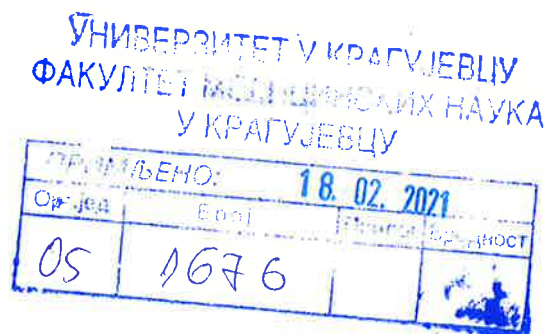


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-20/20 од 19.01.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Сање Матић** под називом:

„Утицај полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“

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. **НС Сузана Поповић**, 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.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Сања Матић** испуњава услове предвиђене Законом о високом образовању и Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Мр фарм. Сања Матић рођена је 02.05.1992. године у Косовској Митровици, Република Србија. 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 13.07.2016. године са просечном оценом 9,48. Обавила је приправнички стаж и положила стручни испит пред комисијом Министарства здравља априла 2017. године. Од 2015. године активно се бави 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. Положила је све програмом предвиђене испите на прве две године докторских студија, као и усмени докторски испит 03.07.2018. године чиме је остварила просечну оцену 9,75. Од децембра 2018. године запослена је као истраживач-приправник на пројекту III41010 „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци (ПИБАС)“ по позиву младим истраживачима Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Ангажована је и као фацитатор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија у периоду од фебруара 2019. године до септембра 2020. године, а од октобра 2020. године као фацитатор за ужу научну област Фармацеутска микробиологија.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“

Предмет: Испитивање утицаја полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход пацијената са COVID-19 и повезаности присуства испитиваних полиморфизама, тежине клиничке слике и смртог исхода COVID-19 и серумских концентрација солубилног *ACE2*, интерферона IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

Хипотезе:

1. Присуство испитиваних полиморфизама *ACE2* гена повезано је са развојем теже клиничке слике и смртог исхода COVID-19.
2. Присуство испитиваних полиморфизама *IFNL3* гена повезано је са развојем теже клиничке слике и смртог исхода COVID-19.
3. Присуство испитиваних полиморфизама *IFNL4* гена повезано је са развојем теже клиничке слике и смртог исхода COVID-19.
4. Укупна учесталост испитиваних полиморфизама, алела и генотипова *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена код пацијената оболелих од COVID-19 одговара очекиваној за белу популацију.
5. Присуство испитиваних полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена, тежина клиничке слике и смртни исход COVID-19 повезани су са серумском концентрацијом одговарајућих протеина, тј. солубилног ACE2, интерферона IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Сања Матић, објавила је рад у целини у часопису категорије M23 у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Matic S**, Radosavljevic I, Jankovic S, Djordjevic D. IL-10-1082G> A polymorphism, use of opioids and age affect the course of acute pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32:178-85. M23

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Болест коронавируса 2019 (COVID-19) је ново пандемијско обољење које изазива коронавирус тешког акутног респираторног синдрома 2 (SARS-CoV-2). Озбиљност симптома варира од благих до критично тешких са високим потенцијалом за смртни исход. Прва истраживања показала су да су пацијенти високог ризика старије особе, мушкарци и особе са коморбидитетима. Међутим, како ови фактори ризика не објашњавају у потпуности зашто неки пацијенти имају благе симптоме, док други озбиљно обољевају, COVID-19 је, годину дана након првог забележеног случаја и осам месеци након проглашења глобалне пандемије, и даље у жижи интересовања већине актуелних истраживања. Према прелиминарним подацима, међу потенцијалним факторима ризика за тешку клиничку слику и летални исход инфекције SARS-CoV-2 налазе се и генетски фактори, који су за сада недовољно испитани.

2.5. Значај и циљ истраживања

Како се COVID-19 континуирано, брзо и непредвидиво шири међу светском популацијом, са порастом броја смртних случајева и све већим укључивањем медицинских радника и медицинске опреме, хитно је потребно побољшати дијагнозу, лечење и прогнозу заражених пацијената и смањити терет на здравствене системе. До данас, са изузетком генске варијабилности, скоро сви доступни и познати фактори ризика, симптоми и знаци болести и дијагностички поступци укључени су у развој више од 100 различитих тренутно доступних модела предвиђања повезаних са инфекцијом SARS-CoV-2. Међутим, иако су предложени модели показали добре предиктивне перформансе, њихова примена у рутинској клиничкој пракси се показала прилично непоузданом.

Генотипизација честих и функционалних полиморфизама гена релевантних за COVID-19 у популацији изложеној SARS-CoV-2 могла би помоћи у одређивању генских предиктора за тешки облик болести и смртни исход, као и алгоритама за класификацију појединаца према ризицима повезаним са COVID-19.

Основни циљеви планираног истраживања су:

1. Утврдити да ли постоји повезаност присуства испитиваних полиморфизама *ACE2* гена са развојем тешке клиничке слике и смртног исхода COVID-19.
2. Утврдити да ли постоји повезаност присуства испитиваних полиморфизама *IFNL3* гена са развојем тешке клиничке слике и смртног исхода COVID-19.
3. Утврдити да ли постоји повезаност присуства испитиваних полиморфизама *IFNL4* гена са развојем тешке клиничке слике и смртног исхода COVID-19.

Остали циљеви планираног истраживања су:

1. Утврдити учесталост испитиваних полиморфизама, алела и генотипова *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена у популацији пацијената оболелих од COVID-19.
2. Утврдити да ли постоји повезаност присуства испитиваних полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена, тежине клиничке слике и смртног исхода COVID-19 са серумском концентрацијом одговарајућих протеина, тј. солубилног ACE2, интерферона IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Улазак SARS-CoV-2 у хумане ћелије је сложен процес који захтева међусобну интеракцију вируса са рецепторним протеинима. Примарни рецептор за овај вирус код људи је ангиотензин конвертујући ензим 2 (*ACE2*), за кога се током инфекције везује тзв. шиљасти (*S*) протеин вирусног омотача (engl. *spike*). Недавна студија, која је за циљ имала испитивање од раније познате разлике у учесталости појединих *ACE2* полиморфизама међу популацијама као основе за различиту експресију протеина и последичне разлике у

обољевању, симптомима и исходу COVID-19, указала је на могућност да *ACE2* генотип може бити од значаја код овог обољења. На могући значај *ACE2* генотипа такође указују и недавни прелиминарни извештаји о повезаности лошије прогнозе COVID-19 и мушког пола, имајући у виду да се експресија *ACE2* разликује код мушкараца и жена, да се *ACE2* ген налази на X хромозому, као и да су клинички ефекти неких од функционалних *ACE2* полиморфизама, као што је rs2106809, примећени само код жена.

Претходне студије показале су да је присуство полиморфизма гена који кодирају цитокине, поготово интерферон ламбда 3 и 4 (енгл. interferon- λ 3, *IFNL3*; interferon- λ 4, *IFNL4*), међу факторима који утичу на ток и исход хепатитиса Ц леченог рибавирином. Наиме, носиоци rs8099917 G и rs12979860 T *IFNL3* варијантних алела показали су већи ризик од изостанка одговора на лечење и развоја хроничне инфекције, док је присуство rs368234815 *IFNL4* варијације мета-анализом доступних студија (са често опречним резултатима) доведено у везу са бољим одговором на терапију. SARS-CoV-2 је РНК вирус, чији генетски материјал поред структурних кодира и неструктурне протеине, у које спада и РНК-зависна РНК полимераза (енгл. RNA dependent RNA polymerase, RdRp) - кључни ензим у животном циклусу не само коронавирида, већ и осталих РНК вируса, укључујући вирус хепатитиса Ц (енгл. hepatitis C virus, HCV). Како је активно место RdRp слабо полиморфно, у развоју лекова искоришћено је као рецептор за многе антивирусне лекове, те рибавирин, који се рутински користи у лечењу HCV инфекције, и фавипиравир, који представља потенцијалну терапију код COVID-19, заправо имају веома сличан механизам дејства. Обзиром на сличан механизам дејства лекова од којих се очекује ефикасност у терапији COVID-19, од интереса би било испитати потенцијалну улогу функционалних *IFNL3* и *IFNL4* полиморфизама у инфекцији SARS-CoV-2.

У недавно објављеној студији, у којој је испитано више од 300000 генских локуса, забележена је повезаност полиморфизама *IFNL3* rs12980275 и rs810314, као и *IFNL4* rs12979860 и *IFNL4* rs368234815 са експресијом *ACE2* гена у присуству инфекције РНК вирусом. Такође, уочено је да је, у присуству инфекције РНК вирусом, експресија *ACE2* гена у негативној корелацији са генима стимулираним интерфероном (енгл. Interferon-stimulated genes, ISG). Како су *ACE2* и рецептори за IFN- λ доминантно експримирани на алвеоларним пнеумоцитима тип II, њихова повезаност може бити значајна у патологији COVID-19.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано у виду проспективне опсервационе клиничке студије типа случај/контрола, у којој ће учествовати пацијенти оболели од COVID-19.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијска популација обухватиће пацијенте оба пола оболеле од COVID-19, при чему ће случајеви бити они са тешком формом болести и пацијенти са смртним исходом, док ће контроле бити пацијенти са лакшом клиничком сликом и пацијенти отпуштени из болнице као опорављени. Класификација тежине болести биће заснована на критеријумима Светске здравствене организације. Сви испитаници ће бити упознати са студијским процедурама усменим и писаним путем, а након потписивања формулара за Информисани пристанак и процене подобности биће укључени у студију. Подобност пацијената процењиваће се на основу критеријума за укључивање и неукључивање: за учешће у студији пацијент треба 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 пристања; 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 испитаник ће бити искључен из студије уколико: сам одлучи да се повуче из студије; буде отпуштен са болничког лечења пре истека 24 часа након хоспитализације; или дође до смртог исхода пре истека 24 часа након хоспитализације.

2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити укључени у студију из укупне популације пацијената оболелих од COVID-19 који се лече на Инфективној клиници, Клиници за пулмологију и Корона центру Клиничког центра Крагујевац. Укључивање у студију биће сукцесивно, према критеријумима за укључивање, од првог дана студије до дана када ће бити достигнут укупан број испитаника, сходно прорачуну величине студијског узорка. Трајање студије зависиће од броја доступних пацијента који задовољавају критеријуме за укључивање.

Испитаници ће бити укључивани у студију на дан пријема у КЦ Крагујевац, уколико задовоље све критеријуме за укључивање и ниједан за неукључивање. По обезбеђеном пристању, прикупиће се демографски, анамнестички и клинички подаци, а потом ће испитаницима бити узет узорак крви за даљу анализу.

Студијске процедуре на дан хоспитализације подразумеваће узимање узорка крви за одређивање параметара крвне слике, фенотипа различитих популација мононуклеарних леукоцита, серумских маркера инфламације и други биохемијских параметра, серумских

концентрација солубилног ACE2 и интерферона IFN λ 3 и IFN λ 4, и генотипизацију ACE2, IFNL3 и IFNL4.

Генотипизација ACE2, IFNL3 и IFNL4 ће се спровести Real Time PCR методом из ДНК добијене из узорка крви испитаника, док ће се серумска концентрација солубилног ACE2 и интерферона IFN λ 3 и IFN λ 4 одређивати комерцијалним ELISA (енгл. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) тестовима из узорка крви испитаника, према упутствима произвођача.

Подаци о полу, старости, присуству коморбидитета и примени лекова прикупљаће се из историја болести пацијената. Параметри крвне слике са диференцијалном леукоцитарном формулом ће се одређивати стандардном методом на хематолошким анализаторима. Фенотип мононуклеарних леукоцита у периферној крви ће се одредити 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) ће се одређивати 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.

2.7.4. Варијабле

Као независне варијабле утврђиваће се 1) полиморфизми ACE2, IFNL3 и IFNL4 гена и то rs2106809 и rs2074192 (ACE2), rs8099917 и rs12980275 (IFNL3), и rs12979860 и rs368234815 (IFNL4), и 2) серумске концентрације солубилног ACE2 и интерферона IFN λ 3 и IFN λ 4.

Као коваријабле пратиће се старост, пол, присуство коморбидитета, примена лекова, параметри крвне слике са фенотипом мононуклеарних леукоцита, и инфламаторни биомаркери са другим биохемијским параметрима.

Зависне, тј. исходишне варијабле биће 1) тежина клиничке слике, дефинисана као а) лака или б) тешка, и 2) исход болести, дефинисан као а) отпуст из болнице или б) смртни исход у току хоспитализације. Такође ће се пратити и време од појаве симптома до хоспитализације и дужина хоспитализације.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Уз прихваћене вредности вероватноће грешке првог типа $\alpha=0,05$ и снаге студије од 0,90, величина узорка процењена је на најмање 42 по групи, односно укупно најмање 168 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Утврдиће се значајност разлике међу вредностима континуалних варијабли t -тестом за независне узорке или Mann-Whitney тестом, у зависности од установљене расподеле. Опсервиране и очекиване фреквенције алела (Hardy-Weinberg равнотежа) биће поређене χ^2 тестом. Утицај независних категоријских фактора на промену зависних варијабли биће утврђен анализом варијансе или Kruskal-Wallis тестом. Симултани утицај више независних и коваријабли биће анализиран моделима логистичке регресије. Вредност граничне вероватноће за све тестове биће мања од 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

С обзиром да су за популацију COVID-19 пацијената подаци о утицају хуманог генотипа на тежину клиничке слике и исход болести оскудни у доступној литератури, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос расветљавању повезаности генских варијација које ће се испитивати и COVID-19. Очекује се да ће присуство испитиваних полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена бити повезано је са развојем теже клиничке слике и смртог исхода COVID-19, као и да ће присуство испитиваних полиморфизама, тежина клиничке слике и смртни исход COVID-19 бити повезани са серумском концентрацијом солубилног *ACE2*, интерферона IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Годину дана након првог забележеног случаја и осам месеци након проглашења глобалне пандемије, COVID-19 је и даље у жижи интересовања већине актуелних истраживања. Варијабилност у клиничким манифестацијама и исходу болести до данас је доведена у везу са многобројним факторима, али су потенцијални генетски фактори недовољно испитани.

Проспективна опсервациона клиничка студија типа случај/контрола биће спроведена на пацијентима оболелим од COVID-19. Као независне варијабле пратиће се полиморфизми *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена и серумске концентрације солубилног *ACE2*, IFN λ 3 и IFN λ 4, док ће исходишне варијабле бити тежина клиничке слике и исход болести. Генотипизација ће се спровести Real-Time PCR методом, а серумске концентрације *ACE2*

и интерферона ELISA методом. Тежина клиничке слике процењиваће се према критеријумима СЗО, а исход по завршетку хоспитализације.

С обзиром да су за популацију COVID-19 пацијената подаци о утицају хуманог генотипа на тежину клиничке слике и исход болести оскудни у доступној литератури, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос расветљавању повезаности генских варијација које ће се испитивати и COVID-19. Очекује се да ће присуство испитиваних полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена бити повезано је са развојем теже клиничке слике и смртог исхода COVID-19, као и да ће присуство испитиваних полиморфизама, тежина клиничке слике и смртни исход COVID-19 бити повезани са серумском концентрацијом солубилног ACE2, интерферона IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

Присуство полиморфизама испитиваних гена ће допринети дефинисању генских предиктора за тешку клиничку слику и смртни исход код оболелих од COVID-19.

3. Предлог коментора

За коменторе ове дисертације предлажу се проф. др Дејан Баскић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска микробиологија и проф. др Наташа Ђорђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

Проф. др Дејан Баскић и проф. др Наташа Ђорђевић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови проф др. Баскића који су у вези са темом 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, Karic Vukicevic 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.
2. **Baskic D**, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P, Avramovic D, Arsovic A, Bankovic D, Cukic J, Mijailovic Z. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. PloS One. 2019;14(7):e0219508.
3. Djordjevic N, Radmanovic B, Cukic J, **Baskic D**, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic D, Aklillu E. Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: the role of genetic polymorphism. World J Biol Psychiatry. 2018; doi: 10.1080/15622975.2018.1548779.

4. **Baskic D**, Vukovic VR, Popovic S, Djurdjevic P, Zaric M, Nikolic I, Zelen I, Mitrovic M, Avramovic D, Mijailovic Z. Cytokine profile in chronic hepatitis C: An observation. *Cytokine* 2017; 96: 185–188.
5. Mugoša S, Djordjević N, Bukumirić Z, Djukanović N, Cukić J, Radosavljević I, **Baskić D**, Protić D, Zdravković M, Todorović Z. PREDICT score and CYP2C19 polymorphism independently predict lack of efficacy of clopidogrel in cardiology patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(3):379-81.

Радови проф др. Наташе Ђорђевић који су у вези са темом 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, Karic Vukicevic 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.
2. **Djordjevic N**, Radmanovic B, Cukic J, Baskic D, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic D, Aklillu E. Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: the role of genetic polymorphism. *World J Biol Psychiatry*. 2018; doi: 10.1080/15622975.2018.1548779.
3. Jurišić V, Obradovic J, Pavlović S, **Djordjevic N**. Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2018;2018:6192187.
4. Radosavljevic I, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, **Djordjevic N**. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg*. 2018. doi: 10.1007/s11605-018-3913-8.
5. Mugoša S, **Djordjević N**, Bukumirić Z, Djukanović N, Cukić J, Radosavljević I, Baskić D, Protić D, Zdravković M, Todorović Z. PREDICT score and CYP2C19 polymorphism independently predict lack of efficacy of clopidogrel in cardiology patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(3):379-81.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Истраживања у фармацији.

5. Научна област чланова комисије

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

2. **НС Сузана Поповић**, 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.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Сања Матић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Сање Матић, под називом „Утицај полиморфизама *ACE2*, *IFNL3* и *IFNL4* гена на тежину клиничке слике и исход COVID-19“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

НС Сузана Поповић, 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, 08. 02. 2021. године