

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

„ZNAČAJ GENETSKIH I FAKTORA SREDINE U NASTANKU IDIOPATSKIH BRONHIJEKTAZIJA KOD DECE“

Kandidat: **Dr. Katarina Milošević, mr sci med**

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 22. 12. 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije „ZNAČAJ GENETSKIH I FAKTORA SREDINE U NASTANKU IDIOPATSKIH BRONHIJEKTAZIJA KOD DECE“ kandidata dr Katarine Milošević, u sastavu:

1. Prof. dr Predrag Minić
2. Prof. dr Branislava Milenković
3. N. sav., dr Dragica Radojković

Mentor: Prof. dr Branimir Nestorović

Komentor: N. sar. dr Aleksandra Nikolić

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 Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu

Dr Katarina Milošević, mr sci med je rođena 20. 4. 1970. godine u Paraćinu. Osnovnu školu i gimnaziju završila u Paraćinu kao nosilac diploma Vuk Stefanović-Karadžić. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala 27. 9. 1996. godine. Po završenom fakultetu pripravnički staž obavila u DZ "Stari Grad". Volontersku specijalizaciju iz Pedijatrije upisala 1997. godine i započela je na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. U radnom odnosu od 1999. godine na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Specijalistički ispit iz Pedijatrije položila sa odličnim uspehom 7. 11. 2001. godine, od kada je stalno zaposlena na odeljenju pulmologije i alergologije Univerzitetske dečje klinike u Beogradu. Magistarsku tezu pod naslovom "Neželjeni efekti salbutamola u dece sa astmom" odbranila 14. 6. 2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu pred komisijom u sastavu: Prof. dr P. Minić, Prof. dr A. Anđelković-Stojković i Prof. dr B. Nestorović. Rad uže specijalizacije iz oblasti alergologije i kliničke imunologije, sa temom "Učestalost alergija na miorelaksanse u dečijem uzrastu", odbranila na Medicinskom fakultetu u Beogradu 26. 7. 2010. godine pred komisijom u sastavu: Prof. dr M. Bogić, Doc. dr V. Tomić-Spirić i Prof. dr B. Nestorović. Predmeti edukacije: 2008 - ERS School Course, Advanced Cystic Fibrosis: best research, best care, Nice, France, 2007 - „Good Clinical practice Course", ARCP, Beograd, 2005 - The clinical update course of allergology, Prague, 2002 - Summer school, Highlights on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Sofia, Bulgaria, 2002 - The clinical update Course Of Allergology, Palic, Yugoslavia, 2001 - Edukacija za metodu indukovano g sputuma u dijagnostici dečje astme i hroničnih oboljenja respiratornog trakta u Centru za dečju TBC i plućne bolesti, KBC "Dr Dragiša Mišović - Dedinje", nakon čega je ova metoda uvedena u rutinsku praksu na Univerzitetnoj dečjoj klinici. 1997/1998 - „Škola astme" u organizaciji Jugoslovenskog fonda za dečju astmu. Projekti: Projekat Soroš fondacije: 1998 - „Edukacija dece obolele od astme i njihovih roditelja", Projekat JUFEDE: 2012 - „Implementacija PRACTALLA-a – konsenzusa za lečenje dečje astme u Srbiji". Oblasti istraživanja: Alergologija: alergija na lekove, atopijski dermatitis; Imunologija: autoimunost i autoimunske bolesti kod dece; Pulmologija: astma, cistična fibroza. Članstva: Srpsko lekarsko društvo, sekcije za pedijatriju i alergologiju, Udruženje alergologa i kliničkih imunologa Srbije, član Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju i član Evropskog respiratornog društva. Ostale aktivnosti: Od 2009. godine učestvuje kao predavač u okviru programa kontinuirane edukacije „Markeri inflamacije u dečjoj astmi - dijagnostički i prognostički značaj,,. Predavač po pozivu na kursu kontinuirane edukacije tokom 2010. godine pod nazivom „Škola alergije - astma i savremena dijagnostika i terapija alergije na lekove u dečjoj populaciji". Od 2011. godine učestvuje kao nosilac projekta i predavač u programu kontinuirane edukacije od strane Zdravstvenog saveta Srbije pod nazivom „Atopijske bolesti dečjeg uzrasta".

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

Radovi u časopisima indeksiranim u Carrent Contents-u (CC) ili Science Citation Index-u (SCI)

Nikolic A, **Milosevic K**, Divac A, Ljujic M, Nestorovic B, Grkovic S. Novel CFTR gene sequence variation in serbian patient with idiopathic disseminated bronchiectasis. Fetal and Pediatric Pathology. 2010; 29:1-4.

Letter, short note u časopisima indeksiranim u CC ili SCI

Milosevic K, Nestorovic B. The relationship between inflammation and asthma severity. Journal of the World Allergy organization. 2005; Supp.No.1: 1614.

Atanaskovic-Markovic M, Vuckovic O, **Milosevic K**, Nestorovic B. A positive family history of betalactams allergy in children with positive personal allergy to betalactams. Journal of the World Allergy organization. 2005; Supp.No.1: 162.

Milojevic I, Simic D, Markovic M, Atanaskovic-Markovic M, **Milosevic K**, Trifunovic B. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. Anaesthesia and Intensive Care. 2009; 37: 502- 503.

Radovi u časopisima indeksiranim u MEDLINE-u

Nestorović B, Laban-Nestorović S, Paripović V, **Milošević K**. Value of a rapid test for identification of beta-hemolytic streptococcus antigens in children with streptococcal pharyngitis. Srp Arh Celok Lek. 2004; 132 Suppl 1: 39-41.

C. Obrazloženje teme

1. NAUČNA OBLAST

MEDICINA (PEDIJATRIJSKA PULMOLOGIJA)

2. PREDMET RADA

Predmet doktorske disertacije je proučavanje uloge genetskih i faktora sredine u nastanku idiopatskih bronhiektazija kod dece. Genetsko ispitivanje će obuhvatiti analizu prisustva mutacija u genima za CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi) i ELANE (*elastase, neutrophil expressed* - neutrofilna elastaza), za koje se pretpostavlja da mogu biti povezane sa idiopatskim bronhiektazijama. Ispitivanje uticaja faktora spoljašnje sredine na razvoj idiopatskih bronhiektazija kod dece obuhvatiće analizu prisustva bakterijskih infekcija, sekundarnog pušenja, izloženosti aerozagađenju, dojenja i socioekonomskog statusa.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi prevalenciju mutacija u CFTR genu u populaciji dece sa idiopatskim bronhiektazijama
2. Utvrditi prevalenciju mutacija u ELANE genu u populaciji dece sa idiopatskim bronhiektazijama
3. Ispitati uticaj faktora spoljašnje sredine na razvoj idiopatskih bronhiektazija kod dece

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Ispitanici

Dovoljan broj jedinica posmatranja – dece sa idiopatskim bronhiektazijama za procenu prevalencije mutacija u CFTR genu u ispitivanoj populaciji, izračunat na osnovu pretpostavke o njihovoj zastupljenosti od 0,15 (na osnovu iskustvenih podataka), uz alfa grešku od 0,05 i preciznost od 0,1 iznosi 49 ispitanika. Uzimajući u obzir mogućnost od 10% nedostajućih podataka, u ispitivanje će biti uključeno 54 ispitanika. Istraživanje će biti sprovedeno na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu i predstavljaće studiju preseka u koju će biti uključena deca uzrasta od 6 do 16 godina kod kojih je postavljena dijagnoza idiopatskih bronhiektazija. Svim ispitanicima će, u cilju postavljanja dijagnoze, biti analizirani sledeći anamnestički podaci: vremenski period od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze i prvi simptomi bolesti (kašalj, iskašljavanje sputuma, pojava hemoptizija, febrilnost, vizing, prisustvo maljičastih prstiju). Takođe će biti analizirani anamnestički podaci o broju bakterijskih infekcija, sekundarnom pušenju, izloženosti aerozagađenju, dužini dojenja i socioekonomskom statusu ispitanika. Svim ispitanicima biće učinjen fizikalni pregled, auskultacija pluća, skener pluća visoke rezolucije, bronhoskopija radi dobijanja bronhoalveolarne lavaže i indukovani sputum. Bronhoalveolarna lavaža i indukovani sputum biće bakteriološki i citološki obrađeni. Za sve ispitanike biće urađene sledeće laboratorijske analize: krvna slika, brzina sedimentacije eritrocita i C reaktivni protein. Merenje plućnih funkcija kod svih ispitanika biće učinjeno spirometrom marke Schiller (Ganshorn). Stepem inflamacije u disajnim putevima biće meren izdahnutim azot monoksidom pomoću aparata Niox mini.

Genetska analiza

Za analizu gena CFTR i ELANE će se koristiti DNK izolovana iz uzoraka venske krvi, a analiza će se vršiti metodologijom zasnovanom na PCR (*polymerase chain reaction*) tehnici. Prisustvo promena u odabranim segmentima gena CFTR i ELANE će se vršiti direktnim sekvenciranjem DNK. Kod svih ispitanika će biti analizirano prisustvo mutacija u pet segmenata gena CFTR (egzoni 3, 4 10 i 11 i intron 8) i regulatornom regionu gena ELANE. Genetsko ispitivanje će se vršiti u Laboratoriji za molekularnu biologiju Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo u Beogradu.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Ranije su bronhiektazije bile veoma česte, ali je nekontrolisana primena antibiotika poslednjih godina smanjila njihovu učestalost, za koju se trenutno procenjuje da iznosi između 1 i 100 na 10,000. Uprkos smanjenju učestalosti ove bolesti i razvoju tehnike skenera visoke rezolucije, koja je omogućila njeno lakše i brže dijagnostikovanje, bronhiektazije kod dece i dalje predstavljaju značajan klinički problem i čest uzrok respiratornog morbiditeta, naročito u zemljama u razvoju. Poznati uzročnici bronhiektazija su cistična fibroza, deficijencija alfa 1-antitripsina, cilijarna diskinezija, tuberkuloza kod imunodeficijencija i mehanička obstrukcija disajnih puteva. Međutim, u više od 50% slučajeva bronhiektazija je isključeno prisustvo nekog od poznatih uzročnika i oni se smatraju idiopatskim. Pretpostavlja se da su idiopatske bronhiektazije zapravo multifaktorijalna bolest i da ulogu u njihovoj patogenezi može imati više različitih genetskih faktora, kao i brojni faktori spoljašnje sredine.

Gen CFTR ima značajnu ulogu u normalnoj funkciji pluća i poremećaji u njegovoj strukturi i funkciji mogu dovesti do fizioloških promena plućnog epitela, usled čega pluća mogu postati podložna infekciji i inflamaciji. Uloga mutacija u genu CFTR se intenzivno proučava u mnogim plućnim bolestima, ali je njegova uloga u idiopatskim bronhiektazijama kod dece najslabije proučena i još uvek nejasna.

Poremećaji u genu ELANE su od potencijalno velikog značaja za težinu i razvoj bolesti kod kojih je inflamacija jedna od ključnih komponenti, kao što je slučaj sa bronhiektazijama. Prisustvo polimorfizama u regulatornom regionu gena ELANE može dovesti do povišene ekspresije ovog enzima i patoloških promena u strukturi plućnog tkiva usled preterane degradacije ekstraćelijskog matriksa. Pretpostavlja se da mutacije u regulatornom regionu gena ELANE mogu imati ulogu u patofiziologiji plućnih bolesti, ali njihovo prisustvo do sada nije proučavano u idiopatskim bronhiektazijama kod dece. Kako na neutrofilnu elastazu direktno deluju makrolidni antibiotici koji se koriste u terapiji infekcija, vrlo čestih u bronhiektazijama, pretpostavlja se da mutacije u genu ELANE mogu da utiču i na terapijski odgovor.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuje se da ovo istraživanje značajno unapredi poznavanje genetskih i faktora sredine koji leže u osnovi idiopatskih bronhiektazija kod dece, o čijim molekularnim mehanizmima nastanka i razvoja se relativno malo zna. Studija će doprineti rasvetljavanju uloge koju mutacije u genu CFTR mogu imati u ovoj bolesti, dok uloga mutacija u genu ELANE u bronhiektazijama uopšte nije proučavana i ovo je prva studija koja se time bavi. Pretpostavlja se da će, na osnovu ovog istraživanja, moći da se uoči prediktivni značaj određenih genetskih i epidemioloških parametara za procenu rizika za nastanak idiopatskih bronhiektazija kod dece, njihovo rano otkrivanje i klinički tretman.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije "ZNAČAJ GENETSKIH I FAKTORA SREDINE U NASTANKU IDIOPATSKIH BRONHIJEKTAZIJA KOD DECE" kandidata dr Katarine Milošević značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na problem nastanka idiopatskih bronhiektazija kod dece i genetskih i faktora sredine koji leže u osnovi ove bolesti. Predložena studija će doprineti rasvetljavanju uloge koju mutacije u genu CFTR mogu imati u idiopatskim bronhiektazijama kod dece, a ujedno će predstavljati prvu studiju koja se bavi ulogom mutacija u genu ELANE u ovoj bolesti. Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Katarine Milošević, kao i mentora, prof. dr Branimira Nestorovića i komentora naučnog saradnika dr Aleksandre Nikolić, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Na osnovu analize priloženog materijla, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da kandidatu dr Katarini Milošević odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 20. 2. 2012.godine

1. Prof. dr Predrag Minić

2. Prof. dr Branislava Milenković

3. Naučni savetnik dr Dragica Radojković