

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Студентски трг 12-16, 11000 Београд, Србија

Наставно-научном већу Хемијског факултета у Београду

ПРЕДМЕТ: Образложење предлога теме докторске дисертације

Молим Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Хемијског факултета да одобри пријаву теме докторске дисертације под насловом:

„ LC-MS метаболомичко и липидомичко испитивање биомаркера у серуму оболелих од шизофреније”

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Органска хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања предложене докторске дисертације је метаболомичко и липидомичко испитивање серума оболелих од шизофреније, у складу са одобрењем Етичког одбора Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин, Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Института за ментално здравље и Института за трансфузију крви Србије. Током истраживања идентификоваће се метаболити као потенцијални биомаркери овог поремећаја. Такође ће се оптимизовати и развити спектрометријске методе које би могле бити примењиване у клиничкој пракси за дијагностику и праћење дејства медицинске терапије код ових обољења.

3. Основне хипотезе

Шизофренија је широко распрострањено психичко обољење, које доводе до значајних функционалних оштећења, инвалидитета и преране смрти. Светска здравствена организација процењује да широм света има 20 милиона оболелих од шизофреније.¹ Тешко је проценити глобалне трошкове узроковане овим обољењем услед различитих комплексних утицаја која она имаја на друштво и економију. Процене само за Сједињене Америчке Државе за 2019. износе 343.2 билиона долара.²

Тачни узроци шизофреније још увек нису познати. Студије су показале да ово обољење може бити последица комбинације генетских и психолошких фактора, као и утицаја окружења оболелих. Дијагностика овог поремећаја, заснована на клиничкој феноменологији, ограничена је на процену психијатра након стандардног разговора са пацијентом или његовим старатељом, временски је захтевна и може бити отежана услед заједничких симптома са другим поремећајима. Поред потребе за бољим разумевањем појаве болести, за поузданијом дијагностиком заснованом

на биомаркерима у крви или урину оболелих, савремена медицина такође има потребу за персонализованим приступом пацијентима који подразумева оптимизован медицински третман и поуздано праћење деловања терапије.^{3,4}

Литературни подаци указали су на могућност примене спектроскопских и спектрометријских метода за идентификацију метаболита у урину и крви пацијента, који би могли бити потенцијални биомаркери психичких поремећаја.^{5,6,7,8,9,10,11,12,13} Међутим, како би се успоставио универзални сет биомаркера обољења, који би могао имати примену у дијагностици и праћењу дејстава терапије код пацијентата, неопходно је испитивање узорака пацијената са различитим географским и етничким пореклом, применом одговарајуће систематичне методологије. До сада нема објављених података о потенцијалним LC-MS липидомичким и метаболомичким биомаркерима оболелих од шизофреније са нашим (европским) географским пореклом.

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Циљ истраживања предложене докторске дисертације је идентификација биомаркера (метаболита) у серуму пацијента оболелих од шизофреније применом спектрометријских метода и хеометријске анализе. Припрема узорака крви пацијената, инструментални параметри и хроматографски услови за LC-MS анализу биће оптимизовани тако да развијене методе могу имати примену у клиничкој пракси. Анализа узорака крви оболелих од шизофреније и здравих особа (контролна група), применом развијених метода, ће омогућити идентификацију биомаркера погодних за дијагнозу болести, као и за тачније и поузданије разликовање овог обољења од осталих менталних обољења.

5. Методе истраживања

Узоровање крви ће бити у складу са одобрењем Етичког одбора Етичких одбора Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин, Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Института за ментално здравље и Института за трансфузију крви Србије. Пацијенти или њихови старатељи ће се писмено сагласити са донирањем узорака крви за ово истраживање. Идентитет даваоца крви ће остати непознат, али ће за потребе истраживања бити обезбеђени мета подаци о даваоцима: пол, године старости, медицинска терапија, историја болести, BMI, нутритивне навике, информације о етничкој и социјалној припадности.

Узорковање крви (до 30 мл по испитанику) пацијента ће вршити медицинско особље Специјалне болнице за психијатријске болести Ковин и Института за ментално здравље, а здравих индивидуа (контролна група) медицинско особље Института за трансфузију крви Србије, у складу са ISO/IEC 17025 стандардом. Планирано је прикупљање до 200 узорака крви оболелих и до 200 контролних узорака.

Серуми из узорака крви ће се издвајати на Хемијском факултету, чувати на -80 °C и непосредно пре инструменталне анализе ће бити припремани у трипликату. Метаболомичка и липидомичка испитивања серума изводиће се применом (LC-MS) метода са циљем утврђивања серумских биомаркера (аминокиселина, шећера и липида) шизофреније. Приликом статистичких хеометријских анализа у овом истраживању биће примењиване PCA, PLS-DA и OPLS-DA технике.

6. Литература

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Kadakia et al. (2022) The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. *J Clin Psychiatry*.
3. Alda et al. (2017) Personalized management of bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 669, 3-9.
4. Bzdok et al. (2018) Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3, 233-230.
5. Tasic et al. (2017) Metabolomics and lipidomics analyses by ¹H nuclear magnetic resonance of schizophrenia patient serum reveal potential peripheral biomarkers for diagnosis. *Schizophrenia Research*, 185, 182-189.
6. Wang et al. (2021) An integrated pathological research for precise diagnosis of schizophrenia combining LC-MS/¹H NMR metabolomics and transcriptomics. *Clin. Chim. Acta.*, 84-95.
7. Liu et al. (2020) Metabolomics strategy assisted by transcriptomics analysis to identify biomarkers associated with schizophrenia. *Anal. Chim. Acta.*, 18-29.
8. Quintero et al. (2019) Metabolomic Biomarkers in Mental Disorders: Bipolar Disorder and Schizophrenia, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1118.
9. Tasic et al (2019) Peripheral biomarkers allow differential diagnosis between schizophrenia and bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 119, 67–75.
10. Pedrini et al (2019) Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 93, 182–188.
11. Jadranin et al. (2023) Untargeted Lipidomics Study of Bipolar Disorder Patients in Serbia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 16025.
12. Simić et al. (2022) Metabolomics in Serum Fingerprinting of Schizophrenia Patients in a Serbian Cohort. *Metabolites*, 12(8).
13. Simić et al (2023) Metabolomic Profiling of Bipolar Disorder by ¹H-NMR in Serbian Patients. *Metabolites*, 13, 607.