

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu održanoj 13.06.2016. godine (5940/05) imenovana ja Komisija u sastavu:

1. Prof dr Miloš Žarković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetislav Tatić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Božo Trbojević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

za ocenu završne doktorske disertacije pod nazivom:

**“GLUKOKORTIKOIDNA SENZITIVNOST, FUNKCIONALNI POLIMORFIZMI
GENA ZA GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR I EKSPRESIJA
GLUKOKORTIKOIDNOG RECEPTORA U TUMORSKOM TKIVU KOD
PACIJENATA SA SLUČAJNO OTKRIVENIM TUMORIMA KORE
NADBUBREŽNE ŽLEZDE”**

kandidata dr Sanje Onjanović zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao klinički asistent na katedri za internu medicinu-uža naučna oblast endokrinologija i u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Svetozar Damjanović.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „GLUKOKORTIKOIDNA SENZITIVNOST, FUNKCIONALNI POLIMORFIZMI GENA ZA GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR I EKSPRESIJA GLUKOKORTIKOIDNOG RECEPTORA U TUMORSKOM TKIVU KOD PACIJENATA SA SLUČAJNO OTKRIVENIM TUMORIMA KORE NADBUBREŽNE ŽLEZDE” napisana je na 154 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode rada, rezultati rada, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 41 tabela, tri grafikona i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži

podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica i biografiju kandidata.

U **uvodu** je data definicija slučajno otkrivenih adrenalnih tumora, sa osvrtom na prevalenciju i etiopatogenezu. Opisana je regulacija hipotalamo-hipofizne-adrenalne (HHA) osovine, sinteza i metabolizam glukokortikoida. Opisani su detaljno metabolički efekti glukokortikoida. Objašnjena je uloga glukokortikoida u koštanom metabolizmu i nastanku osteoporoze. Dat je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za strukturu gena za humani glukokortikoidni receptor (hGR), alternativno splajsovanje primarnog transkripta, post-translacione modifikacije izoformi hGR, strukturu hGR i regulaciju genske transkripcije. Detaljno su opisani polimorfizmi hGR, njihov uticaj na osetljivost HHA osovine i perifernu tkivnu osetljivost na glukokortikoide što se manifestuje različitom individualnom sklonošću za nastanak metaboličkih poremećaja, kao i različitim terapijskim efektom glukokortikoida. Opisani su dijagnostički kriterijumi metaboličkog sindroma, sa posebnim osvrtom na patofiziološku ulogu masnog tkiva i insulinske rezistencije u njegovom nastanku.

Ciljevi rada su jasno definisani. Sastoje se od ispitivanja učestalosti polimorfizma hGR kod pacijenata sa unilateralnim i bilateralnim adrenalnim incidentalomima; ispitivanja povezanosti funkcionalnih polimorfizama hGR i glukokortikoidne senzitivnosti na nivou HHA osovine, povezanosti polimorfizama hGR i parametara metaboličkog sindroma (insulinske senzitivnosti, metabolizma glukoze i lipida) i uticaja na telesni sastav i koštanu gustinu kod pacijenata sa unilateralnim i bilateralnim incidentalomima. Takođe, kao cilj rada navedeno je ispitivanje ekspresije GR u tumorskom tkivu adrenalnih incidentaloma.

U poglavlju **Materijal i metode** je detaljno opisan protokol studije sa preciznim navođenjem inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma za regrutovanje ispitanika. Navedeno je da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2010 do 2013 god. Svim pacijentima sa klinički nefunkcijskim adrenalnim incidentalomima određivani su antropometrijski parametri (TT, TV, BMI, OS, OK), a telesni sastav i koštana gustina su mereni metodom “*dual energy x-ray absorptiometry*” (DXA). Meren je krvni pritisak, rađen je test oralnog opterećenja glukozom, biohemijske analize za procenu lipidnog statusa, hormonske analize za procenu aktivnosti HHA osovine i druge analize vezane za

potencijalnu subkliničku hormonsku aktivnost tumora nadbubrega. Ispitivani su parametri vezani za koštani metabolizam. Uziman je uzorak krvi za analizu polimorfizma GR (izolovanje genomske DNA iz mononuklearnih leukocita periferne krvi), za šta su svi pacijenti dali pisani pristanak. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Uzorak adrenalnog tkiva dobijen je od ispitanika kod kojih je postojala indikacija za operativnim lečenjem tumora nadbubrega u odnosu na MRI/CT morfološke karakteristike i na osnovu veličine tumora. Opisane su statističke metode korišćene za analizu dobijenih podataka.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih u sprovedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistematično.

Diskusija je napisana na odgovarajući način, potkrepljena značajnim i savremenim navodima iz literature, sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

U **Zaključku** su sažeto prikazani najvažniji nalazi koji su proistekli iz rezultata rada. Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 341 citiranih referenci.

B. Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanje je bilo uključeno 152 pacijenta, od kojih 105 sa unilateralnim adrenalnim incidentalomima (UAI) i 47 sa bilateralnim adrenalnim incidentalomima (BAI). Grupe se nisu međusobno razlikovale po starosti, polu, BM i OS. Većina pacijenata je imala abdominalni tip gojaznosti. Nije bilo razlike u veličini između unilateralnog adrenalnog tumora i većeg bilateralnog tumora (30.0 ± 12.2 vs 32.3 ± 9.9 mm, $p=0.254$). Između pacijenata sa UAI i BAI nije bilo razlike u prevalenciji tipa 2 dijabetesa (DM2) i hipertenzije, trajanju hipertenzije, visini sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Takođe nije bilo razlike u nivou lipida i HOMA-IR. Rezultati pokazuju značajnu razliku u biohemijskim markerima hiperkorticizma između pacijenata sa UAI i BAI. Pacijenti sa BAI imaju niže vrednosti ACTH i veće vrednosti kortizola nakon dexametazon supresivnog testa sa 1mg dexametazona (DST-1mg) i nakon niskodoznog deksametazon supresivnog testa (low-dose LDDST). Takođe, imaju više vrednosti urinarnog slobodnog kortizola (UFC), ali nije dostignuta statistička značajnost. Ovi rezultati ukazuju na značajnije suprimovanu aktivnost HHA osovine usled veće autonomne produkcije kortizola kod pacijenata sa BAI. Rezultati pokazuju visoku učestalost neadekvatne supresije nakon DST

1mg, a još značajnije nakon LDDST, sa značajno većom učestalošću izostanka supresije kod pacijenata sa BAI, nezavisno od primenjenih kriterijuma supresije (kortizol < 50nmol/l; 50-138nmol/l; >138nmol/l). U cilju poboljšanja specifičnosti evaluacije prisustva subkliničkog hiperkorticizma (SH), glavnom kriterijumu (kortizol nakon DST 1mg ili LDDST) dodat je bar jedan abnormalan hormonski rezultat (ACTH, ponoćni kortizol i UFC). Prevalencija SH u ukupnom broju pacijenata iznosila je 20%. Uočena je značajna razlika u prevalenciji SH između pacijenata sa BAI i UAI (31.1% vs 15.2%, p=0.026), iako je veličina većeg bilateralnog adenoma bila slična dimenziji unilateralnog adenoma. Uočena je pozitivna korelacija veličine adrenalnog tumora sa parametrima izmenjene aktivnosti HHA osovine i pojavom SH. Ovakav nalaz perzistira kada se analiziraju odvojeno pacijenti sa UAI od pacijenata sa BAI. Multivarijantna logistička regresija je pokazala da je veličina nadbubrega nezavisni prognostički faktor nastanka SH.

Kada se analiziraju polimorfizmi GR, rezultati pokazuju u odnosu na kontrolnu grupu zdrave populacije, da su duži alel BclI i kraći alel 9 β A3669G polimorfizma povezani sa predispozicijom za nastanak UAI i sniženu senzivnost na GC. Nosioци dužeg C alela BclI polimorfizma imaju skoro dva puta veći, a homozigoti za duži C alel skoro četiri puta veći rizik za nastanak unilateralnog adrenalnog tumora. Heterozigoti, nosioци kraćeg alela 9beta polimorfizma GR imaju tri puta, a homozigoti četiri puta veći rizik za nastanak unilateralnog adrenalnog tumora. Nosioци Er22/23Ek alela imaju 13 puta veći rizik za nastanak i unilateralnog i bilateralnih adrenalnih tumora.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kod žena sa AI, duži C alel BclI polimorfizma povezan sa manjom osetljivošću GR. Žene nosioци dužeg C alela imaju manji nivo supresije kortizola nakon 0.5mg dexametazona, što ukazuje na relativnu rezistenciju HHA osovine. Takođe, imaju manju prevalenciju DM2. Žene sa *wild type* (WT) i sa C polimorfizmom su imale veću učestalost abdominalnog tipa gojaznosti. Multivarijantnom regresionom analizom kao protektivni prognostički faktor za nastanak DM2 ostao je BclI polimorfizam, nezavisno od starosti, abdominalne gojaznosti i LBMI, odnosno prisustvo C alela BCII polimorfizma smanjuje rizik za nastanak DM2 za 80% kod pacijenata sa abdominalnim tipom gojaznosti. Međutim, kada je ovim faktorima rizika dodat HOMAIR, insulinska rezistencija postaje nezavisan negativni prognostički faktor, odnosno sa pogoršanjem IR, rizik od nastanka DM2 raste 1.8 puta. Uočeno je da u odnosu na WT,

nosioci polimorfizma imaju trend manje ukupne mišićne mase i značajno manju apendikularnu mišićnu masu. Prisustvo dužeg alela BclI polimorfizma korelira sa nižom ukupnom mišićnom masom, nižom mišićnom masom ekstremiteta i većim subkutanom masnim tkivom na nogama. Nakon kontrole za starost i BclI polimorfizam, prisustvo SH i menopauze multivarijantnom linearnom regresijom kao nezavisni prediktor smanjenja AMM ostaje menopauza, a kada posmatramo ukupnu mišićnu masu u odnosu na iste faktore, trend smanjenja postoji samo za prisustvo BclI polimorfizma. Rezultati ukazuju da se sa pojavom SH usled autonomne produkcije kortizola iz nadbubrega (čija veličina korelira sa pojavom SH), gubi protektivna uloga BclI polimorfizma, te se žene nosioci ovog polimorfizma izjednačavaju sa nosiocima WT u učestalosti DM2 i raste učestalost MetS. Žene koje su nosioci BclI polimorfizma imaju manju mišićnu masu i verovatno je i to dodatni faktor koji participira u boljem metaboličkom profilu i manjoj prevalenciji dijabetesa.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da žene heterozigoti za N363S polimorfizam u odnosu na WT imaju veću ukupnu i abdominalnu masnu masu i procenat masnog tkiva na ekstremitetima, bez značajne razlike u mišićnoj masi ekstremiteta, ali granične značajnosti *lean body mass* indeksa (LBMI). Uočena je pozitivna korelacija N363S polimorfizma sa BMI, DM2 i abdominalnim masnim tkivom. Ove pacijentkinje imaju hipertenziju značajno duže u odnosu na WT, viši sistolni i dijastolni krvni pritisak. Sve imaju DM2 i MetS ali bez razlike u nivou lipida.

Muškarci nosioci A3669G polimorfizma imaju viši insulin u 0min, viši insulin u 120min OGTTa, imaju viši holesterol, HDL, LDL i veći HOMAIR. Muškarci nosioci polimorfizma A3669G imaju nižu ukupnu mišićnu masu, nižu mišićnu masu ruku i veći procenat masti na rukama. Sve ovo pokazuje veću osetljivost tkiva kod muškaraca na GC. Uočen je češće izostanak supresije kortizola ispod 50 nmol/l u DEX I testu, što ukazuje na veću produkciju kortizola ili relativnu rezistenciju HHA osovine. A3669G polimorfizam je nezavisan prognostički parametar smanjene mišićne mase. Muškarci sa povišenim trigliceridima i manjom mišićnom masom imaju veću insulinsku rezistenciju.

Kada se posmatra koštana gustina, nezavisno od pola, pacijenti sa BAI su imali statistički značajno niži BMD na nivou lumbalnog dela kičme, totalnog kuka i celog skeleta. Samo na vratu butne kosti nije uočena razlika u BMD, prevalenci osteoporoze i

osteopenije između grupa. Na osnovu T skora kičme i kuka i celog skeleta pacijenti sa UAI su imali veću učestalost normalne koštane gustine, dok je osteoporoza bila zastupljenija kod pacijenata sa BAI ($p=0.004$). Prevalencija osteoporoze na nivou kičme i kuka iznosila 15.7% kod pacijenata sa UAI, a kod pacijenata sa BAI 37.1% ($p=0.010$). Između UAI i BAI pacijenata nije bilo razlike u procentu postmenopauzalnih žena i trajanju menopauze, koštanim markerima, nivou vitD i PTH. Kada se posmatraju polimorfizmi GR kod pacijenta sa UAI uočena je pozitivna korelacija BclI polimorfizma i pojave osteoporoze kičme i kuka, odnosno nosioci dužeg C alela češće imaju osteoporozu u odnosu na WT. Nije uočena korelacija drugih polimorfizama kod UAI pacijenata. U celoj grupi A3669G heterozigoti imaju značajno manju učestalost osteoporoze u odnosu na WT (12.8 vs 29.9%, $p=0.046$) i uočena je slabija negativna korelacija između A3669G polimorfizma i pojave osteoporoze ($\rho=-0.193$, $p=0.047$). Western blot analiza izoformi GR u lizatima humanog normalnog adrenalnog korteksa, peritumorskog i adenomatoznog tkiva je pokazala dominantnu i sličnu ekspresiju receptorskog proteina 53-56 kDa koji odgovara GR-D izoformi. U većini tumorskih uzoraka uočena je jedino izoforma GR-D, što je praćeno smanjenom ekspresijom molekula šaperona i može biti odgovorno za fiziološku rezistenciju adrenalnog korteksa na GC. Druge N-terminalne izoforme GR su detektovane samo u netumorskom tkivu.

C. Usporedna analiza sa rezultatima iz literature

Činjenica da se AI otkrivaju bez sumnje na adrenalnu patologiju upućuje da je većina AI afunkcionalna, dok manji broj pokazuje subkliničku funkcionalnu aktivnost najčešće u smislu hiperkortizma. Poslednjih godina je interesovanje za dijagnozu i terapiju SH postlo značajnije zbog uočene velike prevalencije. Procenjuje se da je učestalost SH kod pacijenata sa adrenalnim incidentalomima 5-30% (Terzolo i sar, 2004). S obzirom da su AI prisutni kod 4-7% odraslih, prevalencija SH se procenjuje između 0.2 i 2% opšte populacije (Reincke i sar, 2000). S obzirom da je prisustvo SH povezano sa značajnim komorbiditetima kao što su abdominalna gojaznost, DM2, dislipidemija, hipertenzija i osteoporoza, od kliničkog značaja je otkrivanje ove i blage hiperkortizolemije. Međutim, kod pacijenta sa AI postoje značajne međusobne razlike u nivou sekrecije kortizola, od normalnih do jasno povišenih, koja može biti kontinuirana ili periodična, a takođe postoje i značajne intraindividualne varijacije sekrecije kortizola, te ne postoji konsenzus o kliničkim

i biohemijskim kriterijumima za postavljanje dijagnoze (Terzzolo i sar. 2005, Chiodini 2011). Iako se za dijagnozu SH najčešće koristi DST-1mg, nisu usaglašena mišljenja o *cut off* vrednostima za supresiju kortizola u testu. Predložene su različite vrednosti za dijagnostičke kriterijume sa spuštanjem granice za supresiju da bi se postigla bolja senzitivnost (Nieman i sar. 2008, Tabarin sar 2008, Zeiger i sar. 2009, Terzolo i sar 2011). U ovom istraživanju primenom svih dijagnostičkih kriterijuma za supresiju kortizola u DST testovima pacijenti sa BAI pokazuju manju supresiju kortizola u odnosu na pacijente sa UAI.

Prevalencija SH je iznosila 20%, što je u skladu sa rezultatima nedavno objavljenih studija u kojima se prevalencija procenjuje između 19.2 i 23.9% (Paschou I sar 2016). Prevalencija SH je imala trend veće učestalosti kod pacijenata sa BAI u odnosu na UAI (29.8 vs 16.3) kada se SH definisao na osnovu DST 1mg uz još jedan abnormalni rezultat HHA osovine, dostižući statističku značajnost sa LDDST testom (31.1% vs 15.2%). Do sada je objavljeno samo šest studija koje su ispitivale učestalost SH kod pacijenata sa BAI u odnosu na UAI. Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa rezultatima studija koje su koristile slične kriterijume za definisanje SH (Vassilatou i sar. 2014, Vassiliadi i sar 2011, Yener i sar. 2015, Morelli i sar. 2013). Neke od pomenutih studija su kao i sadašnja, pokazale više vrednosti ACTH kod pacijenata sa UAI u odnosu na BAI (Vassilatou i sar. 2014, Vassiliadi i sar. 2011, Androulakis sar. 2011.), dok druge to nisu (Morelli I sar 203, Olsen i sar 2012). U samo dve studije su prikazani rezultati ponoćnog kortizola i UFC nisu pokazale značajnu razliku između UAI i BAI (Vassilatou i sar. 2014, Vassiliadi i sar. 2011), što je u skladu sa rezultatima ove studije. U ovoj studiji veličina većeg bilateralnog adenoma je bila slična dimenziji unilateralnog adenoma, ali sa većom prevalencijom SH kod pacijenata sa BAI. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa nekim studijama (Vassilatou i sar 2014). U drugim studijama, pokazano je da su i dimenzije i prevalencija SH slični kod pacijenata sa UAI i BAI (Androulakis i sar. 2011) ili postojanje slične prevalencije SH uz veću tumorsku masu (Morelli i sar. 2013). U sadašnjoj studiji pokazana je pozitivna korelacija veličina adrenalne mase sa nastankom SH što je u skladu sa rezultatima dve studije (Vassiliadi i sar. 2011, Olsen i sar .2012) koji su takođe pokazali pozitivnu korelaciju adrenalne mase i verovatnoće pojave SH. Ovo upućuje na moguću različitu etiopatogenezu tumorigeneze unilateralnih i bilateralnih AI.

Rezultati ove studije pokazuju da duži alel BclI i kraći alel 9 β A3669G polimorfizma povezani sa predispozicijom za nastanak UAI i sniženu senzitivnost na GC. Drugi autori su pokazali da je N363S varijanta polimorfizma gena za GR češće zastupljena kod pacijenata sa BAI u odnosu na UAI (Majnik i sar. 2006). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kod žena sa AI, duži C alel Bcl polimorfizma povezan sa manjom osetljivosti GR na nivou HHA osovine i da praktično ima protektivnu ulogu jer žene imaju manju prevalenciju šećerne bolesti u prisustvu abdominalne gojaznosti. Sa druge strane kod pacijenta sa UAI nosioci dužeg C alela BCLII polimorfizma češće imaju osteoporozu. Uočeno je da Bcl polimorfizam potencira smanjenje mišićne mase ekstremiteta koje je inače uslovljeno starošću i pojavom menopauze, što sve ukazuje na povećanu osetljivost GR. Sprovedene su brojne studije u kojima je pokazana povezanost ovih polimorfizama GR sa gojaznošću i metaboličkim sy., odnosno ovaj polimorfizam GR se vezuje za povećanu osetljivost na GC (Weaver i sar 1992, Buemann et al 1997, van Rossum et al., 2002, van Rossum i sar 2003, Di Blasio i sar 2003) Kod žena koje su heterozigoti za N363S polimorfizam uočena je povećana osetljivost GR, odnosno nosioci polimorfizma imaju veći BMI i abdominalno masno tkivo, češće DM2 i viši krvni pritisak. Drugi autori su takođe uočili povećanu osetljivost N363S polimorfizma i povezanost sa brojnim parametrima metaboličko sy. (Huizenga i sar 1998, van Rossum i sar. 2005, Roussel i sar. 2006) Međutim, druge studije nisu potvrdile povezanost N363S polimorfizma, BMI i gojaznosti u DM2 i koronarnoj bolesti i lipidnog profila (Rosmond i sar. 2001, Halsall i sar. 2001) U ovom istraživanju kod muškarca polimorfizam A3669G je povezan sa povećanom osetljivošću u smislu povećanja insulinske rezistencije, dok na kostima kod svih pacijenata pokazuje smanjenu osetljivost i protektivnu ulogu. Međutim u drugim studijama, prisustvo A3669G alela je povezano sa smanjenjem centralne gojaznosti kod žena i povoljnim lipidnim profilom kod muškaraca (Syed i sar. 2006).

Rezultati ove studije ukazuju na različitu, tkivno specifičnu osetljivost GR, što je pokazano i u drugim studijama (Ebrecht i sar. 2002, Walker i sar. 1996, van Rijen i sar 1998, Panarelli i sar 1998, Nicolaides i sar. 2014). Osim toga, postoje interindividualne i tkivno specifične razlike u glukokortikoidnoj senzitivnosti koje su posledica polimorfizama gena za GR (van Rossum i sar. 2005)

D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze

Rad objavljen u časopisu indeksiranom u SCI/CC bazi: Sanja Ognjanović, Djuro Macut, Milan Petakov, Valentina Elezović Kovačević, Tatjana Isailović, Ivana Božić Antić, Dusan Ilić, Bojana Popović, Tamara Bogavac, Tatjana Pekmezović, Svetozar Damjanović. THE OCCURRENCE OF SUBCLINICAL HYPERCORTISOLISM AND OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH INCIDENTALY DISCOVERED UNILATERAL AND BILATERAL ADRENAL TUMORS. Journal of Medical Biochemistry. Prihvaćen 08-05-2016. JMEDBIOCHEM-D-16-00021R1. U štampi.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „GLUKOKORTIKOIDNA SENZITIVNOST, FUNKCIONALNI POLIMORFIZMI GENA ZA GLUKOKORTIKOIDNI RECEPTOR I EKSPRESIJA GLUKOKORTIKOIDNOG RECEPTORA U TUMORSKOM TKIVU KOD PACIJENATA SA SLUČAJNO OTKRIVENIM TUMORIMA KORE NADBUBREŽNE ŽLEZDE” kandidata dr Sanje Ognjanović predstavlja originalan naučni rad čiji je predmet ispitivanje funkcionalnih polimorfizama glukokortikoidnog receptora, njihove učestalosti i povezanosti sa osetljivošću na glukokortikoide kod pacijenata sa unilateralnim i bilateralnim adrenalnim incidentalomima.

Rezultati ispitivanja polimorfizama gena za GR i glukokortikoidne senzitivnosti doprinose boljem razumevanju regulacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Poseban doprinos ovog istraživanja je što je pokazna različita intraindividualna, tkivno specifična osetljivost GR koja može biti i protektivna i vulnerabilna. Poseban naučni doprinos ovog rada je u tome što je ukazao na uticaj funkcionalnog polimorfizma GR u disregulaciji produkcije kortizola i tumorigenezi unilateralnih adrenalnih incidentaloma. Pokazano je nedvosmisleno da je neophodna kritična tumorska masa da bi se ostvarila hipersekrecija kortizola, nezavisno da li se radi o unilateralnim ili bilateralnim incidentalomima.

Uvidom u naučnu literaturu, ovo istraživanje je jedno od retkih, a svakako prvo u našoj populaciji koje je ispitivalo razlike između unilateralnih i bilateralnih adrenalnih incidentaloma u pojavi subkličičkog hiperkorticizma i povezanih komorbiditeta, i kao takav predstavlja originalni naučni doprinos.

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 pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije dr Sanji Ognjanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.06.2016.

Mentor

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetozar Damjanović

Prof dr Miloš Žarković

Prof dr Svetislav Tatić

Prof. dr Božo Trbojević