

Одлуком Наставно - научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01 – 3 – 185 од 04.07.2019, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата вишег асистента Драгане Павловић под насловом "Повезаност полиморфизама гена за глутатион трансферазе M1 и T1 са ризиком за настанак дијабетесне нефропатије" (у даљем тексту: Комисија)¹у сљедећем саставу:

1. **Проф.др Бојана Кисић**, ванредни професор, ужа научна област Медицинска хемија, Универзитет у Приштини/Косовској Митровици, предсједник Комисије,
2. **Проф.др Наташа Аврамовић**, ванредни професор, ужа научна област Хемија, Универзитет у Београду, члан Комисије,
3. **Проф.др Синиша Ристић**, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,
4. **Доц.др Драгана Пухало Сладоје**, доцент, ужа научна област Медицинска хемија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,
5. **Доц.др Маријана Ковачевић**, доцент, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Комисија је детаљно прегледала и оцијенила докторску дисертацију и подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву сљедећи

ИЗВЈЕШТАЈ **о оцјени урађене докторске дисертације**

- | |
|--|
| 1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области |
|--|

Познато је да дијабетес представља један од водећих узрока смртности у свијету. Обољели од дијабетеса имају повећан ризик за развој бројних компликација које смањују квалитет живота и повећавају здравствене трошкове. Хронична хипергликемија води настанку специфичних микроваскуларних промјена у ретини, гломерулу бубега и периферним нервима, те је дијабетес водећи узрочник губитка вида, терминалне бубрежне инсуфицијенције, као и различитих неуропатија. Компликације дијабетеса су предмет многих истраживања већ неколико десетина година. Претпоставља се да у механизму настанка микроваскуларних компликација значајну улогу има неколико механизма, у чијој основи важну улогу има оксидативни стрес. Наиме, повећање продукције слободних радикала уз смањење активности ензима антиоксидативне заштите доводи до настанка оксидативног стреса.

Глутатион трансферазе (GST) су ензими који имају значајну улогу у детоксикацији електрофилних једињења, како ендогеног тако и егзогеног поријекла. У већини гена који кодирају цитосолне глутатион трансферазе присутни су функционални генетски полиморфизми. Најчешће описани су полиморфизми гена који кодирају GSTM1-1, GSTT1-1 и GSTP1-1. Када су у питању гени који кодирају GSTM1-1 и GSTT1-1, обично се ради о комплетној делецији ових гена. Сматра се да GST полиморфизми могу утицати на предиспозицију за настанак различитих малигних и немалигних болести, као и

¹Комисија има најмање три члана од којих најмање један није у радном односу на Универзитету

различитог одговора на хемиотерапију. Такође полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* су интензивно испитивани у стањима повезаним са оксидативним стресом, као што су гојазност, дијабетес типа 2, коронарна срчана болест, неуродегенеративне болести. Тако је показано да присуство *GSTM1-нултог* генотипа удружено са ризиком за настанак карцинома плућа, те да *GSTM1-нулти* и *GSTT1-нулти* генотип имају утицај на ризик за настанак карцинома главе или врата.

Данас постоји све веће интересовање за испитивање повезаности полиморфизма *GST* и дијабетеса, а посебно појединих микроваскуларних компликација дијабетеса. Повезаност *GSTT1/GSTM1* делеционих полиморфизама и склоности ка развоју дијабетеса била је предмет истраживања у неколико студија, али постоји неусаглашеност у резултатима тих истраживања. У овој докторској дисертацији испитивала се повезаност полиморфизама гена за глутатион трансферазе *M1* и *T1* са ризиком за настанак дијабетесне нефропатије код болесника са типом 2 дијабетеса. Обзиром да је мали број истраживања спроведених на ову тему у Босни и Херцеговини, резултати представљени у дисертацији ће свакако допринијети будућим истраживањима, нарочито у области молекуларне медицине, како би се детектовале особе са повећаним ризиком за настанак болести и унаприједиле мјере превенције.

2. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Докторска дисертација је резултат оригиналног научног рада кандидаткиње. Добијени су значајни подаци о учесталости делеционих полиморфизама *GSTM1* и *GSTT1* код болесника са дијабетесом, са и без дијабетесне нефропатије, као и повезаност полиморфизама гена са ризиком за настанак типа 2 дијабетеса али и дијабетесне нефропатије.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

У истраживању кандидаткиња је утврдила да се дистрибуција *GSTM1* полиморфних варијанти није значајно разликовала код болесника са дијабетесом у односу на контролну групу. С друге стране, *GSTT1-нулти* генотип је био значајно учесталији у групи болесника са дијабетесом у односу на контролну групу. Болесници са дијабетесом су били значајно чешће носиоци комбинованог *GSTM1-активног/GSTT1-нултог* генотипа у поређењу са контролном групом. Дистрибуција индивидуалних *GSTM1* и *GSTT1*, као и комбинованих *GSTM1/GSTT1* генотипова се није значајно разликовала код болесника са дијабетесном нефропатијом у односу на болеснике без ове компликације.

Показано је да *GSTM1* делециони полиморфизам није био удружен са ризиком за настанак дијабетеса. Међутим, болесници са дијабетесом, носиоци *GSTT1-нултог* генотипа су имали 3 пута већи ризик за развој дијабетеса у поређењу са болесницима носиоцима *GSTT1-активног* генотипа. Мали модификујући ефекат *GSTM1-активног* генотипа је добијен код болесника носилаца комбинованог *GSTM1-активног/GSTT1-нултог* генотипа, код којих је ризик за настанак дијабетеса 3,37 пута већи у поређењу са болесницима носиоцима бар једног референтног алела.

Модификујући ефекат *GSTM1* и *GSTT1* делеционих полиморфизама у ризику за настанак

дијабетесне нефропатије није добијен. Наиме, иако су болесници који су носиоци *GSTM1-нултог* генотипа имали 1,47 пута већи ризик за развој нефропатије у поређењу са болесницима носиоцима *GSTM1-активног* генотипа, ово повећање није било статистички значајно. Такође, статистички значајан ризик за настанак нефропатије код болесника са дијабетесом није уочен ни у погледу *GSTT1* делеционог полиморфизма.

Нити једна комбинација *GSTM1/GSTT1* генотипова није била удружена са ризиком за настанак дијабетесне нефропатије. Иако су болесници са *GSTM1-нултим/GSTT1-нултим* генотипом имали 2,07 пута већи ризик за настанак нефропатије, ризик није био статистички значајан.

С друге стране, код болесника са дијабетесом, без обзира на присутну дијабетесну нефропатију, постоји значајна позитивна корелација између присуства како *GSTM1-нултог* генотипа, тако и *GSTT1-нултог* генотипа и касних продуката гликације у серуму ових болесника. Концентрације касних продуката гликације (AGEs) су биле значајно више код болесника носилаца било *GSTM1-нултог*, или *GSTT1-нултог* генотипа у поређењу са болесницима носиоцима активних варијанти ових гена. Шта више, ова повезаност је добијена и код болесника носилаца комбинованог *GSTM1-нултог/GSTT1-нултог* генотипа. Може се сматрати да код ових болесника, као последица недостатка *GSTM1* и *GSTT1* изоензима, постоји повећана осетљивост на оксидативни стрес, коме додатно доприносе и високе концентрације касних продуката гликације (AGEs).

Код болесника са дијабетесном нефропатијом, стратификованим на основу тежине хроничне бубрежне болести показано је да су болесници са терминалном бубрежном слабошћу значајно чешће носиоци комбинованог *GSTM1-нултог/GSTT1-нултог* генотипа.

У групи болесника са дијабетесом било је више особа са прекомјерном тјелесном тежином. Такође, у групи болесника са дијабетесом, проценат особа с прекомјерном телесном тежином је био значајно већи у односу на проценат у контролној групи. Поред тога, већи број испитаника у групи болесника са дијабетесом је имало хипертензију у односу на испитанике из контролне групе, чиме се потврђује значај ових фактора ризика за настанак дијабетеса.

4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

Докторска дисертација написана је на 114 страна, садржи 20 табела, 8 графикана, 6 слика и укључује сљедећа поглавља: увод, радну хипотезу, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате истраживања, дискусију, закључке и литературу.

Увод. У уводу кандидаткиња је дефинисала појмове дијабетеса и дијабетесних компликација, те подјелу, етиологију, преваленцу болести као и основне патофизиолошке механизме који могу довести до појаве дијабетесних компликација. Описани су и ензими глутатион трансферазе (*GST*) који представљају антиоксидативну заштиту организма, те полиморфизми гена за *GSTM1* и *T1* што резултује смањењем или потпуним губитком

²Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилазу доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

активности ензима и повећаним ризиком за појаву различитих обољења.

Радна хипотеза је јасно дефинисана.

Кандидаткиња је поставила и јасне **циљева истраживања**.

У поглављу **материјал и методе** описала је дизајн студије и дефинисала критеријуме за одабир испитаника. Такође, детаљно је описала биохемијске технике и методе, као и савремене молекуларне технике које су кориштене за добијање и анализирање биолошких узорака.

Резултати истраживања обрађени су адекватним статистичким методама, правилно анализирани и јасно и адекватно приказани у облику табела и графика.

У поглављу **дискусија**, добијени резултати су анализирани у односу на досадашња истраживања у овој области, у свијету, али и код нас.

Као **закључци** су наведени најважнији резултати истраживања, у складу са задатим циљевима.

У поглављу **литература** наведено је 185 референци из савремене литературе које су цитиране у тексту дисертације.

5. Научне резултате докторске дисертације

Резултати ове докторске студије представљају оригиналан допринос науци и струци, узимајући у обзир чињеницу да је дијабетес један од највећих здравствених проблема 21-ог вијека, као и да је дијабетесна нефропатија водећи узрок хроничне бубрежне инсуфицијенције у земљама западне Европе и Сједињеним Америчким државама. Како је у Босни и Херцеговини мали број студија на ову тему, резултати свакако указују на потребу даљих истраживања у овој области.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Обзиром да дијабетес и дијабетесна нефропатија представљају не само медицински, епидемиолошки већ и социо-економски проблем, постоји потреба за континуираним провођењем мјера превенције, како би се на вријеме детектовале особе код којих постоји повећан ризик за развој болести и њених компликација. Анализа полиморфизама гена за глутатион трансферазе и идентификовање ових алелних варијанти код појединаца би могло представљати искорак ка персонализованој медицини.

7. Начин презентирања резултата научној јавности⁴

Велики дио резултата из докторске дисертације, кандидаткиња припрема за објављивање у међународним часописима, као и за презентацију на конгресима у земљи и иностранству.

³ Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе

⁴ Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени (истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације)

8. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ⁵

На основу детаљне анализе докторске дисертације вишег асистента Драгане Павловић под називом "ПОВЕЗАНОСТ ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА ГЛУТАТИОН ТРАНСФЕРАЗЕ М1 И Т1 СА РИЗИКОМ ЗА НАСТАНАК ДИЈАБЕТЕСНЕ НЕФРОПАТИЈЕ", Комисија је једногласно закључила да је кандидаткиња одабрала актуелну и оригиналну тему истраживања, коју је спровела поштујући принципе добре лабораторијске праксе и употребом савремених лабораторијских метода. Резултати ове докторске дисертације представљају добру основу за даља истраживања, како би се у будућности издвојили појединци са ризиком за настанак дијабетеса али и дијабетесне нефропатије.

На основу наведеног, Комисија предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији Павловић Драгане и одобри јавну одбрану којом ће стећи звање доктора медицинских наука.

Мјесто: Фоча

Датум: 19.08.2019.године

Комисија:

1. **Проф.др Бојана Кисић**, ванредни професор, ужа научна област Медицинска хемија, Универзитет у Приштини/Косовској Митровици, предједник Комисије,

2. **Проф.др Наташа Аврамовић**, ванредни професор, ужа научна област Хемија, Универзитет у Београду, члан Комисије,

3. **Проф.др Синиша Ристић**, редовни професор, ужа научна област Физиологија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,

4. **Доц.др Драгана Пухало Сладоје**, доцент, ужа научна област Медицинска хемија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије,

5. **Доц.др Маријана Ковачевић**, доцент, ужа научна област Интерна медицина, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

⁵У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе

Издвојено мишљење⁶:

1. _____, у звању _____ (НО _____, УНО
_____, Универзитет _____,
Факултет _____ у _____, члан Комисије;

⁶Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)