

Odbor za primijenjenu genomiku
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

Primjena genomike u Hrvatskoj, upitnik

(Molimo da odgovore napišete običnim tiskom u nastavku upita, izostavite pitanja koja se ne odnose na Vaše djelovanje, te da odgovor pošaljete zaključno do utorka, 02. travnja 2013.)

1. Ime i prezime, akademski naslov, funkcija, ustanova, adresa, e-mail adresa

Nada Božina, prof.dr.sc., dr.med.
Pročelnica kliničke jedinice za farmakogenomiku i individualizaciju terapije
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
nbozina@kbc-zagreb.hr
Izvanredni naslovni profesor
Katedra za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2. Uža znanstvena problematika kojom se bavite (10 rečenica)

Područje mog znanstvenog interesa je farmakogenetika/farmakogenomika, identifikacija prediktivnih biljega učinkovitosti / nuspojava farmakoterapije, s ciljem prijenosa spoznaja iz laboratorija do kreveta bolesnika. U mom istraživačkom radu glavni interes do sada je bio:

1. Proučavanje učestalosti polimorfizama metaboličkih enzima citokroma P450(CYP) u hrvatskoj populaciji
2. Uloga farmakogenetičkih varijacija u terapiji i nuspojavama depresije
3. Uloga farmakogenetičkih varijacija u terapiji i nuspojavama shizofrenije
4. Farmakogenetika antikoagulanata
5. Farmakogenetika antiepileptika-uloga transportnih proteina ABC
6. Farmakogenetika i primjena lijekova u transplantiranih bolesnika
7. Polimorfizam TPMT, ITPA, XO i primjena tiopurinskih lijekova u upalnim bolestima crijeva
8. Farmakogenetika i interakcije lijekova

3. Navedite 10 vaših najznačajnijih radova

1. Supe S, **Božina N**, Matijević V, Bazina A, Mišmaš A, Ljevak J, Alvir D, Habek M, Poljaković Z. Prevalence of genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 - implications for warfarin management and outcome in Croatian patients with acute stroke. J Neurol Sci 2014;343(1-2):30-5.
2. Zivkovic M, Mihaljevic-Peles A, **Bozina N**, Sagud M, Nikolac-Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Muck-Seler D. The association study of polymorphisms in *DAT*, *DRD2* and *COMT* genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. J Clin Psychopharmacol 2013;33(5):593-9.
3. Kao AC, Rojnic Kuzman M, Tiwari AK, Zivkovic MV, Chowdhury NI, Medved V, Kekin I, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Bozina T, **Bozina N**, Kennedy JL, Sertic J, Müller DJ.

- Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances. *J Psychiatr Res* 2014;54:36-42.
4. Brinar M, Cukovic-Cavka S, **Božina N**, Ravic KG, Markos P, Ladic A, Cota M, Krznaric Z, Vucelic B. MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients. *BMC Gastroenterol*. 2013 Mar27;13:57.
 5. Lovrić M, **Božina N**, Hajnšek S, Kuzman MR, Sporiš D, Lalić Z, Božina T, Granić P. Association Between Lamotrigine Concentrations and ABCB1 Polymorphisms in Patients With Epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):518-25.
 6. **Božina N**, Jovanović N, Podlesek A, Rojnić Kuzman M, Kudumija Slijepčević M, Roguljić A, Dimitrović A, Božina T, Lovrić J, Ljubić H, Medved V. Suicide ideators and attempters with schizophrenia--the role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR Intron 2 variants. *J Psychiatr Res* 2012;46(6):767-73.
 7. Jovanović N, **Božina N**, Lovrić M, Medved V, Jakovljević M, Peleš AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(11):1109-17.
 8. Kuzman MR, Medved V, **Božina N**, Grubišić J, Jovanović N, Sertić J. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(1):35-44.
 9. **Božina N**, Peleš AM, Sagud M, Bilusić H, Jakovljević M. Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):190-7.
 10. **Božina N**, Kuzman MR, Medved V, Jovanović N, Sertić J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 2008;42(2):89-97.

4. Znanstveno-istraživački projekti koje ste vodili ili u njima surađivali.

1. „Priprava i svojstva resveratrola“ (MZOS) 1996, voditelj projekta prof.dr.sc. Franjo Plavšić
2. „Molekularna osnova aterogeneze“. MZOS (br.108247), voditelj projekta prof.dr.sc. Ana Stavljenić Rukavina (2002.-2006.)

5. Znanstveno-istraživački projekt koji vodite ili u njemu surađujete.

2013.g. Voditelj projekta pod nazivom „Farmakogenomika i farmakovigilancija - sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije“, zajedno s dr.sc. Violom Macolić Šarinić. Projekt zajednički provode Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Suradnik:

1. „Farmakogenomsko ispitivanje u djece s idiopatskim nefrotskim sindromom“, voditelj prof.dr.sc. Danko Milošević, potpora Sveučilišta u Zagrebu, 2013.
2. „Funkcijska genomika i proteomika rizičnih čimbenika ateroskleroze“ – voditelj prof.dr.sc. Jadranka Sertić, odobren od MZOS, 2006.g. Projekt je dio Programa „Ateroskleroza - od epidemiologije i genetike do terapije“, voditelj akademik Željko Reiner.
3. „Farmakogenetska varijabilnost u psihijatrijskih bolesnika“ voditelj prof.dr.sc. Alma-Mihaljević Peleš, odobren od MZOS 2007.g.
4. „Upalne bolesti crijeva“, voditelj prof.dr.sc. Boris Vucelić, odobren od MZOS 2007.g.

6. Međunarodna suradnja.

Projekt: „*Molecular Basis of Neuropsychiatric Disorders*“

Podprojekt „*Molecular Mechanisms of Posttraumatic Stress Disorder*“

Financira: Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD), Stability Pact for South Eastern Europe.

Projekt: „*Pharmacogenomics of statins*“, EU projekt pod vodstvom *The Wolfson Centre for Personalised Medicine, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool.*

7. Najvažnija oprema Vašeg laboratorija

Uređaji za:

- Izdvajanje nukleinskih kiselina
- PCR i RT-PCR
- Kapilarna elektroforeza
- Sekvenciranje (*zastarjela oprema*)

9. Oprema koju bi valjalo nabaviti

- na razini Vašeg laboratorija

- na razini Vaše ustanova

Uređaje za PCR i kapilanu elektroforezu

- centralno na razini države time da bude na raspolaganje uz razumne uvjete.

Uređaj za automatizirano sekvenciranje za veliki broj uzoraka

10. Vaše mišljenje o izobrazbi iz genomike u Vašem području, sadašnje stanje i kako unaprijediti:

- *dodiplomska*

a) Održavam nekoliko sati nastave na temu Farmakogenomika na 3. g. studija u okviru predmeta Farmakologija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

b) uvela sam izborni predmet na 4.g . studija na Medicinskom fakultetu:“ Farmakogenomika i individualizacija terapije“

- poslijediplomska doktorska

Vodim granski predmet „Farmakogenomika“

- poslijediplomska specijalistička

Sudjelujem u nekoliko predmeta s temom iz farmakogenomike

Glavni nedostatak u izobrazbi je manjkava izobrazma novih mladih kadrova koji se trebaju specijalizirati i nastaviti rad, kako stručni tako i znanstveni u području iz farmakogenomike.

11. Sažeto prikažite primjenu genomike u Vašem području u nas i usporedite sa svijetom.

Držim da sam uz iznimne osobne napore uspjela uvesti i zaživjeti farmakogenomiku u kliničkoj praksi, na način da možemo pratiti svjetske trendove. Međutim za održivost ove discipline u budućnosti NEOPHODNI su kako veća materijana sredstva tako i razvijanje ljudskog potencijala, tj. osposobljavanje određenog broja mlađih ljudi različitih profila (liječnika, biokemičara, molekularnih biologa).

12. Da li su u nas zadovoljavajući etički i pravni vidovi primjene genomike? Sažeto prikažite u Vašem području i navedite prijedloge.

Ne postoji jednoznačna etička i pravna regulativa u ovom području s obzirom na ordiniranje pretraga, slanje nalaza (pacijentu ili liječniku), potpisivanje informiranog pristanaka za svaku DNA pretragu što uključuje i čuvanje DNA i registre pacijenata. Navedeno treba zakonski riješiti.

13. Da li je u nas dovoljno razvijena informatička potpora primjeni genomike? Što predlažete?

Informatička potpora nije dovoljno razvijena. Nužno je razvijati bioinformatiku i osposobiti takav kadar. Također treba uspostaviti registar pacijenata, ali i istraživanja, te uključivanja u Europske mreže.

14. Da li su Vam dostupne sve genomičke baze podataka, ako nisu što predlažete da se poduzme.

15.

Nisu nam dostupne mnoge genomičke baze podataka, na čemu bi trebalo ustrajati.

15. Kako unaprijediti suradnju u genomici u nas (primjerice ustroj genomičke informacijske mreže)?

Držim da je zbog ljudskih i materijalnih potencijala nužno objedinjavanje molekularne dijagnostike u Hrvatskoj. Za rijetke bolesti bi se molekularna dijagnostika trebala provoditi samo na jednom mjestu, a za ostale potrebe, racionalizirati tj. objedinjavati gdje god se to može provesti. U doba brze pošte i elektroničkog slanja nalaza za to više ne postoje objektivne prepreke. I na razini istraživačkih projekata objedinjavanje glavnih resursa i potencijala također predstavlja put bržem napretku u ovom području i uključivanju u europske projekte.