

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.12.2015. godine, broj 5940/02, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prognosti ki zna aj GDF-15 kod bolesnika sa manifestnim pogoršanjem hroni ne sr ane slabosti“

kandidata mr dr Ružice Jankovi -Tomaševi , zaposlene na Klinici za kardiovaskularne bolesti, Klini kog Centra u Nišu. Mentor je Prof. dr Siniša U. Pavlovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ana ordjevi -Diki , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Arsen Risti , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetlana Apostolovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Ružice Jankovi -Tomaševi napisana je na 93 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, ispitanici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 grafikona i 12 tabela. Doktorska

disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana srpska insuficijencija (SI), opisana njena kompleksna patofiziologija i podvignjen njen veliki zdravstveni i ekonomski značaj. Tako je naglašena potreba za otkrivanjem novih biomarkera, koje bi određivanje i merenje popravilo ocenu rizika bolesnika sa srpsanom slabošću. Detaljno je opisan faktor rasta i diferencijacije-15 (GDF-15), od početnog otkrivanja njegovih efekata u eksperimentima na životinjama pa do uloga, za koje se do sada zna, u organizmu čoveka. Posebna pažnja posvećena je delovanju GDF-15 u kardiovaskularnom sistemu, kako onom kardioprotektivnom koje je zapaženo u eksperimentima *in vitro* i *in vivo*, tako i onom u ljudskom organizmu koje je još nedovoljno razjašnjeno. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi sa zapaženom povezanošću u viših serumskih koncentracija GDF-15 sa lošijom prognozom, bez obzira da li se radi o opštoj populaciji naizgled zdravih ljudi ili o bolesnicima sa različitom kardiovaskularnom patologijom. Detaljno je opisan prognostički značaj GDF-15 u koronarnoj bolesti, u kojoj je do sada, najviše i proučavana i podvignjena potreba za njegovim ispitivanjem u oblasti srpsane slabosti, gde je nedovoljno istraživano.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju raspodele vrednosti cirkulišućeg GDF-15 kod bolesnika hospitalizovanih zbog manifestnog pogoršanja hronične SI i utvrđivanju eventualne uzajamne povezanosti biomarkera GDF-15 sa kliničkim, laboratorijskim i ehokardiografskim karakteristikama bolesnika. Krajnji cilj je procena prognostičkog značaja GDF-15 kod ove populacije i to: kratkoročnog (intra-hospitalnog) i u periodu praćenja od godinu dana u smislu predviđanja smrtnog ishoda i rehospitalizacije zbog SI.

U poglavlju **Ispitanici i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Klinici za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra u Nišu, a laboratorijsko određivanje koncentracije GDF-15 ELISA metodom u Laboratoriji za funkcionalnu genomiku i proteomiku, Naučno istraživačkog Centra za Biomedicinu, Medicinskog fakulteta u Nišu. Precizno je opisana

metodologija kliničkog, laboratorijskog i ehokardiografskog praćenja bolesnika, kao i na inispitivanja neželjenih ishoda tokom godinu dana praćenja.

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 117 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je vrednost plazmatskih nivoa citokina GDF-15 značajno viši kod bolesnika sa akutnim manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti u odnosu na zdrave ispitanike slične starosti. Takođe je zapaženo da su pacijenti sa povišenim vrednostima GDF-15 na prijemu bili značajno veći u estaloš u faktora rizika za kardiovaskulane bolesti: pušenje, dijabetes i hipertenzija. Shodno tome je među njima postojala značajno veća ishemijska bolest srca, kao uzrok postojećeg srčane slabosti. Od ispitivanih parametara opšte laboratorije jedino su nivoi hemoglobina i kreatinina, tj. procenjena bubrežna funkcija bili inverzno povezani sa vrednostima GDF-15. Povišena koncentracija GDF-15 u grupi bolesnika je bila pozitivno udružena sa višim nivoima markera miokardnog zidnog stresa, nekroze, inflamacije, predstavljeno nivoima BNP, hsTnI, hsCRP i fibrinogena, što potvrđuje da se njihovi mehanizmi delimično prepliću, ali i da GDF-15 ima delimično nezavisni način delovanja u patofiziologiji srčane slabosti. Oba ispitivana markera oksidativnog stresa; malondialdehid (MDA) i AOPP su pozitivno korelisala sa nivoom GDF-15.

Od ispitivanih ehokardiografskih parametara, niža ejskciona frakcija leve komore, ali i neki strukturni i funkcionalni parametri “desnog srca”, u smislu povećanih dimenzija DP i

povećanog sistolnog pritiska desne komore su bili češće zastupljeni kod bolesnika sa višim plazmatskim koncentracijama GDF-15.

Posledice, bolesnici sa višim nivoima GDF-15 na prijemu su imali značajno lošiju prognozu: kako kratkoročnu (već u intrahospitalnu smrtnost), tako i dugoročnu, u smislu veće stope mortaliteta i ponovljenih hospitalizacija zbog srčanog popuštanja tokom narednih godina dana praćenja od inicijalne hospitalizacije. Od posebne koristi može biti to, da se kombinovanjem vrednosti GDF-15 i BNP, mogu izdvojiti bolesnici koji su na ekstremno povišenom riziku za navedene neželjene događaje. Naime, najveći u stopu mortaliteta su imali upravo bolesnici sa najvišim vrednostima GDF-15 i BNP na prijemu.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja u smislu izdvajanja bolesnika koji su na visokom riziku za neželjene događaje, kako bi se podvrgli češćem praćenju i možda agresivnijoj terapiji.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Relativno mali broj radova je ispitivao GDF-15 u srčanjoj insuficijenciji. Štaviše, u populaciji bolesnika sa akutnim manifestnim pogoršanjem srčane slabosti, kao što je ispitivana u ovoj doktorskoj disertaciji, su do sada sprovedene samo dve studije o prognosti koje značajno GDF-15, obe objavljene u poslednjih 6 meseci. Navedeno potencira aktuelnost i značaj ove obradivane problematike.

Do sada je u literaturi lepezi kardiovaskularnih bolesti potvrđen veliki prognostički značaj plazmatskih koncentracija GDF-15 za mortalitet, i to nezavisan od klasičnih faktora rizika i od rutinskih biomarkera, kao što su CRP, BNP i Tn. Međutim, mehanizam delovanja ovog citokina u ljudskom organizmu nije dovoljno razjašnjen, s obzirom da još nisu poznati njegovi receptori, kao ni nishodni signalni putevi njegovog delovanja.

U ispitivanoj grupi bolesnika nadjene su prilično visoke vrednosti GDF-15 u odnosu na prethodne studije sa hroničnom SI, pa čak i sa odmaklim stadijumima srčane slabosti (Foley i sar., 2009; Lok i sar., 2013). Ipak, slično visoki nivoi GDF-15 su predstavljeni i u

literaturi: kod pacijenata sa srčanom slabošću u srčanom sistolnom funkcijom leve komore (Izumiya i sar., 2014), u Takotsubo kardiomiopatiji (Stiermaier i sar., 2014), a također i kod pacijenta sa terminalnom SI, koji čekaju transplantaciju srca (Lok i sar., 2012). Značajno visoke vrednosti GDF-15 ispitivanih bolesnika u ovoj disertaciji, mogu se smatrati posledicom aktivacije sveukupnih odbrambenih mehanizama organizma na biološki stres koji postaje sistemski. Inflamacija (verovatno preko i u kombinaciji sa povišenim oksidativnim stresom) bi mogla da bude najvažnija komponenta od svih nabrojanih, s obzirom na zadnje nalaze Mueller-a i sar. iz 2015. g. gde su najviše vrednosti GDF-15 izmerene kod pacijenata kod kojih je bila izražena inflamacija, npr. kod kojih je SI bila kombinovana sa pneumonijom, a posebno u slučajevima sepsa gde su vrednosti išle do 27 puta više nego kod kontrola.

U ovoj disertaciji potvrđeno je prognostički značaj GDF-15 i u populaciji bolesnika sa akutnim popuštanjem hronične SI, koji je također bio nezavisan od već ustaljenih biomarkera (BNP, hsCRP i hsTnI). Slično je nađeno i u ostale dve studije koje su ispitivale ovakve bolesnike, s tim što je jedna od njih bila uradjena u okviru randomizovane "RELAX-AHF" studije (Cotter i sar., 2015), sa strogim uključivanjem i sa dosta isključujućih kriterijuma bolesnika, te se njihovi nalazi ne mogu odmah proširiti na opštu populaciju bolesnika. Osim toga, radjena je *post hoc* analiza GDF-15 kod ovih ispitanika, dok su tek za projekat naredne studije "RELAX-AHF-2" najavili prospektivno ispitivanje GDF-15 kod bolesnika sa akutnom srčanom slabošću. Najnovija studija Chan-a i sar. (2016) je pokazala slične vrednosti i sličnu njihovu prognostičku vrednost kod bolesnika sa akutnom srčanom slabošću, bez obzira da li su imali srčanu ili oštećenu sistolnu funkciju leve komore. Autori su također dokazali da povećanje vrednosti GDF-15 tokom 6 meseci za više od 20% označava i pogoršanje prognoze, ali i da određivanje palpmatske vrednosti GDF-15 na prijemu ima odličnu prediktivnu vrednost.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Ružica Jankovi -Tomaševi** , Siniša U. Pavlovi , Tatjana Jevtovi -Stoimenov, Svetlana Apostolovi , Dragana Stanojevi , Ivan Jovanovi , Goran Kora evi , Danijela Djordjevi -Radojkovi , Miodrag Damjanovi , Sonja Šalinger-Martinovi , Milan Pavlovi . Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor-15 in patients with acute decompensated heart failure. (rad je prihvaćen za publikovanje dana 01.12.2015. u Acta Cardiologica).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Prognostički značaj GDF-15 kod bolesnika sa manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti**“ dr Ružice Jankovi -Tomaševi predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge citokina GDF-15 kod pacijenata sa manifestnim pogoršanjem hronične srčane slabosti. Ovim istraživanjem dokazan je njegov prognostički značaj i u ovoj populaciji bolesnika, koja je do sada vrlo malo bila obradivana u vezi sa ovim biomarkerom. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu da se, ubrzo posle prijema bolesnika zbog akutnog pogoršanja hronične srčane slabosti, među njima identifikuju oni koji su na najvećem riziku za kratkoročni i dugoročni smrtni ishod i ponovljene hospitalizacije. Samim tim, ovi pacijenti bi verovatno zahtevali mnogo pažljivije praćenje i možda agresivnije terapijske mere u cilju smanjenja njihovog rizika.

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 vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Ružice Jankovi -Tomaševi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.01.2016.

lanovi Komisije:

Prof. dr Ana Djordjevi -Diki

Prof. dr Arsen Risti

Prof. dr Svetlana Apostolovi

Mentor:

Prof. dr Siniša U. Pavlovi
