

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-370 од 09.07.2026. године, именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата др Милене Дубравац Танасковић под насловом „Испитивање повезаности индивидуалне генетичке осетљивости и тежине клиничке слике SARS-CoV-2 инфекције“ (у даљем тексту: Комисија¹) у сљедећем саставу:

1. Проф. др Јања Бојанић, редовни професор, ужа научна област Епидемиологија, Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, предсједник комисије,
2. Проф. др Милан Кулић, редовни професор, ужа научна област Хумана генетика, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан комисије,
3. Проф. др Дарија Кисић, редовни професор, ужа научна област Епидемиологија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан комисије,

Комисија прегледала је и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, сљедећи

ИЗВЈЕШТАЈ **о оцјени урађене докторске дисертације**

- | |
|--|
| 1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области |
|--|

Докторска дисертација кандидаткиње др Милене Дубравац Танасковић под насловом „Испитивање повезаности индивидуалне генетичке осетљивости и тежине клиничке слике SARS-CoV-2 инфекције“ обрађује проблематику која представља једно од најактуелнијих подручја савремене биомедицине, молекуларне гентике и јавног здравља. COVID-19 је комплексна системска болест која показује изражену варијабилност када су у питању клиничке манифестације, географска и етничка дистрибуција, што указује на комплексну интеракцију како вирусних, тако и хуманих и срединских фактора у патогенези и прогнози овог обољења. Иако су већ на почетку пандемије пол, старија животна доб и присуство хроничних незаразних болести препознати као значајни фактори ризика за настанак и неповољне исходе ове инфекције, бројна истраживања показала су да се поменути факторима не могу у потпуности објаснити изражене индивидуалне разлике у тежини клиничке слике. Стога је у посљедњих неколико година значајна пажња научне јавности усмјерена на идентификацију генетичких фактора који могу утицати на

индивидуалну осјетљивост према SARS-CoV-2 инфекцији и њен ток.

Како улазак вируса у ћелије домаћина представља кључни моменат у патогенези инфекције, сматра се да варијације у *ACE2* и *TMPRSS2* генима, који имају централну улогу у овом процесу, могу значајно модификовати осјетљивост према COVID-19 и утицати на тежину клиничке слике. Истовремено, велике међународне геномске студије идентификовале су и варијанте неандерталског поријекла које, обзиром да су укључене у антивирусни имунолошки одговор, могу бити повезане са клиничким током болести. У том смислу, као посебно значајан издваја се *LZTFL1* ген, лоциран на тзв. ризичном хаплотипу, који се повезује са повећаним ризиком хоспитализације. Насупрот томе, на 12. хромозому описан је и протективан хаплотип који обухвата *OAS* гене, а међу њима се због своје улоге у антвирусном одговору издваја *OAS3* ген.

Упркос великом броју објављених студија, резултати добијени у различитим популацијама нису у потпуности конзистентни, што указује на потребу за спровођењем истраживања у различитим етничким и географским срединама. У том контексту, предмет ове докторске дисертације представља испитивање повезаности полиморфизама гена *ACE2*, *TMPRSS2*, *LZTFL1* и *OAS3* гена са настанком и тежином клиничке слике COVID-19 у популацији Републике Српске. Посебан значај истраживања огледа се у чињеници да представља једно од првих свеобухватних популационих истраживања ове врсте спроведених на подручју Републике Српске, у којем су генетички фактори анализирани заједно са демографским и клиничким карактеристикама испитаника, чиме је дат значајан допринос бољем разумијевању патогенезе болести и улоге генетичке варијабилности домаћина у одређивању тежине клиничке слике COVID-19.

2. Оцјена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Након увида у садржај докторске дисертације, односно примијењену методологију и добијене резултате, Комисија може констатовати да је иста резултат самосталног и оригиналног научно-истраживачког рада кандидаткиње из области молекуларне епидемиологије, медицинске генетике и јавног здравља.

Кандидаткиња је истраживање конципирала на начин који обједињује епидемиолошке, клиничке и молекуларно-генетичке податке, чиме је омогућена свеобухватна процјена међусобног дјеловања генетичких варијанти и познатих

фактора ризика. Оригиналност докторске дисертације огледа се у испитивању повезаности полиморфизама *ACE2*, *TMPRSS2*, *LZTFL1* и *OAS3* гена и тежине клиничке слике COVID-19 у популацији Републике Српске. Посебна вриједност истраживања произилази из чињенице да су анализирани гени укључени у различите фазе патогенезе SARS-CoV-2 инфекције, од уласка вируса у ћелију домаћина до активације урођеног антивирусног одговора, чиме је омогућена цјеловитија процјена њиховог потенцијалног доприноса развоју болести.

Посебно треба истаћи да кандидаткиња своје истраживање није ограничила само на анализу појединачних генских варијанти, већ је испитивала и њихов комбиновани ефекат, као и њихов однос са социо-демографским и клиничким карактеристикама испитаника. Такав интегративни приступ омогућио је сагледавање сложених механизма који утичу на настанак инфекције и њен ток, што је једна од најзначајнијих вриједности ове дисертације.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Резултати спроведеног истраживања показали су да испитивани полиморфизми имају различиту улогу у патогенези SARS-CoV-2 инфекције. Полиморфизам *TMPRSS2* rs12329760 показао је повезаност са тежином клиничке слике и ризиком хоспитализације, док је *OAS3* rs1156361 био повезан са подложношћу инфекцији. Значајни резултати уочени су и приликом анализе комбинованих генотипова. Комбинација генотипова *OAS3* C/T и *LZTFL1* A/G полиморфизама показала је независни ефекат на ризик хоспитализације, док је комбинација *TMPRSS2* C/C и *ACE2* C/T имала протективан ефекат код жена.

Такође, истраживање је показало и да ефекти појединачних генских варијанти зависе од модела наслеђивања и интеракције са другим факторима ризика, што потврђује сложену генетичку основу COVID-19. Посебан научни допринос дисертације огледа се у томе што су по први пут у популацији Републике Српске систематски анализирани одабрани полиморфизми гена повезаних са уласком вируса у ћелију домаћина и антивирусним имунским одговором, чиме су добијени нови подаци који представљају значајну основу за будућа мултицентрична истраживања и развој модела индивидуалне процјене ризика за развој тежих облика COVID-19.

4. Оцјена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

У уводном дијелу докторске дисертације кандидаткиња је дала свеобухватан и систематичан преглед савремених научних сазнања о епидемиолошким карактеристикама SARS-CoV-2 инфекције, патогенези болести и факторима који утичу на варијабилност клиничке слике. Посебна пажња посвећена је улози генетичких фактора домаћина у настанку и прогресији болести, са детаљним приказом биолошке функције *ACE2*, *TMPRSS2*, *LZTFL1* и *OAS3* гена, њиховог значаја у процесу уласка вируса у ћелију и регулацији антивирусног имунолошког одговора, као и досадашњих резултата међународних генетичких истраживања. Преглед литературе заснован је на актуелним и релевантним научним изворима, при чему је кандидаткиња критички анализирала постојећа сазнања, указала на недовољно разјашњена питања и јасно дефинисала научни проблем, оправданост истраживања и њихов потенцијални значај за унапређење сазнања из области молекуларне епидемиологије, генетике и јавног здравља.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани, логички повезани са постављеним хипотезама и у потпуности усклађени са пријављеном темом. Као основни циљ истраживања постављено је испитивање повезаности одабраних полиморфизама гена *ACE2*, *TMPRSS2*, *LZTFL1* и *OAS3* гена са настанком и тежином клиничке слике SARS-CoV-2 инфекције у популацији Републике Српске. Поред основног циља, дефинисани су и посебни циљеви који су обухватили одређивање дистрибуције анализираних генских варијанти у испитиваној популацији, процјену њихове повезаности са симптоматским и тежим облицима болести, анализу различитих модела наслеђивања, испитивање комбинованог дјеловања више полиморфизама, као и процјену њихове повезаности са демографским и клиничким карактеристикама испитаника.

Материјал и методе приказани су јасно, прегледно и довољно детаљно да омогућавају репродуковање истраживања. Истраживање је спроведено у складу са важећим етичким принципима, уз претходно одобрење надлежног етичког одбора и прибављен информисани пристанак свих испитаника. Кандидаткиња је прецизно описала дизајн истраживања, критеријуме за укључивање и искључивање испитаника, формирање испитиваних група, прикупљање епидемиолошких и клиничких података, као и поступке узорковања и лабораторијске обраде биолошког материјала. Генотипизација анализираних полиморфизама извршена је примјеном валидиране TaqMan PCR методе, док су за статистичку обраду примјењене одговарајуће дескриптивне и аналитичке методе. Извршена је анализа

расподјеле генотипова у складу са Харди-Вајнберговим принципом равнотеже, испитана повезаност генетичких варијанти примјеном различитих модела наслеђивања, те спроведена мултиваријантна логистичка регресиона анализа ради идентификације независних предиктора тежине клиничке слике.

Резултати истраживања приказани су систематично, прегледно и логичним редослиједом, уз јасне табеларне и графичке приказе који омогућавају лако сагледавање добијених налаза. Статистичка обрада је адекватно спроведена, а добијени резултати правилно интерпретирани. Добијени резултати у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања и представљају поуздану основу за извођење закључака.

У поглављу Дискусија кандидаткиња је критички анализирала добијене резултате и упоредила их са налазима релевантних међународних истраживања. Посебна пажња посвећена је могућим биолошким механизмима дјеловања анализираних полиморфизама, као и објашњењу уочених сличности и разлика у односу на резултате претходних студија. Дискусија показује висок ниво познавања научне области, способност критичког сагледавања литературе и правилног тумачења сопствених резултата. Кандидаткиња је објективно сагледала ограничења истраживања и указала на потребу спровођења будућих мултицентричних истраживања на већим популационим узорцима.

Закључци су јасно формулисани, логично произлазе из добијених резултата и у потпуности су усклађени са постављеним циљевима истраживања.

У дисертацији је коришћена обимна, савремена и релевантна научна литература из области молекуларне генетике, вирусологије, имунологије и епидемиологије COVID-19. Литература је правилно цитирана и коришћена у складу са прихваћеним научним стандардима, што потврђује темељно познавање истраживане области.

5. Научни резултати докторске дисертације

Значајан научни допринос ове дисертације огледа се у примјени свеобухватног аналитичког приступа који је обухватао процјену Харди-Вајнбергове равнотеже, анализу појединачних и комбинованих генотипова и различитих модела наслеђивања, као и мултиваријантну логистичку регресију ради идентификације независних предиктора тежине клиничке слике. Такав методолошки приступ омогућио је поузданију процјену улоге анализираних варијанти у односу на познате

еписидемиолошке и клиничке факторе ризика.

На основу спроведеног истраживања утврђено је да су у испитиваној популацији доминирали симптоматски облици SARS-CoV-2 инфекције, при чему је око четвртине симптоматских болесника захтијевало хоспитализацију. Учесталост анализираних полиморфизама била је у складу са Харди-Вајнберговим еквилибријумом и подацима за европску популацију. Од испитиваних генских варијанти, *TMPRSS2* rs12329760 идентификован је као најзначајнији независни генетички предиктор тежег тока болести и хоспитализације, док је *OAS3* rs1156361 био најзначајнији независни предиктор подложности SARS-CoV-2 инфекцији. Полиморфизам *LZTFL1* rs35044562 показао је повезаност са хоспитализацијом у униваријантној анализи, док *ACE2* rs2285666 није испољио самосталан ефекат, већ је његов значај уочен у комбинацији са другим полиморфизмима. Анализа комбинованих генотипова показала је да комбинација *OAS3* C/T и *LZTFL1* A/G представља најзначајнији независни генетички предиктор хоспитализације, док је комбинација *TMPRSS2* C/C и *ACE2* C/T имала протективан ефекат код жена. Од традиционалних фактора ризика, независни предиктори хоспитализације били су мушки пол, старија животна доб и гојазност, док интеракцијске анализе нису показале значајне ефекте између испитиваних полиморфизама и клиничких фактора ризика. Такође, примјена РААС-модулишуће терапије код испитаника са артеријском хипертензијом није била повезана са ризиком SARS-CoV-2 инфекције нити њеним исходима, док код обољелих од дијабетес мелитуса није утврђена повезаност између врсте антидијабетичне терапије и исхода инфекције.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Резултати ове дисертације представљају значајан допринос међународним истраживањима генетичких детерминанти COVID-19, посебно имајући у виду да су добијени у популацији Републике Српске, за коју до сада ису били доступни упоредиви подаци. На тај начин, дисертација омогућава унапређење постојећих научних сазнања из области молекуларне еписидемиологије и генетике, када је ријеч SARS-CoV-2 инфекцији. Поред тога, резултати представљају потврду да је COVID-19 обољење које настаје као посљедица сложеносг међудјеловања генетичких, социо-демографских и клиничких фактора.

Добијени резултати имају значајну теоријску вриједност јер доприносе бољем разумијевању улоге гена укључених у улазак вируса у ћелију и регулацију урођеног

антивирусног имунолошког одговора. Истовремено, они потврђују значај интегративног приступа у истраживању комплексних болести, у којем се генетички фактори посматрају заједно са епидемиолошким и клиничким карактеристикама испитаника.

Поред тога, практична вриједност истраживања огледа се у могућности да добијени резултати послуже као основа за будућа истраживања на већим и генетички разноврснијим популацијама, као и за развој и валидацију модела процјене индивидуалног ризика за развој тешких облика COVID-19.

7. Презентирање резултата научној јавности⁴

У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија Универзитета у Источном Сарајеву, резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације презентовани су научној јавности кроз научни рад објављен у међународном научном часопису. Објављени рад садржи дио резултата докторске дисертације и представља њихову научну верификацију од стране међународне научне заједнице.

Рад проистекао из докторске дисертације:

Dubravac Tanasković M, Mijović B, Kulić J, Joksimović B, Drašković-Mališ K, Mašić S, Vladičić-Mašić J, Krsmanović Lj, Radulović D and Elez-Burnjaković N. *Genetic, Sociodemographic and Clinical Determinants of COVID-19 Severity in the Republic of Srpska: Exploring Potential Links with Neanderthal-Derived Variants*. *Biomedicines*. 2026; 14:478. doi: 10.3390/biomedicines14020478

8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ⁵

На основу детаљног увида у докторску дисертацију под називом „Испитивање повезаности индивидуалне генетичке осетљивости и тежине клиничке слике SARS-CoV-2 инфекције“, Комисија једногласно констатује да је кандидаткиња успјешно реализовала постављене циљеве истраживања и дала оригиналан научни допринос у области молекуларне епидемиологије, генетике и јавног здравља. Дисертација је урађена у складу са одобреном пријавом теме, примјеном савремених и валидних научноистраживачких метода, а добијени резултати су адекватно анализирани, интерпретирани и критички размотрени у свјетлу актуелних научних сазнања. Добијени резултати, оригинални по свом садржају и научној интерпретацији, представљају значајан допринос бољем разумијевању комплексне мултифакторске

природе COVID-19 и улоге полиморфизама *ACE2*, *TMPRSS2*, *LZTFL1* и *OAS3* гена у настанку и току SARS-CoV-2 инфекције. Комисија оцјењује да докторска дисертација испуњава све законом прописане услове и академске стандарде који се пред њу постављају, те представља оригинално научно дјело кандидаткиње. На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати Извјештај о оцјени урађене докторске дисертације и одобри јавну одбрану докторске дисертације кандидаткиње Милене Дубравац Танасковић, којом ће кандидаткиња стећи научно звање доктора медицинских наука.

¹ Комисија мора бити именована у складу са чланом 40. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

² Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података.

³ Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

⁴ У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

⁵ У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторанд стиче одбраном тезе.

Мјесто: Фоча

Датум: 14.07.2026. године

Комисија:

1. Проф. др Јања Бојанић, редовни професор, ужа научна област Епидемиологија,
Медицински факултет Универзитета у Бања Луци, предсједник комисије,

-
2. Проф. др Милан Кулић, редовни професор, ужа научна област Хумана генетика,
Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан комисије,

-
3. Проф. др Дарија Кисић, редовни професор, ужа научна област Епидемиологија,
Медицински факултет Универзитета у Београду, члан комисије,
-

