

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

Prediktivni značaj plazma proteina A vezanog za trudnoću i slobodnog humanog horionskog gonadotropina za tok i ishod trudnoće

Kandidat: Slavica Vujović mr

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 6. 10. 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije "**Prediktivni značaj plazma proteina A vezanog za trudnoću i slobodnog humanog horionskog gonadotropina za tok i ishod trudnoće**" kandidata mr Slavica Vujović, u sastavu:

1. Doc. dr Oliver Stojković
2. Prof. dr Milica Berisavac
3. Prof. dr Bato Korać, Biološki fakultet

Mentor: Prof. dr Milan Terzic

Komentor: Doc. dr Aleksandra Isaković

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Mr Slavica Vujović je rođena 18.10.1973. godine u Podgorici gdje je završila osnovnu i srednju školu. Prirodno-matematički fakultet Odsek za biologiju na Univerzitetu Crne Gore je završila 1997. godine sa prosečnom ocenom 9,50. Magistarske studije na Katedri za molekularnu biologiju i biohemiju Biološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu je završila 2002. godine sa prosečnom ocenom 9,80 i odbranila magistarsku tezu pod naslovom „ Analiza nekih biohemijskih parametara kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize“ pod mentorstvom doc.dr Olivera Stojkovića i komentorstvom prof.dr Danice Popović koja je uradjena u Kliničkom centru Crne Gore. U periodu 2005. do 2007. godine je bila dio istraživačkog tima odeljenja za dijagnostiku polnih hormona na Poliklinici „Umberto I“ Univerziteta La Sapienza u Rimu pod mentorstvom prof. dr Alessandra Pale. Od 1998. godine stalno je zaposlena na Prirodno-matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore kao asistent. U dosadašnjem periodu obavljala je praktične vežbe na predmetima biohemija, opšta fiziologija na studijskom programu za biologiju, opšta biohemija na studijskom programu farmacija kao i na specijalistickom studijskom programu eksperimentalna biologija i biotehnologija na predmetu genetika i tehnike u dijagnostici.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

Mirabal S, Varljen T, Gayden T, Regueiro M, **Vujovic S**, Popovic D, Djuric M, Stojkovic O, Herrera RJ. Human Y-chromosome short tandem repeats: a tale of acculturation and migrations as mechanisms for the diffusion of agriculture in the Balkan Peninsula. Am J Phys Anthropol. 2010;142(3):380-90.

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (Biohemija)

2. PREDMET RADA:

Prenatalni test izbora za Down-ov sindrom i oštećenje neuralne cijevi, osim što ukazuje na rizik za aneuploidiju i određene malformacije ploda, potencijalni je predskazatelj kasnijih komplikacija trudnoće. Zadnjih nekoliko godina zapaženo je da uz povećane vrednosti hCG ili slobodnog β -hCG u drugom tromesečju trudnoće češće dolazi do ugroženosti ploda u smislu spontanog pobačaja, prevremenog obublivanja posteljice, hipertenzije/preeklampsije.

Nivo informacija u vezi sa placentalnim hormonima se povećao zadnjih nekoliko godina i imao je veliki uticaj na prepoznavanje sistema gestacijskih poremećaja. Istovremeno, najnovije analize su sada postale dostupne i dozvolile su preciznu proveru nekoliko placentalnih hormona u cirkulaciji majke i fetusa kao i u amnionskoj tečnosti. Kao prirodna posledica ovih dostignuća, placentalni hormoni se ispituju kao biohemijski znakovi (markeri) gestacijskih bolesti.

S obzirom da je već ranije evaluiran rad o uspešnosti testa izbora za Down-ov sindrom i oštećenje neuralne cijevi, čini se logičnim nastaviti ispitivanja o mogućoj daljnjoj kliničkoj primeni ovog testa. Naime, zanimljivom se čini grupa trudnoća s negativnim nalazom biohemijskog testa izbora za Down-ov sindrom, za koju postoje u literaturi kontradiktorni podaci o eventualnoj ugroženosti s različitim patološkim zbivanjima u kasnijoj trudnoći. Naravno, neizostavan izazov za posebno praćenje predstavljaju trudnoće s lažno pozitivnim pomenutim testom. No, kako je izvjesnije da će se ovakve trudnoće pratiti sa intenzivnijim i budnijim nadzorom, ostaje nam grupa sa negativnim nalazom ovog testa. A kako na umu moramo imati da ne postoje trudnoće bez rizika, već samo one sa visokim i nižim rizikom, smatrali smo grupu trudnica sa negativnim nalazom ovog testa izazovnom za dalje praćenje, što se i pokazalo opravdanim u brojnom radovima.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

Ovo istraživanje ima cilj da utvrdi da li su odstupanja referentnih vrednosti nekih biohemijskih parametara (slobodni β hCG i PAPP-A) u korelaciji sa komplikacijama u trudnoći, to jeste, sa intrauterinom retardacijom rasta, trudnoćom izazvanom hipertenzijom, gestacijskim dijabetesom, kao i sa malom porođajnom težinom i prevremenim porođajem. Imajući ovo u vidu svrha rada je da se na osnovu dobijenih rezultata ispita da li negativan test izbora za Down-ov sindrom može u kasnijem toku trudnoće upućivati na pojavu pomenutih komplikacija (IUGR, PIH, gestacijski dijabetes), kao i na pojavu lošeg perinatalnog ishoda.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Preliminarno istraživanje je uradjeno na Odjeljenju Ginekologije, Perinatologije i Opstetrike Poliklinike Umberto I Univerziteta «La Sapienza» u Rimu. Obuhvatilo je 200 trudnica između desete i trinaeste nedjelje trudnoće. Kao sastavni dio skrininga trizomije 21, ispitanicama su određivane vrijednosti plazma proteina-A vezanog za trudnoću (PAPP-A) i beta-humanog horionskog gonadotropina (β HCG), u kombinaciji sa nuhalnom translucencom (NT).

Nakon ovog istraživanja javila se ideja o ispitivanju pomenutih biohemijskih parametara kao eventualnih pretskazatelja komplikacija u trudnoći. Shodno tome ispitivanje bi obuhvatilo 500 trudnica u Kliničkom centru Crne Gore pa bi konačna analiza imala 700 trudnica.

Analiza će obuhvatiti obradu baze podataka koju sačinjavaju: anamneza, demografski podaci, sonografski nalazi (NT) i biohemijski rezultati (free- β HCG, PAPP-A). Komplikacije koje bi se pojavile u toku trudnoće praćenih ispitanica i koje bi bile od interesa za ovu analizu bile bi sledeće: spontani pobačaj, intrauterina retardacija rasta, hipertenzija kao posledica trudnoće (PIH), gestacijski dijabetes, prevremeni porodaj, mala težina novorodjenčeta na porodaju i makrosomija.

Ispitanice će biti podeljene u kontrolnu i ispitivanu grupu. Kontrolnu grupu će činiti fiziološki zdrave trudnice kod kojih nisu zabeležene pomenute komplikacije, dok će ispitivana grupa obuhvatiti trudnice sa gestacijskim dijabetesom, intrauterinom retardacijom rasta i trudnoćom izazvanom hipertenzijom, kao i malom porodajnom težinom i prevremenom parturicijom.

Analiza će biti napravljena i na osnovu starosne dobi. Naime, trudnice će biti podeljene u tri starosne grupe, prvu do 25 godina starosti, drugu od 25 do 35 i treću preko 35 godina. Podela ispitanica biće napravljena i na osnovu broja prethodnik trudnoća kao i broja abortusa.

Biohemijska analiza za PAPP-A će biti uradjena korišćenjem testa na imunofluorescentnost (Wallac DELFIA Xpress). Za free hCG β će se koristiti kit na imunofluorescentnost (Wellac DELFIA Xpress). Rezultati bi bili izraženi kao multipla mediana (MoM) specifičnih gestacijskih doba (EG). Mjerenje Crown-Rump Length-a (CRL) (dužina teme-trtica ploda) i nuhalne translucence (NT) će se vršiti endovaginalnom sondom. Rizik za sindrom Down će se procenjivati korišćenjem LifeCycle software (verzija 2.2.4 PerkinElmer Life Sciences, Wallac Oy). Pacijentkinje koje bi se pokazale pozitivne na screening, svrstaće se u kategoriju realnog rizika sindroma Down i to u razmjeri većoj od 1:380, u saglasnosti sa indikativnim reperima, i istima će se savetovati da pristupe analizi hromozoma, kako putem vilocenteze (CVS) tako i amniocenteze (AC). Koeficijent korelacije Pearson-a koristiće se za korelaciju između promenljivih (PAPP-A-free HCG β) i svakog suprotnog ishoda. Statistička analiza će se raditi korišćenjem Microsoft Excel ND Sigmastat verzija 3.1.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Glavni zadatak savremene perinatalne medicine je rođanje živog i zdravog potomstva. Tokom antenatalnih poseta naročito je važno što ranije uočiti nepravilnosti toka trudnoće koje mogu izazvati ugroženost ploda. Zato svaki prenatalni rizik valja ozbiljno analizirati i shodno tome sprovesti određene postupke da bi se sprečile teške posledice za fetus. Biohemijska analiza seruma trudnice u svrhu dijagnostike Down-ovog sindroma i oštećenja neuralne cevi postala je sastavni deo svake moderno organizovane prenatalne brige. Primena ovog neinvazivnog testa počela je još ranih devedesetih godina i osim nesumnjive koristi u detekciji pomenutih poremećaja, sve više se čini da je korisna u kliničkoj proceni ugroženosti ploda i trudnice. Već u ranom periodu primene perinatalnog izbora publikovane su mnoge studije o povezanosti povećane koncentracije slobodnog β -hCG i prenatalne ugroženosti kao i snižene koncentracija PAPP-A.

Mnoge studije u kojima se prati perinatalni ishod kod povišenih vrednosti slobodnog β -hCG i PAPP-A iznose protivrečne rezultate u svojim analizama. Razlozi leže verovatno u činjenici da su koristili manje grupe ispitanica s različitim graničnim vrednostima rizika za Down sindrom kao i različitim vrednostima opsega slobodnog β -hCG i PAPP-A.

Brojni radovi ukazuju na značajnu povezanost visokog nivoa hCG i slobodnog β -hCG s komplikacijama vezanim za trudnoću poput intrauterine retardacije rasta, hipertenzije i prevremenog porođaja.

Dostupnost neinvazivnih, isplativih, pouzdanih metoda za procenu rizika i ranu dijagnozu je vrlo važan preduslov za racionalnu selekciju ciljne populacije za preventivne intervencije za sprečavanje gestacijskih bolesti i njihove posledice.

U svakom slučaju, ovi podaci ukazuju na veliko buduće polje razvoja za kliničke implikacije placentalnih hormona i signalnih faktora koji daju informaciju o fetusu i majci i naročito odražavaju genetske, vaskularne, infektivne ili metaboličke poremećaje koji se mogu javiti u toku trudnoće.

Današnja nastojanja idu u smislu „pomeranja“ prenatalnog biohemijskog izbora za Down-ov sindrom ka proširenju brige o zdravom potomstvu kao i korisnoj alatci u predikciji toka i ishoda trudnoće.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuju se:

1. Povećane koncentracije slobodnog β -hCG-a u prvom i drugom tromesečju trudnoće kod trudnica sa hipertenzijom, intrauterinim zastojem rasta i prevremenim porođajem.
2. Snižene koncentracije β hCG-a u prva dva tromesečja trudnoće kod trudnica sa gestacijskim dijabetesom.
3. Pozitivna korelacija između povišenih koncentracija PAPP-A u prva dva tromesečja trudnoće i krajnje težine pri rođenju (porođaj u predviđenom terminu), kao i pozitivna korelacija sa trudnoćom izazvanom hipertenzijom.
4. Niže koncentracije PAPP-A kod trudnica sa intrauterinom retardacijom rasta i gestacijskim dijabetesom.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije " **Prediktivni značaj plazma proteina A vezanog za trudnoću i slobodnog humanog horionskog gonadotropina za tok i ishod trudnoće** " kandidata mr Slavica Vujović značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na biohemijske parametre kao prediktivne markere za tok i ishod trudnoće. Biohemijska analiza seruma trudnice postala je sastavni deo svake moderno organizovane prenatalne brige. Iako je o toj problematici već objavljeno dosta radova, dobijeni rezultati često su oprečni, konfuzni, nesistematični te stoga teško uporedivi. Jedan od glavnih razloga takvom stanju je različit pristup istraživanju, odnosno izbor ispitivane i kontrolne grupe.

Ukoliko bi se ovim radom potvrdile hipoteze bio bi to značajan doprinos predikciji pomenutih komplikacija u trudnoći kao i maloj porodjajnoj težini i prevremenoj parturiciji.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata mr Slavice Vujovic, ali i mentora, prof. dr Milana Terzića i komentora Doc. dr Aleksandre Isaković, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu mr Slavici Vujović odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 28. 10. 2011. godine

1. Prof. dr Oliver Stojković

2. Prof. dr Milica Berisavac

3. Prof. dr Bato Korać