

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 28. 12. 2023			
Орг. јед.			Број и вредност
05	15 238		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 20.11.2023. године у Крагујевцу, одлуком бр. IV-03-872/19 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“ кандидата Сање Матић, у следећем саставу

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Данијела Тодоровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник;
2. **ВНС др Сузана Поповић**, виши научни сарадник Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
3. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Сање Матић и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Сање Матић под називом „Утицај полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“, урађена је под коменторством проф. др Дејана Баскића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска микробиологија и проф. др Наташе Ђорђевић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио карактеристике SARS-CoV-2 вируса, фокусирајући се на његову класификацију, порекло и структуру вирусне честице, уз посебан осврт на структуру S гликопротеина и његову функционалност у контексту вирусне инфекције. Детаљно је објашњена структура генома SARS-CoV-2 вируса, као и репликациони циклус. Овај детаљан опис вируса служио је као увод у обрађивање различитих аспеката COVID-19 болести, укључујући имунопатогенезу и кључне имунолошке процесе, клиничке манифестације и ток болести, као и идентификацију фактора ризика који утичу на тежину клиничке слике и смртни исход COVID-19. Такође, детаљно је описана физиолошка функција ACE2 рецептора и његова улога у SARS-CoV-2 инфекцији, као и значај интерферона типа III у овој инфекцији. Истакнут је значај хуманих генетичких полиморфизама у инфективним болестима и COVID-19. Посебан акценат стављен је на полиморфизме *ACE2* гена, као и *IFNL3* и *IFNL4* гена, и њихов потенцијални утицај на тежину и исход COVID-19 болести.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Докторска дисертација била је усмерена ка испитивању повезаности присуства полиморфизама од интереса у *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* генима и развоја тежих клиничких облика и исхода COVID-19. Додатни циљ је био проучити могућу повезаност између присуства одређених полиморфизама и нивоа одговарајућих протеина у крви, као што су солубилни ACE2, интерферон IFN- $\lambda$ 3 и IFN- $\lambda$ 4, у контексту тежине клиничких симптома и исхода обољевања од COVID-19. Још један од акцесорних циљева је било утврдити учесталост полиморфизама од интереса у популацији пацијената са COVID-19.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је изведено у виду проспективне опсервационе клиничке студије типа случај/контрола, у којој је учествовало 178 пацијената заражених SARS-CoV-2 вирусом. Студијска популација обухватила је пацијенте оба пола оболеле од COVID-19, при чему су случајеви били они са тешком формом болести и пацијенти са

смртним исходом, док су контроле били пацијенти са лакшим облицима клиничке слике и пацијенти отпуштени из болнице као опорављени. Класификација тежине болести била је заснована на критеријумима Светске здравствене организације. Сви испитаници су били упознати са студијским процедурама усменим и писаним путем, а након потписивања формулара за Информисани пристанак и процене подобности били укључени у студију. Подобност пацијената процењивана је на основу критеријума за укључивање и неукључивање: за учешће у студији пацијент требало је да задовољи све укључујуће критеријуме и ниједан критеријум за неукључивање. Критеријуми за укључивање: старост 18 или више година; сагласност за учешће у студији и потписан формулар Информисаног пристанка; и SARS-CoV-2 инфекција потврђена у референтној лабораторији RT-PCR методом (енгл. *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), којом се детектује присуство вируса у назофарингеалном брису. Критеријуми за неукључивање: узраст испод 18 година, трудноћа и дојење. Током истраживања испитаници су искључивани из студије уколико: сами одлуче да се повуку из студије; буду отпуштени са болничког лечења пре истека 24 часа након хоспитализације; или дође до смртог исхода пре истека 24 часа након хоспитализације. Испитаници су били укључивани у студију из укупне популације пацијената оболелих од COVID-19 који су се лечили на Инфективној клиници, Клиници за пулмологију и Корона центру Универзитетског клиничког центра Крагујевац (УКЦКГ). Укључивање у студију било је сукцесивно, према критеријумима за укључивање, од првог дана студије до дана када ће бити достигнут укупан број испитаника, сходно прорачуну величине студијског узорка. Испитаници су били укључивани у студију на дан пријема у УКЦКГ, уколико су задовољавали све критеријуме за укључивање и ниједан за неукључивање. По обезбеђеном пристанку, прикупљали су се демографски, анамнестички и клинички подаци, а потом је од испитаника узиман узорак крви за даљу анализу. Студијске процедуре на дан хоспитализације подразумевале су прикупљање узорака крви за одређивање параметара крвне слике, фенотипа различитих популација мононуклеарних леукоцита, серумских маркера инфламације и других биохемијских параметара, серумских концентрација солубилног ACE2 и интерферона IFN $\lambda$ 3 и IFN $\lambda$ 4, и генотипизацију ACE2, IFNL3 и IFNL4. Генотипизација ACE2, IFNL3 и IFNL4 спроведена је *Real Time PCR* методом из ДНК добијене из узорка пуне крви испитаника, док се серумска концентрација солубилног ACE2 и интерферона IFN $\lambda$ 3 и IFN $\lambda$ 4 одређивала комерцијалним ELISA (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) тестовима из узорака крви испитаника, према упутствима произвођача. Подаци о полу, старости, присуству коморбидитета и примени лекова прикупљали су се из историја болести пацијената. Параметри крвне слике са диференцијалном леукоцитарном формулом одређивани су стандардном методом на хематолошким анализаторима. Фенотип мононуклеарних леукоцита у периферној крви одређиван је методом проточне цитометрије коришћењем FC500 Benchtop Cytometer (Beckman Coulter) и анти-хуманих антитела (CD3, CD4, CD8, CD11c, CD14, CD19, CD15, CD56, CD57, CD83, CD38, CD123, HLA-DR). Инфламаторни биомаркери и други биохемијски параметри у серуму (Ц-реактивни протеин, прокалцитонин, Д-димер, лактат

дехидрогеназа, албумин, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин и уреа) одређивани стандардним биохемијским тестовима на биохемијским анализаторима. Тежина клиничке слике процењиваће се на основу података из историја болести пацијената према критеријумима СЗО. Исход болести утврђиваће се по завршетку хоспитализације. У спровођењу студије поштовани су принципи Хелсиншке декларације о заштити права субјектата истраживања, усвојене од стране Светске медицинске асоцијације и Добре клиничке праксе, усвојене на Међународној конференцији о хармонизацији, као и законски прописи Републике Србије. Студијске активности су подразумевале етичка и безбедносна питања, као што су директан контакт са пацијентима; приступ и обрада личних података и медицинске документације пацијената; извођење, обрада и коришћење лабораторијских резултата, укључујући генетичке податке, те је њихово спровођење одобрено одлуком надлежног Етичког одбора УКЦКГ (Одлука бр. 01/20-405 од 03.04.2020.).

**Резултати** ове докторске дисертације су детаљно и јасно приказани помоћу 74 графикона и 25 табела уз пропратни текст. Систематично су организовани у шест целина. У првој целини, представљене су основне демографске, клиничке и лабораторијске карактеристике испитаника у целој кохорти, према тежини клиничке слике и исходу SARS-CoV-2 инфекције. Друга целина се бави анализом полиморфизама *ACE2* гена, који кодира кључни протеин за улазак вируса SARS-CoV-2 у ћелије домаћина. Анализирана је учесталост алела, генотипова, генотипских група, хаплотипова и диплотипова испитиваних полиморфизама, као и њихова повезаност са тежином клиничке слике и исходом SARS-CoV-2 инфекције, понаособ међу женама и мушкарцима. Такође, креиран је мултиваријабилни модел који осликава утицај испитиваних полиморфизама *ACE2* гена у комбинацији са демографско-клиничким параметрима на развој тежег облика COVID-19 и смртог исхода. У трећем делу обрађена је анализа концентрације sACE2, ензима који је продукт обраде ACE2 протеина, у серуму пацијената у COVID-19 кохорти. Разлике у нивоу sACE2 анализирани су у светлу испитиваних полиморфизама *ACE2* гена, тежине клиничке слике и исхода COVID-19 у целој кохорти и стратификовано према полу. У четвртој целини представљена је анализа полиморфизама *IFNL3* и *IFNL4* гена, чији су производи примарни актери у имунском одговору домаћина у току респираторних инфекција. Утврђена је учесталост алела, генотипова, генотипских група, хаплотипова и диплотипова испитиваних полиморфизама. Такође, анализирана је предиктивна вредност полиморфизама на прогресију тежине COVID-19, развој пнеумоније, са посебним освртом на развој пнеумоније код жена, и смртни исход, понаособ и у комбинацији са демографским и клиничким параметрима. Пети део обухвата анализу концентрације IFN- $\lambda$ 3 и IFN- $\lambda$ 4, првих интерферона који се продукују током вирусних респираторних инфекција, у серуму пацијената са COVID-19. Концентрација ових протеина анализирана је у односу на полиморфизме *IFNL3* и *IFNL4* гена, тежину клиничке слике, присуство пнеумоније и исход болести. Шести део представља свеобухватне моделе предикције тежине клиничке слике и исхода SARS-CoV-2 инфекције у који су укључени сви претходно статистички значајни генетички полиморфизми, серумски нивои sACE2 и IFN- $\lambda$ 3, лабораторијски и клинички

параметри. Резултати фенотипизације мононуклеатних леукоцита представљени су у одељку „Прилог 1“.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани резултати истраживања уз поређење са релевантним постојећим литературним подацима, уз посебан осврт на потенцијалне механизме који леже у основи главних резултата. Истакнуте су методолошке лимитације истраживања које потенцијално могу утицати на интерпретацију резултата истраживања.

**Закључци** проистекли из ове докторске дисертације су сажето и систематично дефинисани и својим оквиром се базирају на постављеним циљевима истраживања.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

У XX веку, предпостављало се да генетички фактори домаћина утичу на склоност ка инфекцијама. Први доказ било је откриће 1954. године да носиоци алела за анемију српастих ћелија имају мањи ризик од маларије. Касније, 1988. године је откривено да усвојена деца имају већи ризик од умирања од инфективних болести, ако је један биолошки родитељ преминуо од инфективне болести у младом животном добу. Од тада, бројна истраживања су идентификовала генетичке детерминанте домаћина које утичу на подложност инфекцијама. Уз примену различитих метода, ова истраживања открила су да генетички полиморфизми значајно утичу на осетљивост домаћина на патогене и исход инфективних болести.

Током COVID-19 пандемије, иако су старост и коморбидитети били фактори ризика, необични су били случајеви тешких болести код младих особа без предходних здравствених проблема. Почетна истраживања на близанцима показала су да је око 30% варијабилности у тежини болести COVID-19 приписано генетичкој позадини. Због тога, генетика домаћина је постала предмет истраживања за објашњење ових разлика. Истраживања GWAS (енгл. *genome-wide association study*) и WES (енгл. *whole-exome sequencing*) методологије идентификовала су неколико генетичких полиморфизама повезаних са осетљивошћу на COVID-19. Ови полиморфизми укључују гене који утичу на улазак вируса у ћелије, имунски одговор и инфламацију, као што су *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4*.

*ACE2* је рецептор за који се везује S гликопротеин SARS-CoV-2 вируса чиме се покреће каскада догађаја који отварају пут вирусу ка цитоплазми ћелије домаћина. *ACE2* локус је високо полиморфан са више од 18000 идентификованих варијанти у бази података Националног центра за биотехнолошке информације. Функционалност је дефинисана за неколицину ових полиморфизама, а потенцијални ефекти полиморфизама *ACE2* гена укључују промене у сплајсовању, места за везивање фактора транскрипције и/или *ACE2* пост-транскрипциону регулацију. Оваква хетерогеност *ACE2* гена неизбежно доводи до питања у којој мери генетичке варијације утичу на везивање SARS-CoV-2, тежину и исход COVID-19.

Интерферони тип III су једни од главних медијатора имунског одговора на вирусне инфекције. Слизokoже респираторног и дигестивног тракта су главни продуктори, али и мете дејства IFN- $\lambda$ , што се огледа и у антивирусној активности код инфекција вирусима који имају висок тропизам за ове епителне ћелије. IFN тип III су главни координатори имунског одговора на нивоу респираторног тракта који се луче у првим сатима инфекције, чак пре IFN тип I, како би ограничили инфекцију у горњим партијама респираторног тракта уз сузбијање претераног инфламаторног одговора у доњим партијама. Гени *IFNL3* и *IFNL4* лоцирани су на краћем краку хромозома 19 и оба садрже по пет егзона. Оба локуса су веома полиморфна, а неки од откривених SNP-ова значајно утичу на улогу *IFNL3/IFNL4* гена и мењају њихову способност да контролишу имунски одговор. Сходно томе, ови полиморфизми се повезују са током и исходом неких инфективних болести, укључујући и SARS-CoV-2 инфекцију.

Сложена међуигра између вируса и имуног система домаћина наглашава важност разумевања улоге генетичке варијабилности у експресији и функцији *ACE2* гена, као прве капије за улазак вируса. Поред тога, имајући у виду важност генетичког контролисања продукције и активности IFN- $\lambda$ , улогу IFN- $\lambda$  у вирусним инфекцијама, као и недостатак знања о факторима који предвиђају неповољан исход COVID-19, ово истраживање је имало за циљ да утврди да ли присуство најчешћих функционалних генетичких полиморфизма два најважнија IFN- $\lambda$ , тј. IFN- $\lambda$ 3 и IFN- $\lambda$ 4, као и *ACE2* гена на неки начин утиче на вероватноћу да пацијенти заражени SARS-CoV-2 развију тежи облик болести или да инфекција доведе до леталног исхода. У овој дисертацији је по први пут истраживан утицај полиморфизма на *IFNL3/4* локусу на развој пнеумоније код пацијената заражених SARS-CoV-2 вирусом. Значајно, ово истраживање је потврдило да присуство полиморфизма на *IFNL4* локусу, који утиче на продукцију IFN- $\lambda$ 4, има протективни утицај на развој пнеумоније, при чему је овај утицај специфичан само за женски пол. Такође, први пут је доказано да овај полиморфизам смањује ризик за летални исход. Уз то, резултати по први пут доказују да rs2106809 полиморфизам *ACE2* гена има амбивалентни утицај на тежину клиничке слике, као и протективни ефекат од смртног исхода, али само у случају жена.

Потреба за анализом учесталости генетичких полиморфизма у различитим популацијама произлази из чињенице да постоји значајна варијабилност у њиховој заступљености међу различитим етничким групама, географским регијама и популацијама. С тога ова дисертација доприноси новим информацијама о учесталости испитиваних полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена у српској популацији.

У овој дисертацији је утврђивана и повезаност између присуства одређених полиморфизма и нивоа одговарајућих протеина у крви, као што су солубилни *ACE2*, интерферон IFN- $\lambda$ 3 и IFN- $\lambda$ 4, у контексту тежине клиничких симптома и исхода обољевања од COVID-19. Ови резултати представљају допуну и потврду постојећих сазнања у овом домену.

### 2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KobSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „ACE2“, „IFNL3“, „IFNL4“, „COVID-19“, „SARS-CoV-2“, „severity“, „outcome“, „females“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Сања Матић „Утицај полиморфизма ACE2, IFNL3 и IFNL4 гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“ представља резултат оригиналног научног рада.

### 2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

#### А. Лични подаци

Мр фарм. Сања Матић рођена је 02.05.1992. године у Косовској Митровици. Завршила је основну школу „Свети Сава“ и гимназију “Косовска Митровица”, природно-математички смер, као носилац дипломе „Вук Караџић“. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2011. године, а дипломирала је 2016. године са просечном оценом 9,48. Положила је стручни испит пред комисијом Министарства здравља априла 2017. године. Од 2015. године започиње са научно-истраживачким радом у Лабораторији за вирусологију и серологију Института за јавно здравље Крагујевац, под руководством проф. др Дејана Баскића. У октобру 2016. године уписује Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју Истраживања у фармацији. Од децембра 2018. године запошљава се као истраживач-приправник на пројекту „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци – ПИБАС“ по позиву младим истраживачима Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Ангажује се и као фацитатор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за научну област Фармацеутска технологија у периоду од фебруара 2019. године до септембра 2020. године, Фармакокинетика од септембра 2020. године до септембра 2022. године, а од септембра 2020. године до фебруара 2021. године као фацитатор за ужу научну област Фармацеутска микробиологија. Од фебруара 2021. радила је у својству сарадника у настави на предмету Фармацеутска микробиологија. Исте године постаје члан тима пројекта под руководством проф. др Дејана Баскића, финансираног од стране Фонда за науку Републике Србије по позиву ИДЕЈЕ, под називом „Хумане генетичке и епигенетичке детерминанте подложности, тежине и исхода SARS-CoV-2 инфекције – SVETOVID-19“. Од фебруара 2022. године добија звање асистента за ужу научну област Фармацеутска микробиологија. Исте године уписује Кратки курс Фармацеутске микробиологије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. Објавила је 19 радова у часописима од међународног и националног значаја и учествовала на више националних и интернационалних конгреса. Члан је Савеза фармацијских удружења Србије и Друштва имунолога Србије.

**Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације):**

1. **Matic S**, Popovic S, Djurdjevic P, Todorovic D, Djordjevic N, Mijailovic Z, Sazdanovic P, Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Petrovic M, Sazdanovic M, Zornic N, Vukicevic V, Petrovic I, Matic S, Vukicevic Karic M, Baskic D. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PloS One*. 2020;15:e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097 M22 IF(2020)=3.24
2. **Matic S**, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, Todorovic D, Popovic S, Vukicevic V, Vukic M, Vukovic N, Milivojevic N, Zivanovic M, Jakovljevic V, Filipovic N, Baskic D, Djordjevic N. *IFNL3/4* polymorphisms as a two-edged sword: an association with COVID-19 outcome. *J Med Virol*. 2023; 95(2):e28506. DOI: 10.1002/jmv.28506 M21a IF(2021)= 20.693
3. **Matic S**, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, Todorovic D, Popovic S, Vitosevic K, Vukicevic V, Vukic M. Its all about IFN- $\lambda$ 4: Protective role of *IFNL4* polymorphism against COVID-19-related pneumonia in females. *J Med Virol*. 2023;95(10):e29152. DOI: 10.1002/jmv.29152 M21a IF(2021)= 20.693

**2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Сање Матић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и пацијенти, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и два прилога. Теза је написана на 164 стране, и садржи 74 графикона, 12 слика и 26 табела. У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања уз поређење са доступним и релевантним литературним подацима. У поглављу Закључци сажето и систематично су дефинисани закључци истраживања који се својим оквиром базирају на постављеним циљевима истраживања. Поглавље Литература садржи 355 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Сање Матић под називом „Утицај полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.



## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

Главни научни резултати ове докторске дисертације су:

1. Присуство бар једног варијантног алела *ACE2* rs2106809 код жена има амбивалентни утицај на развој тежих облика COVID-19: с једне стране, повећава шансу за прелазак из умерене у тешку форму болести, док с друге стране, пружа протективни ефекат против прогресије из тешке у критично тешку болест. Полиморфизам *ACE2* rs2074192 није био у статистички значајној асоцијацији са тежином болести ни код жена, ни код мушкараца.
2. Присуство варијантног алела *ACE2* rs2106809 код жена смањује вероватноћу смртог исхода у односу на носиоце оба дивља алела у свом генотипу. Полиморфизам *ACE2* rs2074192 није у статистички значајној асоцијацији са исходом ни код жена, ни код мушкараца.
3. Присуство варијантних алела полиморфизама *IFNL3* rs8099917 и rs12980275 и *IFNL4* rs12979860 и rs368234815 у оквиру генотипова, генотипских група, хаплотипова и диплотипова вишеструко редукује вероватноћу за развој умерено тешке инфекције, док утицај ових полиморфизама на даљу прогресију COVID-19 није доказан.
4. Варијантни алели полиморфизама *IFNL3* rs8099917 и rs12980275 и *IFNL4* rs12979860 и rs368234815 у оквиру генотипова, генотипских група, хаплотипова и диплотипова носе значајно смањење ризика за развој пнеумоније код SARS-CoV-2 инфицираних пацијената.
5. Присуство оба варијантна алела полиморфизама *IFNL4* rs12979860 или rs368234815 четвороструко смањује вероватноћу за развој пнеумоније узроковане SARS-CoV-2 инфекцијом.
6. Код жена, варијантни алели полиморфизама *IFNL3* rs8099917 и rs12980275, као и *IFNL4* rs12979860 и rs368234815, унутар генотипова, генотипских група, хаплотипова и диплотипова, значајно смањују вероватноћу за развој пнеумоније, док код мушкараца ова асоцијација није доказана.
7. Жене носиоци оба варијантна алела полиморфизама *IFNL4* rs12979860 или rs368234815 имају готово тридесет пута нижу вероватноћу за развој COVID-19 пнеумоније. Овај ефекат није забележен код мушкараца.
8. Присуство макар једног варијантног алела *IFNL4* rs12979860 или rs368234815 смањује вероватноћу за смртни исход COVID-19, док макар један варијантни алел *IFNL3* rs8099917 повећава шансу за фатални исход.

Остали научни резултати ове докторске дисертације су:

1. Старији пацијенти са већим бројем коморбидитета имају већи ризик за развој тежих облика и смртни исход COVID-19. Пацијенти мушког пола имају већи ризик за прогресију теже форме болести, док пол није представљао значајан фактор ризика за смртни исход.
2. Симптоми попут повишене температуре и кашља при пријему, повезани су са већим ризиком од напредовања болести из лакше у умерену форму. Диспнеја, слабост, бол у

грлу и аносмија чешће се јављају код тешке форме у поређењу са умереном, док пацијенти с мијалгијом имају мање шансе за напредовање из тешке у критичну фазу болести. Ипак, симптоми на пријему нису значајни предиктори смртног исхода.

3. Абнормални дисајни налаз, попут ослабљеног дисајног шума, пукота или звиждука, чешће се јављају код умерене форме болести у односу на лакшу форму. Пукоти су посебно били присутни код тешких случајева. Пацијенти са овим абнормалним аускултаторним налазима имају два до четири пута већи ризик од фаталног исхода.
4. Присуство активних лезија на рендгенском снимку грудног коша, посебно појединачних пнеумоничних огњишта, повезано је с вишеструким повећањем ризика за напредовање болести из лакше у умерену клиничку слику. Дифузна пнеумонична огњишта повећавају вероватноћу напредовања према критично тешкој болести и смртном исходу COVID-19.
5. Пацијенти са тежим обликом болести имају висок однос неутрофила и лимфоцита (N/L), ниске нивое албумина и повишене вредности гликемије, LDH, D-димера, CRP-а и PCT-а. Ови фактори су повезани с већим ризиком од напредовања болести и смртног исхода. С друге стране, пацијенти с блажим обликом болести имају већи број лимфоцита, више албумина, вишу вредност  $pO_2$  и бољу сатурацију на пријему, што се повезује с бољим исходом и отпустом из болнице.
6. Концентрација солубилног ACE2 (sACE2) је већа код старијих жена, али не зависи од присуства полиморфизама ACE2 rs2106809 и rs2074192. Ниво sACE2 је већи код пацијената са тежим клиничким симптомима и смртним исходом SARS-CoV-2 инфекције. Виши серумски sACE2 нивои на пријему повећавају вероватноћу за развој тежих облика SARS-CoV-2 инфекције.
7. Концентрација IFN- $\lambda 3$  не зависи од пола, старости и присуства *IFNL3/4* полиморфизама. Ниво IFN- $\lambda 3$  је нижи код пацијената са тежом клиничком сликом и смртним исходом SARS-CoV-2 инфекције, али само код жена. Серумски IFN- $\lambda 3$  је независни индикатор озбиљности клиничке слике, док веза с исходом инфекције није показана.

## 2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос досадашњим сазнањима пољу генетичког профилисања у инфективним болестима. Ови резултати индикују јасну повезаност полиморфизама на локусима *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* са тежином и исходом SARS-CoV-2 инфекције.

На основу научних резултата истраживања о генетичким варијацијама и њиховој повезаности са тежином и исходом COVID-19, отварају се перспективе за персонализовани приступ у прогностици и лечењу ове болести. Генетичке варијације попут *ACE2* rs2106809 и *IFNL3/4* rs8099917, rs12979860 rs368234815 имају значајан утицај на ток болести, нарочито код жена. Идентификација ових варијација може послужити као користан алат за предвиђање ризика од тежих облика COVID-19 и помоћи у прилагођавању терапије и/или интервенције према генетичком профилу пацијента. Ови резултати истичу важност

препознавања симптома повезаних с тежим формама болести, као и специфичних налаза при физикалном и радиолошком прегледу, што може бити пресудно за брзу медицинску интервенцију. Теоријски гледано, ова истраживања пружају дубље разумевање биолошких механизма који утичу на тежину и исход COVID-19. Ова сазнања могу послужити као темељ за даља истраживања и развој нових стратегија. Интеграција ових сазнања омогућава прилагођавање медицинске праксе на основу генетичких карактеристика сваког пацијента. Такође, отвара се простор за развој терапија које би могле побољшати исход и лечење тежих облика COVID-19 у виду примене интерферона тип III.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове дисертације публиковани су као истраживања у часописима индексираним на SCI листи (1 M22 + 2M21a):

1. **Matic S**, Popovic S, Djurdjevic P, Todorovic D, Djordjevic N, Mijailovic Z, Sazdanovic P, Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Petrovic M, Sazdanovic M, Zornic N, Vukicevic V, Petrovic I, Matic S, Vukicevic Karic M, Baskic D. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PloS One*. 2020;15:e0241097. DOI: 10.1371/journal.pone.0241097 M22 IF(2020)=3.24
2. **Matic S**, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, Todorovic D, Popovic S, Vukicevic V, Vukic M, Vukovic N, Milivojevic N, Zivanovic M, Jakovljevic V, Filipovic N, Baskic D, Djordjevic N. *IFNL3/4* polymorphisms as a two-edged sword: an association with COVID-19 outcome. *J Med Virol*. 2023; 95(2):e28506. DOI: 10.1002/jmv.28506 M21a IF(2021)= 20.693
3. **Matic S**, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, Todorovic D, Popovic S, Vitosevic K, Vukicevic V, Vukic M. Its all about IFN- $\lambda$ 4: Protective role of *IFNL4* polymorphism against COVID-19-related pneumonia in females. *J Med Virol*. 2023;95(10):e29152. DOI: 10.1002/jmv.29152 M21a IF(2021)= 20.693

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Сање Матић под називом „Утицај полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији, као и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Сање Матић под коменторством проф. др Дејана Баскића и проф. др Наташе Ђорђевић, представља

оригинални научни допринос у испитивању утицаја полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај полиморфизма *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“, кандидата Сање Матић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Проф. др Данијела Тодоровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика,

председник



---

**ВНС Сузана Поповић**, виши научни сарадник Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија,

члан



---

**Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија,

члан



---

У Крагујевцу, децембар 2023. године