

Оцену готове докторске тезе,
доставља.-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На 36 седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржаној 28.01.2016 године одлуком број 18/36 одређена је комисија за оцену готове докторске тезе пк мр сц. Невена Вавића, из Клинике за нефрологију ВМА, под насловом „Значај анализе СУР3А5 А6986G, СУР3А4 А392G и ABCB1 С3435T генских полиморфизама за терапијски мониторинг такролимуса и клинички исход код болесника након трансплантације бубрега“.

После проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад докторанда, комисија у саставу: ВС проф. др Звонко Магић, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду- председник, ВС проф. др Викторија Драгојевић-Симић, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду- ментор, пк проф. др Зоран Шегрт, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду, проф. др Игор Митић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду и пк доц. др Александар Томић, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду, подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Докторски рад мр сц. Невена Вавића написан је на 137 страна текста и подељен је на следећа поглавља: УВОД (29 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), ХИПОТЕЗЕ (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (8 страна), РЕЗУЛТАТИ (38 страна), ДИСКУСИЈА (34 страна), ЗАКЉУЧАК (4 стране) и ЛИТЕРАТУРА (20 страна). Резултати су илустровани са укупно 38 табела и 10 графикана. У раду је цитирано 235 литературних података. Неведена литература је савремена и релевантна, а обухвата најзначајније радове светских и домаћих аутора који се односе на ову тему. По својој структури рад поседује све елементе докторског рада.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У поглављу **УВОД**, кандидат кроз 7 подналова даје сажет приказ историјата и значаја трансплантације у лечењу терминалне бубрежне слабости, као и места и улоге имуносупресивних лекова у трансплантацији бубрега, са посебним освртом на лекове из групе инхибитора калцинеурина и такролимус. Кандидат потом даје детаљни приказ структуре и механизма дејства такролимуса, начин примене и најважније фармакокинетске карактеристике овога лека. Потом следи приказ најважнијих генских полиморфизама који су повезани са фармакокинетиком такролимуса, опис интеракција такролимуса са другим лековима, преглед најважнијих нежељених ефеката такролимуса, као и опис и коментар места и улоге терапијског мониторинга у оптималном дозирању овога лека. Кандидат даје критички осврт на тренутне проблеме у свакодневној клиничкој примени и дозирању такролимуса, као и на најновије могућности за унапређење примене овога лека.

Поента уводног поглавља, према кандидатовом мишљењу, је да и поред дугогодишње и широке примене, и даље постоје тешкоће у оптималном дозирању такролимуса после трансплантације бубрега. Разлог овоме лежи у добро познатој чињеници да је такролимус лек са „критичним дозирањем“, будући да има веома мали распон између терапијски ефикасне и токсичне дозе. Осим тога, клиничку примену лека отежава и варијабилна кинетика и висок потенцијал за интеракције са другим лековима и храном. Савремена примена такролимуса се базира на терапијском мониторингу лека и дозирању лека према жељеним концентрацијама у крви, чиме се, у највећој мери, превазилази интер- и интраиндивидуална варијабилност и разлике у биолошкој расположивости лека. Међутим, уз очигледне предности, дозирање на основу терапијског мониторинга има и одређене мане јер захтева специфичну опрему, обучено особље и материјална средства, а овакво праћење не одражава увек изложеност организма леку у првим данима после трансплантације. Наиме, у свакодневној клиничкој пракси код одређеног броја болесника, и поред рутинског терапијског мониторинга (при чему се лек дозира на основу минималног нивоа у крви пре примене наредне дозе), релативно се тешко постижу препоручене концентрације лека у крви, или ове концентрације непредвидљиво и значајно варирају, што носи ризик од раног акутног одбацивања графта, или, са друге стране, испољавању нежељених ефеката лека што води ка смањивању дозе или прекиду примене овога лека. Кандидат наводи да су са клиничког и прогностичког становишта посебно критични први дани после трансплантације, када се лек дозира емпиријски за све пацијенте исто на основу телесне масе, са непредвидљивим одговором болесника на иницијалну дозу лека. Због свега наведеног постоји реална клиничка потреба да се детаљније испитају фактори који одређују индивидуалну варијабилност концентрација такролимуса у крви и тиме утичу на ефикасност његове примене после трансплантације бубрега. На основу савремених схватања, кандидат сматра да важан корак ка успешнијој примени такролимуса представља сазнање да су промене у елиминацији овога лека у највећој мери одговорне за описане разлике које постоје међу пацијентима. Кандидат наводи да је у већем броју студија последњих година показано да је полиморфизам гена који одређују функционално стање најважнијих

ензима за метаболизам такролимуса- CYP3A5 и CYP3A4 и транспортера П-гликопротеина, фактор који значајно доприноси фармакокинетској варијабилности овога лека и да ове промене могу имати значајне последице за судбину графта. На основу тога, сматра кандидат, постоје реална очекивања да би се, сагледавајући профил генског полиморфизма за поменуте ензиме и транспортер пре трансплантације, могла проценити брзина и обим елиминације такролимуса код одређеног пацијента у раној фази после трансплантације. То би омогућило да се унапред планира почетна индивидуализована доза овога лека, што би примену такролимуса у трансплантацији бубрега учинило ефикаснијом, безбеднијом и једноставнијом. У закључку уводног дела кандидат наводи да је идентификација генског полиморфизма за сада обећавајућа могућност за индивидуализовану и ефикаснију примену такролимуса у првим данима после трансплантације, али да тек даљепроспективне клиничке студијена великом броју трансплантираних пацијената могу да покажу да ли, и у којој мери, одређивање полиморфизма гена за поменуте ензиме и транспортер пре трансплантације може допринети индивидуализацији примене овога лека, а самим тим и његовој већој ефикасности, смањењу нежељених реакција и бољем укупном преживљавању графта.

Због свега поменутог, постављенесу следеће радне **ХИПОТЕЗЕ**:

Полиморфизам гена чија је експресија одговорна за синтезу ензима CYP3A5 и CYP3A4, као и транспортера П-гликопротеина:

1. Доводи до интериндивидуалне фармакокинетске варијабилности такролимуса, значајно утиче на његову концентрацију и на терапијски мониторинг такролимуса кога може значајно унапредити
2. Има утицај на различите клиничке исходе после трансплантације бубрега, као што су: одложена функција графта, учесталост акутног одбацивања и укупно преживљавање графта, ако и нежељене догађаје који су повезани са применом лека,

У циљу њихове провере постављени су следећи **ЦИЉЕВИ** овог истраживања:

1. Испитати учесталост CYP3A5 A6986G, CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T алела и генотипова код болесника са трансплантираним бубрегом који у оквиру имуносупресивне терапије примају такролимус.
2. У истој популацији испитати у којој мери поменути алели и генотипови, као и њихове комбинације, могу бити повезани са:
 - брзином постизања жељене концентрације такролимуса после трансплантације;
 - могућношћу правовременог постизања оптималног односа концентрације и дозе такролимуса прилагођене телесној маси после трансплантације.
3. Испитати утицај испитиваних генских полиморфизама на
 - учесталост акутног одбацивања графта;
 - дугорочну функцију графта;

- учесталост нежељених догађаја који се могу довести у везу са применом такролимуса.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** кандидат је јасно и прецизно представио дизајн и методологију истраживања. Студија је спроведена као опсервациона студија (типа серија случајева) током прве године након трансплантације бубрега. У првом делу, она је била ретроспективна и анализирани су релевантни подаци из амбулантне базе података која се води у облику *Excel* базе у Центру за трансплантацију солидних органа Војномедицинске академије, као и из историја болести у току боравка истих болесника, а које су се односиле на непосредни период после трансплантације бубрега (прве две до три недеље). У другом делу су проспективно праћени пацијенти, а током 2014. године је урађена анализа полиморфизама појединачних нуклеотида CYP3A5 A6986G, CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T, узимањем једног узорка крви за генетска испитивања од свих пацијената који су ушли у испитивање од 2008. године. У току студије анализирани су подаци који се односе на клиничке и биохемијске параметре и параметре терапијског мониторинга такролимуса 3. и 7. дана, као и 1., 3., 6. и 12. месеца после трансплантације бубрега. Критеријуми за укључивање у други део студије били су: пацијенти оба пола старији од 18 година код којих је урађена трансплантација бубрега у Центру за трансплантацију солидних органа Војномедицинске академије у Београду; они код којих је примењиван такролимус од првог дана после трансплантације; редовно вршен терапијски мониторинг такролимуса током прве године после трансплантације и ако су дали писмени пристанак за одређивање генског полиморфизма и код којих је одређен полиморфизам CYP3A5 A6986G, CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T. У овом поглављу кандидат је детаљно описао и имуносупресивне протоколе који су коришћени у испитиваној групи пацијената. Најкраће, код свих пацијената је после урађене трансплантације примењена стандардна трострука имуносупресивна терапија која се иначе рутински примењује у Центру за трансплантацију солидних органа Војномедицинске академије: кортикостероиди (*Methylprednisolon- Lemod Solu[®] Hemofarm; Pronison[®], Galenika*), микофенолат мофетил или микофенолат натријум (*CellCept[®] Roche Laboratories; Myfortic[®], Novartis Pharma*) и такролимус (*Prograf[®], Astellas Pharma Inc*). Код пацијената са већим имунолошким ризиком примењивана је и индукциона тераја са антилимфоцитним поликлонским антителима (*ATG, Anti-Tymocyte globulin[®] - Rabbit, Pasteur Merieux Serums et Vaccins, France* или *ATG-Fresenius S[®], Fresenius Biotech GmbH, Nemačka*). Детаљно су описани и параметри који су се користили у терапијском мониторингу такролимуса: укупна дневна доза лека (збир јутарње и вечерње дозе), минимална концентрација лека у крви измерена 12 сати након претходне дозе (C_{min}) и прерачунати однос концентрације у крви и дозе лека по килограму телесне масе. Концентрације такролимуса у крви мерене су у узорцима пуне крви применом хемилуминесцентног микрочестичног имуноесеја ($CMIA$, енгл. *Chemiluminescent microparticle immunoassay*) (*ARCHITECT i1000SR Abbott Laboratories; Abbott Park, Illinois, USA*) у Институту за медицинска истраживања, Војномедицинске академије. Прво мерење концентрације такролимуса у крви је рађено 3. дана од трансплантације, потом сваког 2. или 3. дана током прве две недеље, а касније при

свакој редовној и ванредној амбулантној контроли. Контролни прегледи су обављани два пута недељно до краја трећег месеца; два пута месечно до краја шестог месеца и једном месечно до краја прве године после трансплантације. Анализа полиморфизама је урађена код 110 пацијената, и то за оне мутације за које је показано да имају најзначајни утцај на функционално стање ензима и транспортерзначајних за елиминацију такролимуса: CYP3A5*1/*3 (CYP3A5 A6986G), CYP3A4*1B (CYP3A4 A392G) и ABCB1 (C3435T). Генотипизација је урађена на апарату 7500 *Real-Time PCR System* (Applied Biosystems, SAD) помоћу есеја за алелску дискриминацију који су базирани на TaqMan® методологији. Периферна крв је узимана у ЕДТА епруветама и замрзавана на -40 °C. Из крви је издвајана ДНК помоћу Pure Link™ Genomic DNA Mini Kit-ом (Invitrogen, USA) према инструкцијама произвођача. Урађена је генотипизација за CYP3A5 на позицији 6986A>G (*3 или *1, rs776746), за CYP3A4 на позицији -392A>G (*1 или *1B, rs2740574), као и ABCB1 на егзону 26 (3435C>T, rs1045642). Генотипизација је урађена у Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије.

У наставку поглавља, кандидат описује клиничке параметре који су праћени код испитиваних пацијената, уз навођење да је на свакој амбулантној контроли, осим анамнезе и физикалног прегледа, вршено и мерење крвног притиска и пулса, као и ултразвучни и колор доплер преглед крвних судова графта. У студији су анализирани фактори који могу да утичу на концентрацију такролимуса у крви: пол и старост пацијента, индекс телесне масе, врста индукционе терапије, дијализни стаж пре трансплантације, непосредна функција графта, као и придужена терапија. Регистровано је време које је било потребно да се пацијент после трансплантације уведе у жељени терапијски опсег лека, као и учесталост одступања концентрације такролимуса у крви изван жељеног терапијског опсега. Кандидат наводи и да је код испитиваних пацијената од тренутка трансплантације па до краја прве године праћења примењиван велики број различитих лекова, али су, углавном, коришћени они за које се верује да значајније не мењају концентрацију такролимуса у крви. Код испитиваних пацијената су регистроване епизоде акутног одбацивања бубрега, време протекло од трансплантације до тренутка појаве акутног одбацивања, као и концентрација такролимуса у крви у тренутку акутног одбацивања. Прецизно су дефинисани елементи за постављање дијагнозе и оцене тежине акутног одбацивања графта, као и патохистолошке потврде епизоде одбацивања. Праћена је и према општеприхваћеним критеријумима акутна нефротоксичности која је узрокована применом такролимуса, одложена функција графта, као и остале нежељене реакције везане за примену овог лека које су се пратиле током студије. Наведени су и лабораторијски параметри који су праћени код испитиваних пацијената, као и биохемијске технике које су коришћене за поједине анализе.

Статистичка анализа урађена уз помоћ статистичког компјутерског програма, PASW Statistics, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенција појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана Chi-square тестом. Све континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности ± стандардне девијације. Значајност разлика ових параметара је проверавана применом Student's t теста за независне или зависне узроке

или *Mann-Whitney* тестом односно *Wilcoxon* тестом, у зависности од нормалности расподеле. Корелациона анализа је урађена уз помоћ *Pearson's* или *Spearman's* коефицијента корелације, а снага корелације је утврђена на основу Кохенових критеријума: јака корелација ($r > 0,5$), средње јака корелација ($r = 0,3-0,49$) и слаба корелација ($r = 0,1-0,29$). За поређење више од 2 групе примењивана је *ANOVA* тест, као и њене непараметарске алтернативе (*Kruskal-Wallis* или *Friedman* тест) у случају да нису испуњени услови за нормалност расподеле података. Такође је урађена анализа сензитивности и специфичности одређених параметара терапијског мониторинга, као и дефинисање граничне вредности (*cut-off* вредност) уз помоћ *ROC* анализе (*Receiver Operating Characteristic Curve*). Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од најмање $p < 0,05$, а резултати су представљени табеларно и графички.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Војномедицинске академије (одобрење 01/31-01-13, студијски протокол 910-1). У истраживању су испоштовани принципи Добре клиничке праксе, Хелсиншке декларације и других етичких докумената битних у процесу истраживања у која су укључени људи.

Најважнији **РЕЗУЛТАТИ** који су добијени из ове студије показују да је највећи број (85,5%) испитиваних пацијената имао CYP3A5*3*3 (GG) изоформу гена за нефункционални CYP3A5 ензим; 92,7% пацијената имало изоформу CYP3A4*1*1 (AA) гена за функционални CYP3A4 ензим, док анализа ABCB1 3435 C>T генског полиморфизма није показала преминацију једне одређене форме П-гликопротеина. Упоредна анализа параметара терапијског мониторинга такролимуса и варијанти генског полиморфизма за CYP3A5 ензим је показала да је дневна доза такролимуса била већа код CYP3A5 експресора у односу на не-експресоре у свим испитиваним временима: 7. дана за 9,8%, 30. дана за 56,2%, после 3 месеца за 103%, после 6 месеци за 126%, а после 12 месеци за 120%. Значајне разлике у концентрацијама такролимуса у крви између експресора и не-експресора за CYP3A5 ензим су регистроване у првих 7 дана од трансплантације, када су не-експресори имали већу концентрацију лека; ова разлика је нађена већ на првом мерењу, 3 дана од трансплантације. Показано је да је прерачунати однос концентрације и дозе такролимуса био значајно већи у свим испитиваним временима код CYP3A5 не-експресора, односно, пацијената са нефункционалном формом CYP3A5 ензима; ова разлика је видљива већ у првих 7 дана после трансплантације. Резултати у овој студији су показали и да, за разлику од полиморфизма CYP3A5 ензима, CYP3A4-392A>G и ABCB1 3435 C>T SNPs нису имали значајан утицај на фармакокинетiku такролимуса. Ипак, нађено је да су код CYP3A4 не-експресора за 14,8% (1. месец) до 45,9% (6. месец) примењене веће (а не очекивано мање) дневне дозе такролимуса у односу на CYP3A4 експресоре, али је ова разлика у примењеној дози значајно мања него она која је добијена код CYP3A5 полиморфизма. Осим тога, концентрације такролимуса су код CYP3A4 не-експресора у свим испитиваним временима биле ниже за 10-15% у односу на CYP3A4 експресоре; ови неочекивани резултати могу да указују на везану неравнотежу CYP3A4*1B алела са експресорском формом гена за CYP3A5 (CYP3A5*1*1). Резултати су показали и да је на првом мерењу (3. дан) само 18,1% пацијената имало концентрације такролимуса у циљним границама; више од половине

CYP3A5 не-експресора је 3. и 7. дана имало концентрацију лека изнад 10 ng/ml (52,9% и 52,7%). Значајан број CYP3A5 експресора је имао концентрацију такролимуса мању од 6 ng/ml током првих 7 дана после трансплантације (3. дана 53,3%, 7. дана 50% пацијената). Из резултата студије се може видети да највећи број испитиваних пацијената није имао субтерапијске концентрације такролимуса у раној фази после трансплантације; међутим, после 6 и 12 месеци, код значајног броја пацијената (44,54% и 47,27%) концентрације лека су биле испод 6 ng/ml, што се према актуелним ставовима сматра недовољним и једним од фактора ризика за одбацивање графта изазваног антителима. У раном периоду после трансплантације, креатинин се брже нормализовао код пацијената који су имали функционални облик CYP3A5 ензима и ниже концентрације такролимуса у крви. Највећи број (91,4%) пацијената са одложеном функцијом графта су имали и нефункционалну форму CYP3A5 ензима; у овој групи је 94,3% пацијената имало и функционалну форму CYP3A4 ензима. Рана акутна нефротоксичност се најчешће јавила у раном периоду после трансплантације, а сви пацијенти са овом компликацијом су имали нефункционалну форму CYP3A5 ензима и функционалну форму CYP3A4 ензима. Функција графта после 12 месеци није била лошија код пацијената који су имали веће концентрације такролимуса у крви и који су имали нефункционалне форме CYP3A5 и CYP3A4 ензима. Резултатису показали и да је већина (88,8%) пацијената код којих је трајно прекинута примена такролимуса имала нефункционалан CYP3A5 ензим, док је код свих CYP3A4 ензим био функционалан. У студији није нађена значајна разлика у учесталости акутног одбацивања у односу за испитиване полиморфизме; код највећег броја пацијената концентрација такролимуса није се могла довести у везу са акутним одбацивањем. Сви пацијенти код којих је регистрована цитомегаловирусна инфекција су имали нефункционалну форму CYP3A5 ензима, функционалну форму CYP3A4 ензима и веће концентрације такролимуса у крви у раном периоду после трансплантације. Већина (77,7%) оних код којих је регистрована новонастала шећерна болест после трансплантације је имала нефункционалну форму CYP3A5 ензима, функционалну форму CYP3A4 ензима и високу концентрацију такролимуса у крви.

3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу **ДИСКУСИЈА** докторанд коректно, садржајно и критички сагледава добијене резултате у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе која се бави проблематиком оптималног дозирања такролимуса и улогом генског полиморфизма ензима који су од значаја за фармакокинетику овога лека. Начин на који је дискусија написана указује да кандидат у потпуности влада материјом из области којој припада тема докторског рада. На основу великог броја цитираних радова и личног искуства, кандидат, између осталог, коментарише тренутно стање и проблеме у трансплантацији бубрега и примени такролимуса, као и мере за оптимизацију примене овога лека после трансплантације. Кандидат упоређује добијене резултате који се односе на полиморфизам гена за ензиме и транспортер П-гликопротеина код испитиваних пацијената са резултатима других савремених студија и налази да оне на веома сличан начин описују распрострањеност ових полиморфизама

код трансплантираних пацијената, као што су слични и ефекти које описани полиморфизми имају на фармакокинетику, нежељена дејства и ефикасност такролимуса.

На основу добијених резултата кандидат издваја следеће закључке:

- највећи број испитиваних пацијената има нефункционалну форму CYP3A5 ензима и функционалну форму CYP3A4 ензима, док код П-гликопротеина није било преминације једног одређеног генотипа.
- пацијентима који имају функционалан CYP3A5 ензим је потребна статистички значајно већа доза такролимуса за постизање исте концентрације лека у крви у току прве године након трансплантације бубрега.
- функционално стање CYP3A5 ензима значајно утиче на концентрације такролимуса у раном периоду после трансплантације.
- пацијенти који имају нефункционалан ензим CYP3A5 имају значајно већи однос концентрације и дозе такролимуса; ова разлика се уочава врло рано после трансплантације и може бити добар сурогат маркер функционалног стања CYP3A5 ензима.
- одређивање полиморфизма CYP3A5 A6986G и функционалног стања CYP3A5 ензима може значајно унапредити терапијски мониторинг такролимуса.
- није нађена повезаност акутног одбацивања графта са полиморфизмима испитиваних ензима.
- већина испитиваних пацијената су спори метаболизери такролимуса код којих се не може искључити настанак акутне нефротоксичности, одложене функције графта, потреба прекида терапије такролимусом, новонастале шећерне болести и осталих нежељених ефеката при примени уобичајених доза лека.
- резултати студије показују да полиморфизам CYP3A5 A6986G и функционално стање CYP3A5 ензима имају значајан утицај на фармакокинетику такролимуса. Појединачан утицај полиморфизма CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T и функционалног стања CYP3A4 ензима и П-гликопротеина је занемарљив.

Посебан допринос рада представљају препоруке кандидата које су проистекле из добијених резултата, а које се могу сумирати на следећи начин:

- при примени уобичајених почетних доза такролимуса у раном периоду после трансплантације се могу очекивати концентрације лека које су веће од циљних будући да већина пацијената има нефункционалану форму CYP3A5 ензима;
- одређивање полиморфизма CYP3A5 A6986G и функционалног стања CYP3A5 ензима пре трансплантације бубрега би могло допринети ефикаснијој и безбеднијој примени такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом.
- висока концентрација такролимуса у крви и висок однос концентрације и дозе лека током првих 7 дана после трансплантације могу послужити као индиректан показатељ присуства нефункционалне форме CYP3A5 ензима код пацијената са трансплантираним бубрегом.

4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ТЕЗЕ:

- Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic L, Mikov M. The influence of comedication on tacrolimus blood concentration in patients subjected to kidney transplantation: a retrospective study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014 Dec;39(4):243-53. (M23 IF 1,563)
- Vavić N, Rančić N, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Cimeša J, Obrenčević K, Radojević M, Mikov M, Dragojević-Simić V. The distribution of genetic polymorphism of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit pregl.* 2016; Online First February. (M23 IF 0,292)

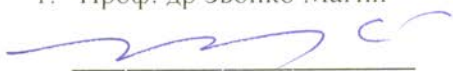
5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска теза пук. мр сц. Невен Вавића под насловом „Значај анализе CYP3A5 A6986G, CYP3A4 A392G и ABCB1 C3435T генских полиморфизама за терапијски мониторинг такролимуса и клинички исход код болесника након трансплантације бубрега“ представља оригинални научни рад из области трансплантације клиничке фармакологије. Истраживање је спроведено у складу са свим принципима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Добијени резултати могу допринети оптимизацији и индивидуализацији примене такролимуса после трансплантације бубрега, а тиме и успеху трансплантације бубрега у нашој земљи. На основу изнетог чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза пук. мр сц. Невена Вавића испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева, и као таква представља значајан допринос проучавању дате проблематике. С обзиром да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану тезе, комисија са великим задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући њену јавну одбрану.

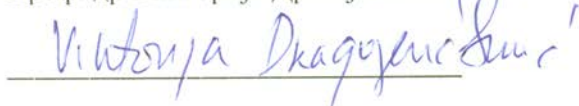
У Београду, 7.02.2016. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Звонко Магић



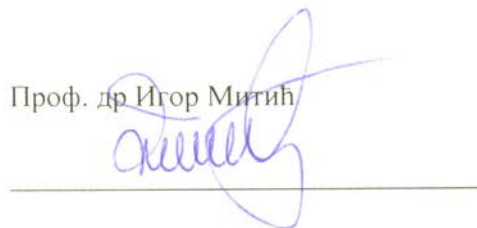
2. Проф. др Викторија Драгојевић-Симић



3. Проф. др Зоран Шегрт



4. Проф. др Игор Митић



5. Доц.др Александар Томић

