

UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET
Nastavno-naučnom veću

Predmet: Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata dipl. farm. Nikole Stefanovića

Odlukom Nastavnog-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, a na predlog odbora za doktorske disertacije prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Tatjane Cvetković o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom: „Značaj genskog polimorfizma citohroma P450 3A5 i enzima antioksidativne zaštite kod pacijenata sa transplantiranim bubregom na terapiji takrolimusom“.

Tom prilikom je imenovana komisija:

Prof dr Radmila Veličković Radovanović, predsednik
Prof. dr Tatjana Cvetković, mentor i član
Prof. dr Momir Mikov, član sa Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Prof. dr Milan Jokanović, član
Prof. dr Tatjana Jevtović Stoimenov, član

Nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

I. Opšti podaci

Tema za izradu doktorske disertacije dipl. farm. Nikole Stefanovića je odobrena odlukom Nastavnog-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 26.02.2014. godine. Doktorant Nikola Stefanović obavio je istraživanje u periodu od januara 2012. do decembra 2013. godine u Laboratoriji za funkcionalnu genomiku i proteomiku Naučno - istraživačkog Centra za Biomedicinu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i Klinici za nefrologiju, Kliničkog centra u Nišu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (01 – 10204 - 13).

II. Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza „Značaj genskog polimorfizma citohroma P450 3A5 i enzima antioksidativne zaštite kod pacijenata sa transplantiranim bubregom na terapiji takrolimusom“ predstavlja originalan i samostalan istraživački rad iz oblasti Kliničke farmacije, Farmakologije i Toksikologije. Naslov doktorske disertacije se u potpunosti podudara sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom čitave studije.

III. Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 156 strana i sastoji se iz osam poglavlja: uvod, pregled literature, ciljevi istraživanja, pacijenti i metode istraživanja, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Disertacija sadrži 35 tabela, 14 grafikona i 7 slika.

IV. Sadržajna struktura doktorske disertacije

Izrađena doktorska disertacija predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad sa jasno predstavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom.

U **Uvodu** je prikazan značaj transplatacije kao metode lečenja pacijenata sa terminalnim stadijumom hronične bubrežne insuficijencije i značaj istraživanja takrolimusa kao osnove savremenih imunosupresivnih protokola nakon transplantacije bubrega

U poglavlju **Pregled literature** obrađeni su imunosupresivni lekovi u kliničkoj praksi sa posebnim osvrtom na mesto takrolimusa u savremenim imunosupresivnim protokolima nakon transplantacije bubrega. Opisan je mehanizam dejstva takrolimusa i njegove farmakokinetičke karakteristike, uključujući faktore koji mogu doprineti farmakokinetičkoj varijabilnosti leka. Detaljno je opisan značaj ispitivanja genskog polimorfizma citohrom P450 (CYP) 3A5 A6986G i ABCB1 C3435T kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Obrađeni su neželjeni efekti i toksičnost takrolimusa. Prikazan je mehanizam nastanka i razvoj hronične nefrotoksičnosti, koja može dovesti do hronične nefropatije transplantiranog bubrega, vodećeg uzroka gubitka grafta u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega. Opisani su enzimi „brush border“ membrane proksimalnih tubula, čija aktivnost u urinu raste usled oštećenja tubula. Poseban deo posvećen je oksidativnom stresu kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, izvorima slobodnih radikala i antioksidativnoj zaštiti. Opisani su polimorfizmi Ala -9 Val u genu za superoksid dizmutazu (SOD) 2 i Pro 200 Leu u genu za glutation peroksidazu (GPX) 1, koji su važni za antioksidativnu zaštitu organizma. Na kraju ovog poglavlja prikazan je značaj ispitivanja asimetričnog i simetričnog dimetilarginina kod pacijenata sa bubrežnom bolešću. Na osnovu uočenog naučnog problema definisane su naučne hipoteze iz kojih su proistekli ciljevi istraživanja.

U sledećem poglavlju su utvrđeni **ciljevi** istraživanja:

1. Ispitati učestalost polimorfizama, A6986G na genu za citohrom P450 3A5, C3435T na ABCB1 genu, Ala -9 Val na genu za Mn – zavisnu superoksid dizmutazu (SOD2) i Pro200Leu na genu za glutation peroksidazu 1 (GPX1) kod pacijenata sa transplantiranim bubregom i zdravih ispitanika.
2. Ispitati uticaj genskih polimorfizama citohrom P450 3A5 A6986G i ABCB1 C3435T na dozni režim takrolimusa kod pacijenata sa transplantiranim bubregom u različitim periodima nakon transplantacije bubrega
3. Odrediti vrednosti parametara oksidativnog stresa u plazmi, eritrocitima i urinu, koncentraciju dimetilarginina u plazmi i aktivnost enzima markera tubulskog oštećenja u urinu kod pacijenata sa transplantiranim bubregom i kod zdravih ispitanika.
4. Ispitati međusobnu povezanost ispitivanih parametara oksidativnog stresa, enzima markera oštećenja tubula i parametara funkcije bubrega u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega.
5. Ispitati povezanost ispitivanih parametara oksidativnog stresa, enzima markera oštećenja tubula i parametara funkcije bubrega sa doznim režimom takrolimusa, citohrom P450 3A5 A6986G i ABCB1 C3435T genskim polimorfizmima u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega.
6. Ispitati uticaj SOD2 Ala -9 Val i GPX1 Pro200Leu genskih polimorfizama na parametre oksidativnog stresa i funkcije bubrega kod pacijenata sa transplantiranim bubregom.

U poglavlju **Pacijenti i metode istraživanja** detaljno su opisani metodološki postupci korišćeni pri izradi disertacije.

Pacijenti. Ispitivani pacijenti sa transplantiranim bubregom su redovne kontrole i lečenje sprovodili na Klinici za nefrologiju. Zdravi dobrovoljci se nisu bitno razlikovali u odnosu na transplantirane pacijente u pogledu starosti i polne strukture. Istraživanje je odobreno do strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu (rešenje broj: 01 – 10204 – 13). Istraživanje je obuhvatilo ukupno 95 pacijenata sa transplantiranim bubregom, 63 muškog i 32 pacijenta ženskog pola, prosečne starosti 43 ± 11 godina. Od ukupnog broja pacijenata koji su učestvovali u istraživanju, 72 je kao osnov imunosupresivne terapije primalo takrolimus, 15 pacijenata je koristilo CsA, 6 je koristilo SRL, dok su dva pacijenta u okviru imunosupresivnog protokola bili na monoterapiji prednizonom i AZA. U zavisnosti od vrste i ciljeva svakog pojedinačnog ispitivanja razlikovao se broj ispitanika koji su u njemu učestvovali. U određivanju CYP3A5 A6986G i ABCB1 C3435T genskih polimorfizama učestvovao je 91 pacijent i 106 zdravih ispitanika, u ispitivanju SOD2 Ala -9 Val polimorfizma, 95 pacijenata i 96 zdravih ispitanika i u ispitivanju GPX1 Pro200Leu polimorfizma 85 pacijenata i 110 zdravih ispitanika. Takođe, u istraživanjima koja su podrazumevala farmakogenetička ispitivanja, ispitivanja parametara oksidativnog stresa i markera oštećenja tubula, uključeni su samo pacijenti na terapiji takrolimusom. Ostali pacijenti su bili isključeni iz daljeg toka istraživanja. Od 72 pacijenta, koji su lečeni takrolimusom, 48 su bili muškarci. Osim toga, živa srodnička transplantacija (ŽST) je bila zastupljena u 78% slučajeva, dok je 22% pacijenata bilo podvrgnuto kadaveričnoj transplantaciji bubrega (KT). Pacijentima je propisivan četvorostruki imunosupresivni protokol nakon operacije transplantacije bubrega. On je pored takrolimusa uključivao: intravenski aplikovan metilprednizolon (MP), koji je nakon 2 ili 3 dana zamenjen prednizonom, zatim mikofenolat mofetil ili mikofenolnu kiselinu i monoklonsko antitelo, baziliksimumab, koji je primenjen prvog i četvrtog dana nakon transplantacije. Takrolimus, je inicijalno primenjen petog dana nakon transplantacije, u početnoj dozi 0,1 mg / kg / dan, podeljeno u dve doze. Nakon toga, takrolimus je primenjivan dva puta dnevno (u 08:00 h i 20:00 h), a doza je bila prilagođena prema koncentraciji leka u krvi, izmerenoj neposredno pre primene jutarnje doze leka (C_{min} , C_0). U istraživanju su korišćeni plazma, serum, eritrociti, DNK i urin pacijenata sa transplantiranim bubregom i zdravih ispitanika. DNK je izolovana uz pomoć komercijalnog kita za izolaciju DNK (Genomic DNA Purification Kit, Fermentas, Thermo Scientific, Litvanija) prema uputstvu proizvođača. Farmakokinetički podaci korišćeni u svrhu istraživanja bili su dnevna doza takrolimusa, podeljena sa telesnom težinom pacijenta, koncentracija takrolimusa u punoj krvi izmerena neposredno pred primenu jutarnje doze leka (C_0) i odnos koncentracije C_0 i dnevne doze leka (C_0/D), koji predstavlja indeks bioraspoloživosti leka. Koncentracija C_0 bila je izmerena u punoj krvi pomoću metode u čijoj je osnovi hemiluminiscentno imunoođivanje na mikročesticama (CMIA, prema engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay*) po uputstvu proizvođača (Architect, Abbott, Abbott Park, IL, USA).

Metode. Ispitivani polimorfizmi u CYP 3A5 i ABCB1 genu su detektovani alel – specifičnim PCR metodom, dok su polimorfizmi u SOD2 i GPX1 genu detektovani PCR – RFLP metodom kod pacijenata i zdravih ispitanika. Takođe, svim ispitanicima određivani su parametri oksidativnog stresa u plazmi, eritrocitima i urinu, koncentracija dimetilarginina u plazmi i aktivnost enzima markera oštećenja tubula u urinu. U plazmi su određivani sledeći parametri oksidativnog stresa: koncentracija tiobarbituratna kiselina reaktivnih supstanci (TBARS), uznapredovalih produkata oksidacije protein (AOPP), ukupnih sulfhidrilnih grupa (USH), aktivnost katalaze (KAT) i SOD. U eritrocitima su određivani: koncentracija TBARS, redukovan glutation (GSH), aktivnost SOD, GPX i glutation reduktaze (GR). U urinu su određivani: koncentracija TBARS, USH i reaktivnih karbonilnih grupa (RCD) i aktivnost enzima, N – acetil – β – D glukozaminidaze (NAG), dipeptidil peptidaze IV (DPP IV), aminopeptidaze N (APN) i gama - glutamil transpeptidaze (GGT). Procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) je preračunata na osnovu MDRD formule.

Rezultati istraživanja detaljno su prikazani tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati pokazuju da je CYP 3A5 A6986G, ali ne i ABCB1 C3435T genski polimorfizam nezavisan prediktor

izloženosti takrolimusa. NosioCI CYP 3A5 *1/*3 genotipa zahtevaju veće doze leka u poređenju sa nosiocima CYP 3A5*3/*3 genotipa, kako bi održali optimalnu terapijsku koncentraciju leka u krvi, dve godine nakon transplantacije bubrega. Pokazano je da CYP 3A5 polimorfizam predstavlja nezavisan prediktor varijabilnosti u eGFR u toku dve godine nakon transplantacije bubrega, pri čemu su pacijenti sa CYP 3A5*1/*3 genotipom imali slabiju bubrežnu funkciju. Pacijenti sa transplantiranim bubregom imali su povećan oksidativni stres, veće koncentracije dimetilarginina i više aktivnosti enzima markera oštećenja tubula u poređenju sa kontrolnom grupom. Koncentracija asimetričnog (ADMA) i simetričnog dimetilarginina (SDMA) je korelirala pozitivno sa eGFR, dok je samo SDMA prediktor varijabilnosti u eGFR. Dnevna doza takrolimusa je pokazala pozitivnu korelaciju sa parametrima antioksidativne zaštite organizma u eritrocitima. Pored toga, pacijenti sa većom dnevnom dozom takrolimusa imaju veću aktivnost SOD u plazmi i manje vrednosti TBARS u urinu. Međutim, dnevna doza takrolimusa i sistemski oksidativni stres pokazali su nezavisan i negativan uticaj na eGFR u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega. Dodatno, parametri oksidativnog stresa u urinu pozitivno su korelirali sa enzimskim markerima oštećenja tubula. Ispitivani polimorfizmi Ala – 9 Val u genu za SOD2 i Pro 200 Leu u genu za GPX1 imaju aditivan efekat kada je u pitanju smanjenje bubrežne funkcije u periodu između prve i druge godine nakon transplantacije. NosioCI istovremeno SOD2 Val i GPX1 Leu alela pokazuju značajno smanjenje bubrežne funkcije u poređenju sa ostalim transplantiranim pacijentima.

U poglavlju **Diskusija** detaljno su analizirani rezultati sprovedene studije i upoređeni sa podacima drugih autora. Dosadašnja istraživanja su pokazala uticaj genskog polimorfizma CYP 3A5 na dozni režim takrolimusa kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Sprovedeno istraživanje je pokazalo da ispitivani polimorfizam nema značaja samo u ranom, već i u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega, predstavljajući značajan prediktor dnevne doze leka. Određivanje CYP 3A5 polimorfizma u kliničkoj praksi i njegovim razmatranjem u pogledu prilagođavanja doznog režima takrolimusa, doprineo bi sprovođenju personalizovane medicine kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Iako je povećan oksidativni stres još uvek nerešiva enigma u post – transplantacionom periodu, sprovedeno istraživanje je pokazalo potencijalno antioksidativno delovanje takrolimusa na nivou eritrocita. Dobijeni rezultati pokazali su da takrolimus može doprineti smanjenju bubrežne funkcije u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega, ali taj efekat očigledno nije posredovan oksidativnim stresom. Dodatno, ispitivanje polimorfizama u genima enzima antioksidativne zaštite može biti značajno, jer ispoljavaju efekat na smanjenje funkcije transplantiranog bubrega. Kandidat je uspešno povezo u celinu dobijene rezultate i utvrdio njihov značaj u okviru ispitivane problematike. Dobijeni nalazi mogu doprineti unapređenju i prilagođavanju lečenja pacijenata sa transplantiranim bubregom.

U sedmom poglavlju su kroz osamnaest tačaka jasno i koncizno izneti **Zaključci** sprovedenog istraživanja:

1. Dobijeni rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju da nije bilo razlike u distribuciji polimorfizama, A6986G na genu za citohrom P450 3A5, C3435T na ABCB1 genu, Ala -9 Val na genu za Mn – zavisnu superoksid dizmutazu (Mn – SOD, SOD2) i Pro200Leu na genu za glutation peroksidazu 1 (GPX1) kod pacijenata sa transplantiranim bubregom u odnosu na zdrave ispitanike.
2. NosioCI citohrom P450 3A5 *1/*3 genotipa za razliku od nosioca citohrom P450 3A5 *3/*3 genotipa zahtevaju veće doze takrolimusa u cilju održanja terapijske koncentracije leka u krvi u optimalnom opsegu u kratkoročnom (mesec dana) i dugoročnom periodu (od šest meseci do dve godine) nakon transplantacije bubrega.
3. Citohrom P450 3A5 A6986G genski polimorfizam predstavlja stalan i nezavisan prediktor izloženosti takrolimusa tokom perioda od dve godine nakon transplantacije.

4. ABCB1 C3435T genski polimorfizam može imati uticaja na dozni režim takrolimusa, ali efekat ovog polimorfizma nije stalan i nezavisan od efekta citohrom P450 3A5 A6986G genskog polimorfizma
5. Citohrom P450 3A5 A6986G genski polimorfizam predstavlja značajan prediktor brzine glomerularne filtracije u dugoročnom periodu (od šest mesci do dve godine) nakon transplantacije bubrega, pri čemu nosioci citohrom P450 3A5 *1/*3 genotipa za razliku od nosioca citohrom P450 3A5 *3/*3 genotipa su pokazali izraženije smanjenje bubrežne funkcije u periodu nakon dve godine od transplantacije bubrega.
6. Pacijenti u dugoročnom periodu nakon transplantacije bubrega pokazuju veće vrednosti parametara oksidativnog stresa u plazmi, eritrocitima i urinu, veće koncentracije dimetilarginina u plazmi i veće aktivnosti enzima markera oštećenja tubula u urinu u poređenju sa zdravim ispitanicima.
7. Parametri oksidativnog stresa određeni u plazmi pacijenata sa transplantiranim bubregom ne koreliraju međusobno, niti sa brzinom glomerularne filtracije.
8. Koncentracije dimetilarginina u plazmi pokazuju negativnu korelaciju sa brzinom glomerularne filtracije, ali ne koreliraju sa parametrima oksidativnog stresa u plazmi pacijenata sa transplantiranim bubregom.
9. Parametri oksidativnog stresa u eritrocitima pacijenata sa transplantiranim bubregom pokazuju međusobnu pozitivnu korelaciju, s tim da pacijenti sa većim vrednostima TBARS i SOD imaju i smanjenu bubrežnu funkciju.
10. Parametri oksidativnog stresa, određeni u urinu pacijenata sa transplantiranim bubregom pokazuju međusobnu pozitivnu korelaciju, s tim da pacijenti sa većim vrednostima TBARS i RCD u urinu pokazuju izraženije oštećenje tubula prikazano kroz aktivnost enzima markera tubulskog oštećenja.
11. Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da dnevna doza takrolimusa pozitivno korelira sa koncentracijom GSH u eritrocitima, kao i da odnos koncentracije i doze leka pokazuje negativnu korelaciju sa koncentracijom GSH i aktivnošću GPX u eritrocitima.
12. Pacijenti sa većom dnevnom dozom takrolimusa su imali niže vrednosti TBARS u urinu u dugoročnom periodu nakon transplantacije
13. Iako takrolimus pokazuje antioksidativne osobine, primenjena multivarijantna linearna regresiona analiza ukazuju da dnevna doza takrolimusa i oksidativni stres određen u eritrocitima, nezavisno i negativno utiču na glomerularnu filtraciju u dugoročnom periodu nakon transplantacije.
14. Multivarijantna linearna regresiona analiza ukazuje da ukupne SH grupe u urinu predstavljaju nezavisan i pozitivan prediktor brzine glomerularne filtracije u dugoročnom periodu nakon transplantacije.
15. Genski polimorfizmi citohrom P450 3A5 A6986G i ABCB1 C3435T ne pokazuju uticaj na ispitivane parametre oksidativnog stresa u plazmi, eritrocitima i urinu, na vrednosti ADMA i SDMA u plazmi, kao i na aktivnost enzima markera oštećenja tubula.
16. Nosioci Val alela, polimorfizma Ala -9 Val u genu za SOD2, pokazuju više vrednosti TBARS u urinu u dugoročnom periodu nakon transplantacije.
17. Nosioci istovremeno Val alela, genskog polimorfizma SOD2 Ala -9 Val i Leu alela genskog polimorfizma GPX1 Pro200Leu pokazuju značajnije smanjenje bubrežne funkcije u periodu između prve i druge godine nakon transplantacije u poređenju sa ostalim pacijentima.
18. Multivarijantna linearna regresiona analiza pokazuje da polimorfizmi Ala -9 Val u genu za SOD2 i Pro200Leu u genu za GPX1 nemaju efekta na varijabilnost bubrežne funkcije među pacijentima.

U osmom poglavlju je navedena **Literatura** korišćena u izradi disertacije koja sadrži 326 naslova sa velikim udelom literature novijeg datuma.

Na osnovu iznetih podataka Komisija donosi sledeći

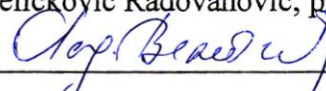
ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija dipl. farm. Nikole Stefanovića pod naslovom „Značaj genskog polimorfizma citohroma P450 3A5 i enzima antioksidativne zaštite kod pacijenata sa transplantiranim bubregom na terapiji takrolimusom“ izrađena je prema savremenim principima naučno-istraživačkog rada i predstavlja aktuelan naučno zasnovan rad. Kandidat je pokazao sposobnost za koncipiranjem istraživanja, adekvatnim korišćenjem metodologije rada i literature, kao i sposobnost za interpretaciju dobijenih rezultata. Predloženi ciljevi su adekvatno postavljeni, a korišćenjem najsavremenije metodologije dobijeni su korisni i primenljivi rezultati. Doktorska disertacija dipl. farm. Nikole Stefanovića predstavlja originalni naučni rad iz oblasti Kliničke farmacije, Farmakologije i Toksikologije. Zaključci su formulisani tako da daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja.

Zbog svega navedenog Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i da dipl. farm. Nikoli Stefanoviću odobri javnu odbranu.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

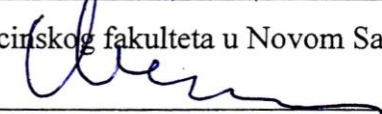
Prof. dr Radmila Veličković Radovanović, predsednik




Prof. dr Tatjana Cvetković, mentor i član



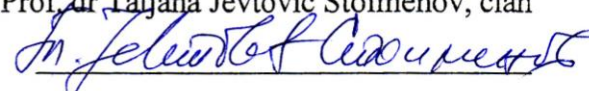
Prof. dr Momir Mikov, član sa Medicinskog fakulteta u Novom Sadu



Prof. dr Milan Jokanović, član



Prof. dr Tatjana Jevtović Stoimenov, član



U Nišu, 02.03.2015.

V. Glavni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad sa značajnim doprinosom iz oblasti Kliničke farmacije, Farmakologije i Toksikologije. Naučni doprinos se zasniva na određivanju genotipa citohroma P450 3A5 u kliničkoj praksi, omogućavajući individualizaciju doznog režima takrolimusa i sprovođenje personalizovane medicine kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Prilagođavanje doze na osnovu genotipa citohroma P450 3A5 doprinelo bi smanjenju farmakokinetičke varijabilnosti takrolimusa i rizika za razvoj toksičnih efekata. Ovo istraživanje je pokazalo da ispitivanje polimorfizama u genima enzima antioksidativne zaštite doprinosi boljem razumevanju uloge oksidativnog stresa. Pokazano je da oksidativni stres predstavlja jedan od glavnih mehanizama, koji stoji u patogenezi smanjenja brzine glomerularne filtracije nakon transplantacije bubrega.

Major contribution of doctoral thesis

The doctoral thesis is an authentic and personal scientific research with significant contribution to the field of Clinical pharmacy, Pharmacology and Toxicology. The scientific contribution is based on the cytochrome P450 3A5 genotype determination in clinical practice, providing the individualisation of tacrolimus dosage regimen and the implementation of personalized medicine within the renal transplant recipients. Cytochrome P450 3A5 genotype-based dose adjustments would contribute to the reduction in tacrolimus pharmacokinetics variability and the risk for toxic effects. This research demonstrated that investigation of the polymorphisms in antioxidative enzymes genes contributes to better understanding of the role of the oxidative stress. It was shown that oxidative stress is one of the major mechanisms in the pathogenesis of the glomerular filtration rate deterioration after renal transplantation.

Objavljen autorski rad doktoranta sa SCI liste iz teme doktorske disertacije:

1. Stefanović N, Cvetković T, Veličković – Radovanović R, Jevtović – Stoimenov T, Vlahović P, Stojanović I, Pavlović D. The pharmacogenetics may influence tacrolimus daily dose, but not urinary tubular damage markers in long - term period after renal transplantation. *J Med Biochem* 2015; In press, DOI: 10.1515/jomb-2015-001 (IF: 0,721, M23)
2. Stefanović N, Cvetković T, Jevtović – Stoimenov T, Lilika Zvezdanović – Čelebić L, Stojanović D, Ignjatović A, Živković N, Veličković – Radovanović R. Potential role of tacrolimus in erythrocytes'antioxidative capacity in long - term period after renal transplantation. *Eur J Pharm Sci* 2015;70: 132 – 139. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.01.013 (IF: 3,005, M21)
3. Stefanović N, Cvetković T, Jevtović – Stoimenov T, Ignjatović A, Paunović G, Veličković – Radovanović R. Are the CYP 3A5 and ABCB1 gene polymorphisms important players in long – term period after renal transplantation: effects on the tacrolimus exposure and kidney function? *Exp Ther Med* 2015; In press (IF: 0,941, M23)

Ukupan broj publikovani radova doktoranta: 17 radova na SCI listi, 4 rada u domaćim časopisima, 16 saopštenja na međunarodnim skupovima i 5 saopštenja na domaćim skupovima.