

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/18, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Povezanost pokazatelja sistemske inflamacije i sistema proteaza/antiproteaza sa funkcionalnim i kliničkim karakteristikama bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća“

kandidata Mr dr Sanje Dimić Janjić, zaposlene u Klinici za plućne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Branislava Milenković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Simić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivan Kopitović, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Sanje Dimić Janjić napisana je na ukupno 120 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele, 32 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), koji su faktori rizika, najčešći fenotipovi, kakve smetnje imaju oboleli i koje su funkcijske karakteristike pacijenata sa HOBP. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za ulogu hronične inflamacije u etiopatogenezi HOBP, kao i ključnim infalamatornim ćelijama i

njihovim medijatorima. Na adekvatan način je prikazan pregled dosadašnjih saznanja o uticaju matriksmetaloproteinaze 9 (MMP-9) i njenog prirodnog inhibitora tkivnog inhibitora matriks metaloproteinaza 1 (TIMP-1) na proces destrukcije i strukturalnih promena u disajnim putevima i parenhimu pluća, koje utiču na nastanak HOBP, pogoršanje plućne funkcije i promenljiv klinički tok bolesti.

Ciljevi rada su precizno definisani. Podrazumevaju ispitivanje nivoa pokazatelja sistemske inflamacije i sistema proteaza/antiproteaza i utvrđivanje njihove povezanost sa pokazateljima plućne funkcije i kliničkim karakteristikama pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da su ovim istraživanjem bili obuhvaćeni svi pacijenti sa dijagnozom hronične opstruktivne bolesti pluća koja je postavljena prema GOLD kriterijumima (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease - GOLD) i lečeni su u periodu od maja 2017.godine do januara 2018.godine na Odeljenje za astmu, HOBP i hroničnu respiracijsku insuficijenciju Klinike za pulmologiju KCS. Učestvovalo je ukupno 98 ispitanika, starijih od 40 godina, pušači i bivši pušači, u stabilnoj fazi bolesti, bez drugog respiratornog oboljenja. Kontrolnu grupu je činilo 47 zdravih ispitanika uparenih po polu i godinama. Na pregledu je učinjeno ispitivanje plućne funkcije spirometrija, difuzijski kapacitet za ugljen-monoksid (CO), telesna pletizmografija, a ispitanici su popunili Upitnik za procenu HOBP (engl. COPD Assessment Test -CAT) i mMMR skalu za procenu stepena dispneje. Učinjeno je uzorkovanje krvi za kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein (CRP) i pokazatelje sistema proteaza/antiproteaza - matriksmetaloproteinazu 9 (MMP-9) i tkivni inhibitor matriksmetaloproteinaze 1 (TIMP-1).

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 180 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitanici sa HOBP su imali značajno veće vrednosti MMP- 9, TIMP-1 i odnosa MMP-9/TIMP-1 u poređenju sa zdravim ispitanicima, što ukazuje na disbalans u sistemu

proteaza/antiproteaza, sa predominacijom proteolitičke aktivnosti. Ispitanici u stabilnoj fazi HOBP nisu imali povišene vrednosti pokazatelja inflamacije u serumu. Više vrednosti CRP, leukocita i neutrofila su bile povezane sa višim vrednostima MMP-9 i TIMP-1. Nije bilo korelacije CRP i pokazatelja plućne funkcije. Postojala je značajna povezanost CRP, ali ne i matriksmetaloproteinaza sa BMI, što ukazuje da su sa porastom BMI rasle i vrednosti pokazatelja inflamacije. Postojala je negativna statistički značajna povezanost između MMP-9 i MMP-9/TIMP1 spirometrijskih pokazatelja (FEV1/FVC, FVC, FEV 1) i saturacije krvi kiseonikom. MMP-9 i MMP-9/TIMP1 je bila pozitivno povezana sa pokazateljima izmerenim telesnom pletizmografijom (TLC , ITGV, RV, RV%TLC i negativno sa VC i IC). TIMP 1 nije bio statistički značajno povezan sa pokazateljima spirometrije, difuzijskog kapaciteta za CO, saturacijom krvi kiseonikom i telesne pletizmografije, a MMP-9 i odnos MMP-9/TIMP-1 sa parametrima difuzijskog kapaciteta za CO. CAT skor je pozitivno, statistički značajno bio povezan sa MMP-9 i MMP-9/TIMP1, ali nije bilo povezanosti sa pokazateljima inflamacije. MMRC zbir je pozitivno, statistički značajno bio povezan sa MMP-9 i MMP-9/TIMP-1 i brojem neutrofila. CRP je pozitivno statistički značajno bio povezan sa srčanom frekvencom, vrednostima MMP-9 i TIMP-1, indeksom telesne mase (engl. Body Mass Index- BMI), a nije bio statistički značajno povezan sa ostalim pokazateljima plućne funkcije. Vrednosti leukocita i neutrofila su bile negativno statistički značajno povezane sa saturacijom krvi kiseonikom, a pozitivno povezane sa pletizmografski izmerenim pokazateljima (ITGV i RV), kao i vrednostima MMP-9 i TIMP1 i MMP9/TIMP 1. Vrednosti eozinofila su statistički značajno korelirale sa inspiatornim kapacitetom (IC) izmerenim telesnom pletizmografijom. Ispitanici u višem GOLD stadijumu (III i IV), imali veći stepen bronhoopstrukcije, hiperinflacije, oštećenja difuzije, obima simptoma, izraženiju dispneju uz disbalans u sistemu proteaza/antiproteaza.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U našem istraživanju vrednosti MMP-9 (848.7 (718.3) vs (58.7 (47.6) kontrola, TIMP 1(234.7 (63.4) vs (82.3 (63.4) kontrola, kao i odnosa MMP9/TIMP1 (3.4 (3.1) vs (0.40 (0.25) su bile statistički značajno više u grupi pacijenata sa HOBP u poređenju sa zdravom kontrolom. Nalazi ove studije su u saglasnosti sa meta analizom *Li Y. et al.* koja je obuhvatila 20 studija sa ukupno 923 ispitanika sa HOBP i 641 zdravih kontrola. Rezultati ove meta analize su ukazali da su vrednosti serumskih MMP-9 i TIMP-1 bili viši nego kod zdravih kontrola. Studija *Linder et al.* koja je obuhvatila 1542 ispitanika i gde su srednje vrednosti MMP 9 bile značajnije veće kod ispitanika sa HOBP, ali ne i vrednosti TIPM 1 i

MMP9/TIMP 1 i značajno su korelirale sa produktivni kašljem i sniženjem FEV1 u odnosu na predviđen.

U našem istraživanju je postojala negativna statistički značajna povezanost između MMP-9 i spirometrijskih pokazatelja FEV1/FVC ($r = -0.308$, $p = 0.005$), FVC % predviđenog ($r = -0.294$, $p = 0.008$) i FEV 1 % predviđenog ($r = -0.367$, $p = 0.001$). Slični rezultati su prikazani u nekoliko studija koje su tretirale i odnos serumskog MMP-9 i spirometrijskih pokazatelja gde je koncentracija serumske MMP-9 bila u negativnoj korelaciji sa FEV1% i odnosom FEV1/FVC %, odnosno sa porastom MMP-9 i odnosa MMP-9/TIMP-1 rastao je i stepen bronhoopstrukcije. U istraživanju *Ólafsdottir et al.* MMP-9, TIMP 1 i MMP-9/TIMP1 su korelirale sa FEV 1 i to niže vrednosti FEV1 bile su povezane sa višim serumskim nivoima MMP-9 ($P = 0,001$) i TIMP-1 ($P < 0,001$) i većim vrednostima odnosa MMP-9 /TIMP-1 ($P = 0,02$) [151]. U našem istraživanju je takođe postojala negativna statistički značajna povezanost između MMP-9 i FEV1 ($r = -0.367$, $p = 0.001$) i odnosa MMP-9/TIMP 1 i FEV1 ($r = -0.392$, $p < 0.001$), ali ne i TIMP 1 koji nije bio statistički značajno povezan sa parametrima spirometrije. Rezultati našeg istraživanja, koji su saglasni i sa prethodno navedenim istraživanjima u ovoj oblasti, ukazuju na udruženost MMP-9 i stepena oštećenja plućne funkcije, procenjenog na osnovu FEV1, kod pacijenta sa HOBP. Pomenuto sugerise da je MMP-9 povezana sa stepenom težine oboljenja i da potencijalno može biti značajna u procesu nastanka bronhoopstrukcije, remodelovanju disajnih puteva i razvoju HOBP. Odnos MMP-9/TIMP 1 je u negativnoj korelaciji sa FEV1, što ukazuje da sa većim oštećenjem FEV1 raste i pomenuti odnos, i sugerise na disbalans u odnosu proteaza/antiproteaza u korist proteolitičkih aktivnosti. u istraživanju nismo dokazali statistički značajnu povezanosti MMP-9, TIMP 1 i MMP-9/TIMP 1 sa vrednostima pokazatelja difuzijskog kapaciteta za ugljenmonoksid (CO). Slični rezultati bili su u studiji *Beeh K.M. et al.* gde su ispitivane vrednosti MMP9 i TIMP-1 ali ne u serumu, već u sputumu, i uočene su povišene vrednosti kod pacijenata sa HOBP. U našoj studiji MMP-9 je pozitivno koelirala sa pokazateljima izmerenim telesnom pletizmografijom (TLC (L), ITGV (L), RV % predviđenog, RV (L), RV%TLC), i negativno sa VC% i IC % predviđenog). Rezultat ukazuje da je sa porastom hiperinflacije rasla i vrednost MMP-9. Više vrednosti CRP, leukocita i neutrofila su bile povezane sa višim vrednostima MMP-9 i TIMP-1. Odnos MMP-9/TIMP-1 je bio pozitivno statistički značajno povezan sa leukocitima i apsolutnim brojem neutrofila. U studiji *Piesiak P et al.* serumski MMP 9 i TIMP 1 je bio viši kod ispitanika sa HOBP nego kontrola [140] , i bila je značajna korelacija sa CRP i FEV1 sto je u saglasnosti sa našim rezultatima.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milenković Branislava, Dimić-Janjić Sanja, Kotur-Stevuljević Jelena, Kopitović Ivan, Janković Jelena, Stjepanović Mihailo, Vukoja Marija, Ristić Snežana, Davičević-Elez Žaklina. Validation of Serbian version of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. Vojnosanitetski pregled 2018 OnLine-First Issue 00, Pages: 94-94 <https://doi.org/10.2298/VSP180220094M>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Povezanost pokazatelja sistemske inflamacije i sistema proteaza/antiproteaza sa funkcionalnim i kliničkim karakteristikama bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća“ dr Sanje Dimić Janjić, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja hronične inflamacije i disbalansa u sistemu proteaza/antiproteaza na dominantne kliničke i funkcijske karakteristike pacijenata obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. Rezultati ovog istraživanja takođe upućuju na moguću ulogu matriksmetaloproteinaze- 9 (MMP-9) u patofiziološkom procesu nastanka i razvoja HOBP, kao i njenu potencijalnu ulogu eventualnog biomarkera ovog oboljenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Sanje Dimić Janjić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.06.2018.

Mentor:

Prof. dr Branislava Milenković

Članovi Komisije:

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić

Prof. dr Tatjana Simić

Prof. dr Ivan Kopitović
