

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU  
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU  
Odboru za doktorate**

**Predmet:** Stručna ocena i mišljenje o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Dragane Lazarević

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu (br. 06-KM-103/09 od 5.7.2016.god), prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Jelene Vojinović o izradjenoj doktorskoj disertaciji dr Dragane Lazarević iz Niša, pod odobrenim naslovom „Uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor i TNF $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora na težinu i ishod bolesti kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom“ i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- Prof. dr Srđan Pašić, predsednik, Medicinski fakultet Beograd
- Prof. dr Jelena Vojinović, mentor i član, Medicinski fakultet Niš
- Prof. dr Tatjana Jevtović-Stoimenov, član, Medicinski fakultet Niš

U skladu sa ovom odlukom, komisija Nastavno – naučnom Veću podnosi sledeći

## **REFERAT**

### **Opšti podaci**

Kandidat dr Dragana Lazarević, lekar specijalista pedijatrije zaposlena na Klinici za dečje interne bolesti KC Niš, obavila je istraživanje na Klinici za dečje interne bolesti KC u Nišu, Centru za biomedicinska istraživanja, Medicinskog fakulteta u Nišu i Institutu za reumatologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

### **Odnos uradjene disertacije prema prijavi i odobrenju teme**

Naslov i sadržaj uradjene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Ciljevi istraživanja i postavljena metodologija u toku izrade doktorske disertacije nisu menjani. Istraživanje u potpunosti prati postavljene ciljeve istraživanja.

### **Tehnički opis disertacije**

Disertacija je napisana na 128 strana i sastoji se od: Naslovne strane, Sažetka, Uvoda, Cilja istraživanja, Radne hipoteze, Materijala i metoda istraživanja, Rezultata istraživanja, Diskusije, Zaključka i Literature. Teza sadrži 6 slika, 47 tabela, 32 grafika i 250 citata, mahom najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2007, font Times New Roman veličine 12 pt.

### **Karakteristike doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Dragane Lazarević pod naslovom “Uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor i  $TNF\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora na težinu i ishod bolesti kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom“ je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti pedijatrijske reumatologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. U realizaciji istraživanja primenjivana je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obradjeni i dobro dokumentovani tabelama i graphicima, a zaključci do kojih se došlo će doprineti boljem lečenju dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproducibilnost istraživanja. Tokom istraživanja retrospektivno su analizirani podaci 78 pacijenta obolelih od juvenilnog idiopatskog artritisa koji su kontinuirano praćeni kroz registar biološke terapije tokom 6 godina istraživanja. Svim pacijentima uzorkovana je krv za izolaciju DNK i genetsko testiranje na prisustvo  $TNF\alpha$ -308 i FokI VDR polimorfizma. Aktivnost bolesti i remisija su definisani pomoću ACR Pedi kriterijuma. Podaci prikupljeni istraživanjem, posmatrani su i analizirani u dve tačke vremenskog preseka: nakon 24 meseca primene biološke terapije i nakon 72 meseca (6 godina). U ovim tačkama vremenskog preseka utvrđivano je da li ispitanik postigao ili nije kriterijume remisije bolesti, nakon čega je logističkom regresionom analizom testirana uzročno-posledična povezanost TNF i VDR genotipova i ishoda terapije. U skladu sa najnovijim preporukama tokom perioda praćenja oboleli od juvenilnog idiopatskog artritisa su redovno išli na oftalmološke kontrolne preglede. Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

**Uvodni deo** disertacije obuhvata opširan prikaz najnovijih saznanja o uticaju polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor (VDR) i  $TNF\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora ( $TNF\alpha$ -308) na imuno-patogenezu autoimunskih bolesti. Pored toga iznose se najnoviji podaci o etiopatogenezi i podeli juvenilnog idiopatskog artritisa, kao i o dijagnostičkim procedurama koje su neophodne da bi se postavila dijagnoza i omogućilo adekvatno praćenje bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritismom, kao i o savremenom konceptu lečenja, proceni aktivnosti bolesti, terapijske efikasnosti, kriterijumima kliničke remisije i prognozi ovih bolesnika.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani:

Glavni cilj studije bio je ispitivanje potencijalnog prediktivnog kliničkog značaja genetskih biomarkera na mogućnost postizanja povoljnog terapijskog odgovora i remisije kod dece sa JIA.

Specifični ciljevi studije:

- Ispitivanje prisustva, distribucije i značaja učestalosti alela i genotipova polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora (TNF) i FokI gena za vitamin D receptor (VDR) kod dece sa različitim podtipovima JIA.
- Uticaj i značaj učestalosti genetskih polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora (TNF) i FokI gena za vitamin D receptor (VDR) na težinu bolesti kod dece obolele od različitih podtipova juvenilnog idiopatskog artritisa.
- Ispitivanje značaja udruženog prisustva genetskih polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora (TNF) i FokI gena za vitamin D receptor (VDR) kod dece sa JIA na ishod bolesti nakon dugoročnog praćenja.

U poglavlju **materijal i metode** opisane su institucije u kojoj su vršena istraživanja i jasno su definisani kriterijumi za uključenje u istraživanje, detaljan protokol praćenja bolesnika, laboratorijska metodologija za testiranje genetskih polimorfizama i statistička obrada.

**Rezultati su** prikazani tabelama i graficima. Rezultati istraživanja pokazali su da su bolesnici sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) najčešće nosioci GA genotipa polimorfizma TNF $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora (TNF) i FF genotipa polimorfizma FokI VDR gena za vitamin D receptor (VDR), ali bez statističke značajnosti među različitim podtipovima juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pacijenti sa -308 GG (p=0,004) i GA (p=0,026) genotipom, za TNF $\alpha$ -308 polimorfizam, su češće postizali dobar klinički odgovor u odnosu na one sa -308 AA genotipom nakon 36 meseci praćenja. Pacijenti sa FF (p=0,006) i Ff (p=0,036) genotipom, za FokI VDR polimorfizam, su nakon primene biološke terapije imali nižu aktivnost bolesti i češće su postizali povoljan klinički odgovor u poređenju sa nosiocima ff genotipa na kraju opservacionog perioda.

Prisustvo TNF $\alpha$ -308 polimorfizma nije imao statistički značajan uticaj na postizanje remisije, za razliku od FokI polimorfizma koji je imao statistički značajnog uticaja na mogućnost postizanja remisije tokom šestogodišnjeg perioda praćenja. U kratkoročnom praćenju (36 meseci) prisustvo A alela u genotipu TNF- $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora (TNF) je negativni prediktivni faktor za postizanje povoljnog kliničkog odgovora kod bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) koji se leče biološkom terapijom. Prisustvo homozigotnog ff genotipa za FokI VDR polimorfizam, kod bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) je nepovoljan prediktivni faktor za težinu bolesti i mogućnost postizanja dobrog terapijskog odgovora. Nosioci homozigotnog ff genotipa za FokI VDR polimorfizam imaju težu kliničku prezentaciju bolesti sa statistički značajno dužim trajanjem bolesti pre uvođenja biološke terapije i zahtevaju statistički značajno duže lečenje metotreksatom. Oboleli od JIA koji su nosioci homozigotnog FF i heterozigotnog Ff genotipa za FokI VDR polimorfizam gena za vitamin D receptor (VDR) statistički značajno češće su postizali nižu aktivnost bolesti i bolji klinički odgovor u odnosu na nosioce homozigotnog ff genotipa nakon dugoročnog (72 meseca) praćenja.

Rezultati su takođe pokazali da udruženo prisustvo GA/AA+ff kombinacija genotipova za TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR polimorfizam predstavlja negativan prediktivni genetski faktor za postizanje remisije kod JIA bolesnika tokom dugoročnog (72 meseca) praćenja. Nosioci udruženih GG+FF/ff i GG+FF/Ff kombinacija genotipova za TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR polimorfizam statistički češće su postizali nižu aktivnost bolesti i povoljniji klinički odgovor u odnosu na pacijente sa GA/AA+ff kombinacijom genotipova na kraju perioda praćenja.

**Diskusija rezultata** obuhvata upoređenje sa drugim studijama koje su se bavile istraživanjem uticaja genetskih polimorfizama na ishod obolelih od JIA. Dosadašnje studije su uglavnom proučavale uticaj prisustva pojedinačnih genotipova za TNF- $\alpha$ -308 polimorfizam sa mogućnošću postizanja adekvatnog terapijskog odgovora tokom jednogodišnjeg praćenja, dok istraživanja o udruženom prisustvu genotipova za TNF i VDR polimorfizam na postizanje remisije nedostaju. Do sada niko nije ispitivao uticaj genotipova za FokI VDR polimorfizam na mogućnost postizanja remisije kod JIA bolesnika. Doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima dosadašnjih objavljenih savremenih studija.

**Zaključci** istraživanja proističu iz adekvatno dokumentovanih rezultata i ukazuju na postojanje prediktivnog značaja polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR gena, kao biomarkera koji mogu uticati na tok i ishod bolesti u JIA.

Poslednje poglavlje **literatura** sadrži 250 referenci, uglavnom novijeg datuma na engleskom govornom području.

### **Ocena naučnog doprinosa disertacije**

Doktorska disertacija dr Dragane Lazarević pod nazivom “Uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor i TNF $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora na težinu i ishod bolesti kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom“ predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti pedijatrijske reumatologije u kome je dokazana povezanost polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR gena sa tokom i mogućnošću postizanja remisije u JIA nakon dugoročnog šestogodišnjeg praćenja. Ovo istraživanje je prvo i jedino te vrste u dostupnoj literaturi koje je ispitivalo uticaj pojedinačnog ili udruženog polimorfizma gena za TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR na mogućnost postizanja remisije u toku dugoročnog šestogodišnjeg praćenja terapijskog ishoda JIA bolesnika lečenih biološkom terapijom. Prisustvo pojedinačnog homozigotnog AA genotipa za TNF- $\alpha$ -308 i homozigotnog ff genotipa za FokI VDR polimorfizam, kao i udruženo prisustvo GA/AA+ff kombinacija genotipova za TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR polimorfizam predstavlja negativan prediktivni genetski faktor za postizanje remisije kod JIA bolesnika tokom dugoročnog praćenja. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju mogu biti od velikog kliničkog značaja za bolji terapijski pristup i procenu ishoda JIA bolesnika.

### **Zaključak komisije**

Kandidat dr Dragana Lazarević, autor doktorske disertacije pod nazivom “**Uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor i TNF $\alpha$ -308 gena za faktor nekroze tumora na težinu i ishod bolesti kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom**“ iskazala je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dala je doprinos u cilju identifikacije prediktivnih genetskih i kliničkih biomarkera na tok i ishod obolelih od JIA. Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati uradjenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

**-Prof. dr Srđan Pašić, predsednik, Medicinski fakultet Beograd**

---

**- Prof. dr Jelena Vojinović, mentor i član, Medicinski fakultet Niš**

---

**- Prof. dr Tatjana Jevtović-Stoimenov, član, Medicinski fakultet Niš**

---

## **Glavni naučni doprinos doktorske disertacije**

Disertacija je originalni naučni rad iz oblasti pedijatrijske reumatologije u kome je dokazana povezanost polimorfizama TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR gena sa tokom i mogućnošću postizanja remisije u juvenilnom idiopatskom artritisu (JIA). Ovo istraživanje je prvo i jedino te vrste u dostupnoj literaturi koje je ispitivalo uticaj pojedinačnog ili udruženog polimorfizma gena za TNF- $\alpha$ -308 i FokI VDR na mogućnost postizanja remisije u toku dugoročnog šestogodišnjeg praćenja terapijskog ishoda JIA bolesnika lečenih biološkom terapijom. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju mogu biti od velikog kliničkog značaja za bolji terapijski pristup i procenu ishoda JIA bolesnika.

## **Main scientific contribution of the doctoral dissertation**

This dissertation represents an original scientific contribution in the field of pediatric rheumatology, where the influence of TNF- $\alpha$ -308 and FokI VDR gene polymorphisms on disease outcome and possibility to achieve remission in JIA is confirmed. The influence of individual and associated TNF- $\alpha$ -308 and VDR FokI gene polymorphisms over the probability of achieving remission during the six years follow up period is the first and only research of these kind available. The conclusions that have been reached in this study could be of great clinical significance for a better therapeutically approach of JIA patients and better disease outcome as well.

## **Autorski rad dr Dragane Lazarević sa SCI liste iz teme doktorske disertacije**

**Lazarević D**, Nikolić I, Ratković-Janković M, Vojinović J. Outcome of juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis in two diseases subtypes. **Published Online:** 11 July 2016  
**DOI:** 10.5606/ArchRheumatol.2017.6060.

## **Ukupan broj publikovanih radova: 5 (pet)**

Dragana Lazarević je objavila **pet** radova, od čega 3 rada u časopisima kategorizacije M21, 1 rad u časopisu kategorizacije M23 i 1 rad u časopisu kategorizacije M24.

