фактора на клинички одговор пацијената лечених оланзапином.

У делу ДИСКУСИЈА детаљно су образложени резултати овог истраживања и поређени са доступним савременим подацима из ове области. Анализа добијених резултата је јасна и указује на значај даљег испитивања у циљу потврђивања могућих ефеката практичне примене генотипизације у побољшању ефикасности и безбедности оланзапина не само код пацијената оболелих од схизофреније, већ и код оних у другим индикационим подручјима.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Бранимира Радмановића, под називом „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Испитивањем утицаја полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 на клинички одговор код пацијената лечених оланзапином, а на основу података презентованих у Резултатима и анализе у светлу савремених сазнања презентованих у Дискусији, истакнути су закључци овог истраживања, и то следећи:

1. Присуство варијације гена UGT1A4\*2 (rs6755571, 70C>A) у присуству индуктора повећава клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од схизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
2. Присуство варијације гена CYP1A2\*1F (rs762551, -163C>A) у присуству индуктора смањује клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од схизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
3. Присуство варијација гена CYP1A2\*1C (rs2069514, -3860G>A), CYP1A2 (rs2472297, 74735539C>T), FMO3 E158K (rs2266782, 15167G>A), FMO3 V257M (rs1736557, 18281G>A), FMO3 E308G (rs2266780, 21443A>G), CYP2D6\*3 (rs35742686, 2549delA), CYP2D6\*4 (rs3892097, 1846G>A), CYP2D6\*6 (rs5030655, 1707delT) не мења клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од схизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
4. У нашој студији, присуство испитиваних варијација гена UGT1A4, CYP1A2, FMO3, CYP2D6 само по себи не утиче на клинички одговор на терапију оланзапином



болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који носиоци дивљег типа гена.

5. Присуство варијација гена FMO3 E308G (rs2266780, 21443A>G) код хетерозиготних носиоца значајно повећава учесталост испољавања метаболичких нежељених дејстава оланзапина болесника који болују од шизофреније у односу на хомзиготне носиоце дивљег типа.
6. У нашој студији, присуство испитиваних варијација гена UGT1A4, CYP1A2, FMO3, CYP2D6, осим FMO3 E308G (rs2266780, 21443A>G), само по себи не утичне на учесталост појављивања метаболичких и екстрапирамидалних нежељених дејстава оланзапина код болесника који болују од шизофреније, у односу на болеснике који су носиоци дивљег типа гена.
7. Уношење егзогених индуктора метаболизма оланзапина, приликом конзумирања цигарета и пијења кафе, значајно и независно од других чинилаца смањује клинички одговор на терапију оланзапином болесника који болују од шизофреније.
8. Пол није независни фактор утицаја на клинички одговор током терапије оланзапином код болесника који болују од шизофреније.
9. Други чиниоци су независно удружени са разлика у клиничком одговору током терапије оланзапином болесника који болују од шизофреније су становање у урбаној средини и виши степен образовања.
10. Потребна су даља истраживања у циљу валидације клиничког алгоритма одлучивања који укључује резултате терапијског мониторинга оланзапина и генотипизације ензима његов метаболизма код болесника оболелих од шизофреније који немају задовољавајући клинички одговор а истовремено конзумирају велике количине цигарета и кафе.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на претходно наведено Комисија оцењује да ова докторска дисертација даје нова и значајна сазнања о утицају генског полиморфизма метаболишућих ензима UGT1A4, CYP1A2, FMO3 и CYP2D6 у присуству индуктора на терапијски одговор код пацијената лечених оланзапином. На основу добијених резултата, а посебно доказаног значајног ефекта *UGT1A4\*2* и *CYP1A2\*1F* генотипа, истакнута је могућа практична примена алгоритма клиничке одлуке код болесника са субоптималним или изосталим терапијским одговором на оланзапин, те отворен

простор за даља истраживања у овој области психијатрије, неуронаука и фармакологије.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати овог истраживања су једним делом објављени у виду оригиналних радова у часописима од међународног значаја. Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у истакнутим часописима од међународног значаја и/или буду приказани на научним и стручним скуповима.

## **ЗАКЉУЧАК**

На основу свега наведеног, Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Бранимира Радмановића, под називом „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином“ сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено, прецизно спроведено и засновано на савременим научним сазнањима и валидној методологији.

Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Бранимира Радмановића, под менторством проф. др Славице Ђукић Дејановић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на ефикасност клиничког одговора пацијената лечених оланзапином.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином“ кандидата Бранимира Радмановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*,  
председник;

*Драган Миловановић*

---

**Проф. др Драгана Игњатовић Ристић**, редовни професор Факултета медицинских  
наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;

*Драгана Игњатовић Ристић*

---

**Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;

*Наташа Ђорђевић*

---

**Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;

*Владимир Јањић*

---

**Доц. др Милан Латас**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за  
ужу научну област *Психијатрија*, члан;

*Милан Латас*

---

У Крагујевцу 12.07.2017.године