

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04.2016. godine, broj 5940/4 imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Polimorfizam HLA-DR i HLA-DQ alela kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom”

kandidata dr Dubravke Živanovi , magistra medicinskih nauka

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Doc.dr Snežana Mini** , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Miloš Markovi** , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Dragan Jovanovi** , Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Mentor ove doktorske disertacije je **Prof. dr Ljiljana Medenica**, a komentor **Prof. dr Dušan Popadi** .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatkinjom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi Komisije podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije:

Doktorska disertacija „**Polimorfizam HLA-DR i HLA-DQ alela kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom**” je napisana na 123 strane i podeljena je u sedam poglavlja: Uvod (35 strana), Ciljevi (1 strana), Materijal i metode (8 strana), Rezultati (31 strana), Diskusija (20 strana), Zaključci (2 strane), Literatura (18 strana). Disertacija sadrži i spisak skraćenica i biografiju autora. Disertacija uključuje 4 slike, 39 tabela, 6 grafikona i 2 priloga. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku i podatke o komisiji.

U poglavlju **UVOD**, opisanisu epidemiološki podaci vezani za pemfigus vulgaris. Opisana su aktuelna saznanja o etiopatogenezi autoimunskog pemfigusa, sa posebnim osvrtom na ulogu kompleksa tkivne podudarnosti i odnosna uloga HLA (humani leukocitni antigeni) molekula II klase. Prikazani su pretpostavljeni mehanizmi nastanka oštećenja tkiva kod pemfigusa. Prikazani su dosadašnji rezultati istraživanja o ulozi HLA molekula II klase kod pemfigusa. Ukratko su opisani klinička slika i klasifikacija oboljenja, histopatološki nalaz kao i imunološki markeri oboljenja. Ukratko je opisana terapija pemfigusa i udruženost pemfigusa i drugih oboljenja.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA su jasno definisani i obuhvataju: 1. Ispitivanje uestalosti alela i haplotipova u HLA-DR i DQ lokusima kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom. 2. Upoređivanje uestalosti haplotipova između obolelih i kontrolne grupe (dobrovoljni davaoci kostne srži Srbije). 3. Utvrđivanje da li se distribucije ispitivanih polimorfizama kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom na teritoriji Srbije razlikuju u odnosu na druge populacije (različite etničke grupe i na drugim geografskim područjima). 4. Ispitivanje udruženosti alela i genotipova sa kliničkim tokom i visinom autoantitela na Dsg3 i Dsg1.

U poglavlju **MATERIJAL I METODE** metodološki jasno i precizno su definisani kriterijumi za selekciju ispitanika, kriterijumi za postavljanje dijagnoze, kao i za procenu aktivnosti bolesti. Takođe, detaljno i jasno su opisane dijagnostičke procedure, metode izolacije DNK, metode HLA tipizacije- određivanje alelskih grupa i alela testovima niske i

visoke rezolucije kao i metode određivanja antiDsg antitela. Studija je izvedena u skladu sa pravilima Helsinške deklaracije i odobrena je od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

U poglavlju **REZULTATI** sistematično i detaljno, kroz pet celina, opisani su i jasno predstavljeni rezultati istraživanja. U prva dva dela predstavljeni su demografski podaci i klinički parametri. U trećem delu predstavljeni su rezultati ispitivanja polimorfizama HLA-DR i HLA-DQ lokusa kod pacijenata sa pemfigusom i kod kontrolnih, zdravih osoba. Održivana je uestalost alela i haplotipova u ovim lokusima, upoređena je distribucija alela i haplotipova između pacijenata sa pemfigusom. U četvrtom delu predstavljeni su imunološki markeri oboljenja i povezanost sa stepenom aktivnosti bolesti, održivanim PDAI skorom. U petom delu ispitivana je povezanost pojedinih alela sa stepenom aktivnosti bolesti, visinom autoantitela kod pacijenata različitih etničkih pripadnosti obuhvaćenih istraživanjem. Dobijeni rezultati su ilustrovani sa 35 tabela i 6 grafikona.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidatkinja je na sveobuhvatan i detaljan način povezala rezultate ovog istraživanja sa rezultatima sličnih istraživanja objavljenih u međunarodnim naučnim časopisima. Na osnovu toga, kandidatkinja je iznela svoje zaključke i hipoteze koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u kontekstu rezultata drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su potpuno u skladu sa navedenim ciljevima istraživanja i dobijenim rezultatima.

Korišćena **LITERATURA** sadrži spisak od 250 referenci.

B. Kratak opis najvažnijih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da se u ustalost pojedinih HLA-DRB1* i DQB1* alela kod pacijenata i zdravih kontrola u Srbiji statistički značajno razlikuju. Tako na primer, visoko statistički značajna je razlika u frekvenciji DRB1*04:02, DRB1*14:04, DQB1*03:02 i DQB1*05:03 alela, odnosno DRB1*04:02-DQB1*03:02 i DRB1*14:04-DQB1*05:03 haplotipa u grupi pacijenata u odnosu na zdrave kontrole. Postoji takođe statistički značajna razlika u ustalosti DRB1*11 alelske grupe i DRB1*11-DQB1*03, DRB1*01-DQB1*05 i DRB1*03-DQB1*02 haplotipa, koji su niske u ustalosti kod obolelih,

ukazuju i na eventualni protektivni efekat. Rezultati poređenja distribucije navedenih alelskih grupa, alela i haplotipova slični su za pacijente u Srbiji i pacijente u više različitih etničkih grupa i na drugim geografskim područjima, sa razlikama u učestalosti određenih patogenih pasiva u određenoj meri mogu smatrati obeležjima bolesti. Postoje i statistički značajne razlike distribucije alela među različitim etničkim pripadnostima na teritoriji Srbije. Takođe, na osnovu merenja sadržaja antiDsg antitela i kliničke aktivnosti bolesti pokazana je njihova međusobna značajna korelacija.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Mnogobrojni podaci iz savremene literature ukazuju da su određeni polimorfizmi u HLA-DR i DQ lokusima udruženi sa većom podložnošću za nastanak autoimunskog pemfigusa. Razlike u distribuciji određenih alela udruženih sa oboljenjem prisutne su među različitim etničkim populacijama. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da postoji statistički visoko značajna razlika u učestalosti polimorfizama ispitivanih HLA lokusa kod obolelih u odnosu na zdrave kontrole kao i između pacijenata različitih etničkih pripadnosti. Ovo je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima. Aleli DRB1 i DQB1 lokusa prevažadno zastupljeni kod osoba bele rase bili su zastupljeni i kod pacijenata srpske etničke pripadnosti, a aleli pretežno zastupljeni u azijskim zemljama, bili su zastupljeniji kod Roma. Razlike između srpske populacije pacijenata i drugih obolelih je u DRB1*14:01, koji kod pacijenata na teritoriji Srbije nije udružen sa podložnošću za razvoj bolesti. Korelacija određenih alela udruženih sa većim rizikom oboljevanja odnosno nižom uzrasnom grupom zabeležena je za pacijente romske etničke pripadnosti. DRB1*14:04 alel koji je zastupljen kod svih Roma, zastupljen je i u više azijskih populacija obolelih gde je takođe zabeležen niži uzrast oboljevanja. DRB1-DQB1 haplotipovi niske učestalosti kod obolelih, odnosno koji bi ukazivali na eventualno protektivnu ulogu zabeleženi su samo testovima niske rezolucije. Testovima visoke rezolucije, pojedini haplotipovi bili su niže učestalosti ali statistička značajnost nije dostignuta. Rezultati ove doktorske disertacije takođe ukazuju da postoji statistički značajna korelacija visine autoantitela i stepena aktivnosti bolesti, što je u skladu sa podacima iz literature. Slična je zastupljenost pozitivnih antiDsg1 antitela kod pacijenata sa mukokutanim pemfigusom u Srbiji kao i u drugim populacijama. Razlika prisustva antiDsg 1 i 3 antitela postoji kod pacijenata sa pemfigusom na sluzokožama u Srbiji, kod kojih su postojala samo antiDsg3 antitela u odnosu na druge populacije.

Objavljeni ili saopšteni rezultati koji ine deo teze

1. **Zivanovic D**, Bojic S, Medenica Lj, Andric Z, Popadic D. Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes frequencies in patients with pemphigus vulgaris among the Serbian population. HLA. 2016 May;87(5):367-74. doi: 10.1111/tan.12796. Epub 2016 Apr 12.

D. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju originalan, aktuelan i značajan naučni doprinos u ispitivanju povezanosti između pojedinih alelskih varijanti gena koji kodiraju molekule II klase i patogeneze autoimunskog pemfigusa. Po prvi put u Srbiji utvrđena je frekvencija HLA DRB1* i DQB1* alela kod pacijenata sa pemfigusom. Doprinos boljem razumevanju uticaja polimorfizma HLA-DRB1* ili DQB1* alela jeste razlika distribucije uestalosti određenih alela između zdravih kontrola i pacijenata, između pacijenata različitih etničkih grupa i uzrasta oboljevanja.

Ovi nalazi predstavljaju doprinos boljem razumevanju uticaja genetske osnove za sklonost ka nastanku pemfigusa.

E. Predlog komisije za ocenu završene doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „**Polimorfizam HLA-DR i HLA-DQ alela kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom**“ kandidata dr Dubravke Živanović, magistra medicinskih nauka, urađena je uz poštovanje svih principa naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledni, sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Stoga, Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naukom u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „**Polimorfizam HLA-DR i HLA-DQ alela kod pacijenata sa pemfigus vulgarisom**“ kandidata dr Dubravke Živanovi, magistra medicinskih nauka, i odobri javnu odbranu.

Beograd, 25.maj 2016. godine

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Medenica

Komentor:

Prof. dr Dušan Popadi

Članovi Komisije

Doc. dr Snežana Mini

Prof. dr Miloš Markovi

Prof. dr Dragan Jovanovi