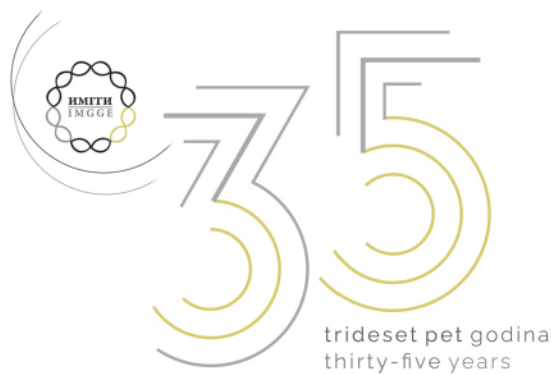


Broj 1 • septembar 2021. N° 1 • September 2021.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2021.
IMGGI • IMGGE

Sadržaj • Content

Personalizovana medicina i COVID-19: značaj genomskog profilisanja pacijenata i bioinformatike Branka Zukić, Biljana Stanković, Nikola Kotur	6	Personalized medicine and COVID-19: the importance of genomic host profiling and bioinformatics
Izotermalna amplifikacija posredovana petljom (LAMP) kao metoda za terensku detekciju SARS-CoV-2 virusa Mila Djisalov, Teodora Knežić, Ljiljana Janjušević, Željko D. Popović, Petar Kosijer, Ivana Gadjanski	21	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) as a point-of-care SARS-CoV-2 detection method
CRISPR-Cas9 tehnologija: od osnovnih istraživanja do kliničke prakse Marko Panić	33	CRISPR-Cas9 technology: from basic research to clinical application
Primena CRISPR/Cas9 tehnologije u otkrivanju novih molekularnih terapeutika Anita Skakić, Maja Stojilković	42	Application of CRISPR/Cas9 technology in the discovery of new molecular therapeutics
Nova paradigma u dijagnostici retkih bolesti Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dušan Keckarević	54	Diagnostics of rare diseases: New paradigm
Genetička i epigenetička karakterizacija varijantnih <i>DMPK</i> ekspanzija kao modifikatora fenotipa miotonične distrofije tipa 1 Jovan Pešović, Stojan Perić, Lana Radenković, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dušanka Savić-Pavićević	60	Genetic and epigenetic characterization of variant <i>DMPK</i> expansions as a modifier of phenotype in myotonic dystrophy type 1
Molekularna osnova primarne cilijarne diskinezije Marina Anđelković	71	Molecular basis of primary ciliary dyskinesia
Molekularna osnova monogenetskog dijabetesa Jovana Komazec, Milena Ugrin	84	The Molecular Basis of Monogenic Diabetes
Diferencijalna dijagnoza eozinofilnog infiltrata u sluznici jednjaka primenom molekularno-bioloških metoda Nina Ristić, Tijana Išić Denčić, Radmila Janković	96	Differential diagnosis of eosinophilic infiltrate in esophageal mucosa by applying molecular biology methods
Molekularni markeri u sistemskoj sklerozii: geni kandidati i terapijski modaliteti Vesna Spasovski, Miša Vreća	107	Molecular markers in systemic sclerosis: candidate genes and therapeutic modalities
Duga nekodirajuća RNK GAS5 kao novi biomarker u onkologiji Vladimir Gašić, Nataša Tošić	113	Long noncoding RNA GAS5 as a new biomarker in oncology
Prediktivna i prognostička uloga gena p16INK4a, p14ARF i KRAS u karcinomu rektuma čoveka Bojana Kožik, Milena Krajnović, Nikola Kokanov	123	Predictive and prognostic role of p16INK4a, p14ARF and KRAS genes in human rectal carcinoma
Savremena molekularno-biološka ispitivanja prognostičkih faktora papilarnog tiroidnog karcinoma i mogućnost njihove primene u kliničkoj praksi Ilona Đorić, Jelena Janković Miljuš, Sonja Šelemetjev	133	Contemporary molecular-biological investigations of papillary thyroid carcinoma prognostic factors and their potential for application in clinical practice
Nekodirajuće RNK kao perspektiva u dijagnostici i lečenju kardiovaskularnih bolesti Ljiljana Rakićević	146	Non-coding RNAs as a prospect in diagnostics and treatment of cardiovascular diseases
Biološko delovanje polifenola nara na komponente metaboličkog sindroma: implikacije na oksidativni stres Milica Kojadinović i Aleksandra Arsić	152	Biological effect of pomegranate polyphenols on the components of metabolic syndrome: implications on oxidative stress
Biogeni utišavači virulencije vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Milka Malešević, Branko Jovčić	166	Biogenic silencers of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> virulence
Silicijum kao antistres element za biljke izložene toksičnim koncentracijama bakra Dragana Bosnić, Dragana Nikolić, Jelena Samardžić	180	Silicon as an anti-stress element for plants exposed to toxic copper

PREDGOVOR

Molekularna biologija doživljava svoj procvat u XXI veku. Od naučne discipline koja je početkom 1930-ih bila u povojima, i koja je nastojala da objedini genetiku, biohemiju i biofiziku kako bi rasvetlila tajne života, izrasla je u nauku čija su postignuća doprinela velikom napretku u medicini, veterini, poljoprivredi i farmaciji. Uz informaciono komunikacione tehnologije, molekularna biologija je najperspektivnija oblast istraživanja, od koje se očekuje da značajno doprinese boljitku života ljudi u budućnosti.

U Srbiji je molekularna biologija prepoznata relativno rano, pre nego na mnogim drugim meridijanima. Već u školskoj 1972/73. se na Biološkom fakultetu u Beogradu (tada Prirodno-matematički fakultet) osniva smer- molekularna biologija i fiziologija. U našoj zemlji se tako edukuju generacije molekularnih biologa već pola veka. I veliki naučni instituti u Srbiji osnivaju laboratorije u kojima istraživanja prate, a ponekad i predvode, svetske trendove u molekularnoj biologiji. Jedna od tih naučnih institucija je Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), osnovan 1986. godine u Beogradu. Već 35 godina naučnici iz IMGGI stavljaju najmodernije teme iz molekularne biologije u fokus svojih istraživanja.

Ovaj Tematski zbornik ima za cilj da prikaže aktuelne teme i postignuća iz oblasti molekularne biologije u prethodnoj, 2020. godini i da svedoči o tome kako su naučnici u Srbiji učestvovali u tim svetskim trendovima. Poglavlja su rezultat doktorskih teza mladih molekularnih biologa ali i prikaz aktuelnih istraživanja u kojima je istaknut doprinos naših naučnika. Od godine 2020. se očekivao veliki napredak u mnogim disciplinama zahvaljujući novim saznanjima iz molekularne biologije. Početak godine je doneo pandemiju KOVID-19 bolesti, koja je imala sve karakteristike epidemija iz ranijih vekova. Bili smo na pragu velikog razočaranja. A onda je molekularna biologija upotrebila sve svoje kapacitete, tako što je omogućila karakterizaciju virusa, uzročnika bolesti, za izuzetno kratko vreme. Iz tog razloga metode za detekciju virusa su bile razvijene u rekordnom roku, te je brza i efikasna dijagnostika postala dostupna lekarima. A potom su se pojavile vakcine, rezultat modernih metoda genetičkog inženjerstva. I tako je 2020. godina ipak bila jedinstvena u istoriji, jer je odgovor na epidemiju bio brz i efikasan, zahvaljujući, u velikoj meri, molekularnoj biologiji. Iste godine, Nobelova nagrada za hemiju je dodeljena metodi koja efikasno i tačno edituje humani genom. Vrata medicine budućnosti su se širom otvorila.

Ova sveska bi trebalo da bude prva u nizu godišnjih tematskih zbornika posvećenih aktuelnim temama iz molekularne biologije. Svesni smo kako će ovi rezultati izgledati za deceniju ili dve. Ali, ovo su „znakovi pored puta“ koje je naše vreme ostavilo, osvetljavajući put kojim se ide napred. Mi smo zadivljeni napretkom naše nauke, kad pogledamo u prošlost, ali smo i svesni koji su njeni dometi u odnosu na ono čemu nauka stremi. Radujemo se budućim sveskama i verujemo da će one otvarati nove perspektive i trasirati put napretka.

Nadamo se da će ovaj Tematski zbornik naći put do mladih ljudi, da će ih inspirisati da se opredele za naučni rad, posebno za molekularnu biologiju. Verujemo da će buduće generacije uvideti da naučni rad i u ovoj zemlji može dati doprinos svetskoj nauci a pri tome i dovesti do poboljšanja života ljudi u našoj zemlji. Od svih koji su učestvovali u stvaranju ovog svedočenja o našem vremenu, poruka za vas koji dolazite je:

„Hoćemo li na molekularnu?!“

Sonja Pavlović

IZ RECENZIJ TEMATSKOG ZBORNIKA

Trendovi u molekularnoj biologiji

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* oslikava trenutno stanje i fokus istraživanja u molekularnoj biologiji u Srbiji. Izabrane tematske oblasti i reprezentativni radovi jasno govore o mogućnostima i dometima ove naučne oblasti i spremnosti istraživača u Srbiji da prate trendove i savremene naučne pristupe.

Osim trenutno aktuelnog COVID-19, molekularna biologija je unapredila i obogatila istraživanja u medicini kroz oblast biomedicine. Težište ovog Tematskog zbornika je na rezultatima istraživanja molekularne osnove kompleksnih i retkih bolesti. Proučavanje prokariota dovelo je do mnogih fundamentalnih i revolucionarnih otkrića u molekularnoj biologiji, koja su otvorila put ka biotehnološkoj primeni. Jedno od takvih otkrića je i CRISPR/Cas9 tehnologija za editovanje genoma. Veoma važna oblast istraživanja je i potraga za inovativnim načinima kontrole infekcija izazvanih bakterijama koje su rezistentne na konvencionalne antibiotike. O ovim temama se takođe govori u Tematskom zborniku. Istraživanja u molekularnoj biologiji biljaka ne samo da su proširila znanja o ovim organizmima, već su otvorila put ka primeni savremenih metoda za poboljšanje osobina biljaka i povećanje prinosa. U tom smislu je veoma zanimljiv i ilustrativan rad koji je prikazan u ovom Zborniku.

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* jasno je ukazao na naučni i širi društveni značaj istraživanja u molekularnoj biologiji. Ovim prvim brojem nagoveštava se da će Zbornik ne samo pratiti i dokumentovati najznačajnija dostignuća u molekularnoj biologiji, već da će biti podstrek i inspiracija istraživačima u Srbiji.

Prof. Svetlana Radović, redovni profesor Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji“ je sačinjen od 17 poglavlja u kojima su predstavljeni naučni rezultati iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije. Veliki broj poglavlja iz Zbornika je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji.

Najbolji primer postignuća molekularne biomedicine je odgovor ove nauke na pandemiju KOVID-19. Dijagnostika je omogućena uzuzetno brzo jer je molekularna biologija bila spremna za ovaj zadatak. Ipak je razvoj vakcina u fascinantnom roku najveće postignuće ove nauke. Molekularna biologija je pokazala svoju snagu u pravom trenutku i postala najznačajnija nauka u kriznim momentima za čovečanstvo, kako u svetu, tako i u našoj zemlji.

Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije.

Prof. dr Vesna Škodrić-Trifunović, redovni profesor Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Ovaj Tematski zbornik kroz četiri celine daje pregled najznačajnijih ostvarenja u molekularnoj biologiji u svetu, a kojima se bave i istraživači u Srbiji. U okviru 17 preglednih radova prikazani su različiti rezultati - od onih koji su obeležili prethodnu godinu (posvećeni COVID-19 i CRISPR/Cas9 tehnologiji), preko novih dostignuća u biomedicini (retkih i kompleksnih bolesti), do molekularno bioloških istraživanja prokariota i biljaka.

Značaj ovog Zbornika je višestruk, ogleda se ne samo u činjenici da su najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti objedinjena i postala dostupna široj javnosti na maternjem jeziku, već i zbog toga što su radove napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (6), fakulteta (3) i klinika (2) iz Srbije, u kojima se ta istraživanja aktivno sprovode. Naime, saznanja o SARS-CoV-2 koronavirusu, uzročniku nove bolesti COVID-19, se kontinuirano uvećavaju i veoma je važno što i naučnici iz naše zemlje daju doprinos u razumevanju ove pandemije. Isto se odnosi i na najnovije tehnologije za manipulaciju molekula DNK, koje su dovele do revolucionarnih pomaka u biomedicinskim naukama. Stoga, prikazana istraživanja molekularne osnove različitih bolesti najsavremenijim metodološkim pristupima, primena dobijenih rezultata u dijagnozi, preciznom predviđanju progresije bolesti i lečenju, kao i razvoju novih molekularnih terapeutika, daju realnu osnovu očekivanjima da će personalizovana medicina uskoro postati široko dostupna.

Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Personalizovana medicina i COVID-19: značaj genomskog profilisanja pacijenata i bioinformatike

Branka Zukić, Biljana Stanković, Nikola Kotur

Laboratorija za molekularnu biomedicinu, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kontakt: branka.zukic@imgge.bg.ac.rs

Apstrakt

Novi koronavirus SARS-CoV-2, uzročnik upale pluća, sposoban je da zarazi ljude i izazove novu bolest COVID-19 koja je preopteretila zdravstvene sisteme širom planete i izazvala globalnu ekonomsku krizu. Klinička slika i tok bolesti kod pacijenata obolelih od COVID-19 varira od asimptomatske do letalnog ishoda. Kako se radi o istom uzročniku bolesti, individualni genomski profil pacijenta krije odgovor na pitanje medicinske nauke o uzroku ovog fenomena. U radu su sumirana dosadašnja znanja o genetičkim markerima koji su odgovorni za široki spektar kliničkih slika, kao i da li se već može primeniti individualizovan pristup lečenju. Prikazane su dosada istraživane varijante u genima (sa osvrtom na populacione specifičnosti) odgovorne za predispoziciju i odgovor na SARS-CoV-2 virusnu infekciju, farmakogenetičke varijante od značaja za lekove koji se koriste u lečenju pacijenata obolelih od COVID-19, kao i nutrigenetički markeri u genima važnim za metabolizam mikronutrijenata, vitamina D, selena i cinka, koji se takođe koriste u terapiji pacijenata sa COVID-19. Udruženi napor istraživača, multidisciplinarni pristup, dostupnost modernih tehnologija koje imaju kapacitet analize celokupnih genoma, buduće sveobuhvatnije studije sa dobro okarakterisanim grupama pacijenata, kao i razvoj robusnijih bioinformatičkih alata koji koriste mašinsko učenje i napredne statističke metode, omogućiće identifikaciju novih genetičkih markera čoveka povezanih sa COVID-19, bolje razumevanje same patofiziologije bolesti, razvoj prave ciljane terapije kao i istaći značaj nutrigenomike i farmakogenomike za primenu personalizovane medicine u lečenju COVID-19.

Gljučne reči: COVID-19, genomika, bioinformatika, nutrigenetika, farmakogenetika

Personalized medicine and COVID-19: the importance of genomic host profiling and bioinformatics

Branka Zukić, Biljana Stanković, Nikola Kotur

Laboratory for Molecular Biomedicine, Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: branka.zukic@imgge.bg.ac.rs

Abstract

The new cause of pneumonia, coronavirus SARS-CoV-2, capable of infecting people and causing the new disease COVID-19, overloaded health systems around the planet and caused a global economic crisis. The clinical presentation and the course of the disease in COVID-19 patients vary from asymptomatic to lethal. As it is the same cause of the disease, the individual genomic profile of the patient reveals the answer to the question of medical science about the cause of this phenomenon. The paper summarizes the current knowledge about genetic markers responsible for a wide range of clinical pictures, as well as whether an individualized approach to treatment can already be applied. The variants identified so far in genes (with reference to population specifics) responsible for predisposition and response to SARS-CoV-2 viral infection, pharmacogenetic variants of importance for drugs used in the treatment of patients with COVID-19, as well as nutrigenetic markers in genes important for the metabolism of the micronutrients, vitamin D, selenium and zinc, also used in the therapy of patients with COVID-19, are presented. The combined effort of researchers, a multidisciplinary approach, the availability of modern technologies that have the capacity to analyze entire genomes, future more comprehensive studies with well-characterized patient groups, and the development of more robust bioinformatics tools using machine learning and advanced statistical methods will enable the identification of novel human genetic markers associated with COVID-19, better understanding of the pathophysiology of the disease, development of the proper targeted therapy as well as point out the importance of nutrigenomics and pharmacogenomics for the application of personalized medicine in the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, genomics, bioinformatics, nutrigenetics, pharmacogenetics

Novi virus, uzročnik upale pluća, se pojavio prvi put u decembru 2019. godine u Vuhanu, Narodna Republika Kina [1]. Kako je ustanovljeno da pripada porodici betakoronavirusa [2] i zbog velike sličnosti sa MERS-CoV (eng. *Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus*, MERS-CoV, 50% identičnosti sekvence genoma) [3] i SARS-CoV (eng. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*, SARS-CoV, 79% identičnosti sekvence genoma) [4] koji su u prethodne dve decenije izazvali dve epidemije sa stopama smrtnosti od 9,5% i 34,4% [5], novi virus je nazvan SARS-CoV-2, a bolest koju izaziva - koronavirusna bolest 2019 ili COVID-19 (eng. *COroNaVirus Disease 2019*) [6]. Bolest se veoma brzo, kapljičnim putem, proširila po gradovima i državama sveta, ozbiljno preopteretila zdravstvene sisteme širom planete i izazvala globalnu ekonomsku krizu. Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*, WHO) je već u martu 2020. proglasila pandemiju i pozvala na globalnu akciju pronalazjenja načina za sprečavanje širenja i lečenje bolesti COVID-19 [7].

Kliničke manifestacije ove virusne infekcije variraju od asimptomatskih do teških akutnih respiratornih sindroma i letalnih ishoda. U kategoriju osoba sa značajno većim rizikom za razvoj teške kliničke slike i većom stopom smrtnosti spadaju ljudi stariji od 60 godina, gojazni ljudi, muškarci, imunokompromitovani, osobe sa hroničnim bolestima poput kardiovaskularnih oboljenja, dijabetesa i hroničnih bolesti pluća, osobe sa malignitetima, pušači i ljudi lošijeg socioekonomskog statusa [8,9]. Simptomi se javljaju oko 5 dana nakon infekcije i uključuju višednevnu visoku temperaturu, suv kašalj, malaksalost, kratak dah, bol u mišićima. Teške kliničke slučajeve COVID-19 karakterišu upale pluća koje zahvataju preko 50% plućnog tkiva i saturacija krvi kiseonikom ispod 93% [10]. U oko 40% obolelih su prisutni i gastrointestinalni simptomi kao što su dijareja, povraćanje i gubitak na težini [11]. Većina obolelih se oporavi bez potrebe za bolničkim lečenjem sa blagim (40%) ili umereno teškim simptomima (40%) COVID-19. U oko 15% COVID-19 bolesnika neophodna je hospitalizacija, dok 5% obolelih zahteva intenzivno lečenje zbog teškog akutnog respiratornog sindroma, septičkog šoka, teške obostrane upale pluća ili tromboembolijskih komplikacija. Tešku kliničku sliku COVID-19 karakteriše prekomerni imunološki odgovor koji dovodi do nastajanja tzv. citokinske oluje praćene sistemskom inflamacijom, otkazivanjem unutrašnjih organa i često letalnim ishodom [12]. Posledice koje ostaju nakon infekcije virusom još uvek nisu dovoljno istražene, iako je sve veći broj slučajeva pacijenata sa takozvanim post-COVID stanjem. Post-COVID odlikuju simptomi poput vrtoglavice, bola u zglobovima i grudima i nedostatka daha, ili disfunkcija organa tokom više od 28 dana od infekcije virusom SARS-CoV-2 [10].

Poznato je da težini COVID-19 bolesti mogu da doprinesu određene karakteristike čoveka kao što su gojaznost ili starost preko 60 godina kao i ekološki i socijalni faktori koji imaju ulogu u izloženosti SARS-CoV-2 virusu, ali oni ne mogu u potpunosti da objasne različit odgovor na infekciju istim virusom kod različitih osoba. Kako klinička slika i tok bolesti obolelih od COVID-19 variraju od aspimtomatske do letalnog ishoda, postalo je jasno da individualni genomski profil pacijenta krije odgovor na pitanje medicinske nauke o uzroku ovog fenomena. Tehnologije sekvenciranja nove generacije koje omogućavaju sveobuhvatnu analizu pojedinačnih genoma zajedno sa GWAS (eng. *genome wide association studies*) studijama (utvrđivanje povezanosti genetičkih markera sa patološkim fenotipom) i meta-analizama, donele su veliki napredak na polju biomedicinskih nauka. Omogućena je identifikacija specifičnih gena ili genetskih varijanti čoveka koje mogu da se dovedu u vezu sa predispozicijom za razvoj teške kliničke slike COVID-19 ili odgovorom na infekciju SARS-CoV-2 virusom i otkrića novih bioloških mehanizama u patogenezi bolesti. Imajući u vidu populacione specifičnosti, značajno je utvrditi kako se učestalosti ovih varijacija razlikuju među različitim svetskim populacijama. Kako ciljana terapija za efikasno lečenje pacijenata sa COVID-19 još uvek nije razvijena i dostupna, iako su nedavno razvijene vakcine, prenamena postojećih antivirusnih lekova za lečenje srodnih virusnih infekcija može biti racionalan pristup upravljanju pandemijom COVID-19. Od izuzetnog značaja za efikasnost terapije je prepoznati i sprečiti neželjena dejstva lekova. Identifikacija genetičkih varijanti i molekula važnih u patogenezi bolesti bi mogla da pomogne u razvoju ciljane terapije. Takođe, od početka pandemije je postalo jasno da je primena određenih mikro-nutrijenata u ishrani važna kod COVID-19 pacijenata, kako zbog jačanja imunološkog odgovora za odbranu od virusa, tako i zbog ublažavanja po život opasnih komplikacija SARS-CoV-2 infekcije.

PREDISPOZICIJA I ODGOVOR NA SARS-CoV-2 VIRUSNU INFEKCIJU

Studija koja je analizirala simptome COVID-19 kod monozigotnih i dizigotnih blizanaca, pokazala je da se u 50% slučajeva razlikuje „predviđeni COVID-19“ fenotip od stvarnog i da je to posledica genetskih faktora [13].

Geni čoveka povezani sa osetljivošću i otpornošću na virusnu infekciju su obično oni koji kodiraju proteine uključene u proces ulaska virusa u ćelije čoveka, poput gena koji kodiraju receptore, ko-receptore i enzime koji modifikuju receptore [14]. Za infekciju ćelija domaćina od velikog značaja je S protein SARS-CoV-2 virusa, karakterističnog šiljastog oblika. S1 subjedinica S proteina sadrži receptor-vezujući domen (eng. *receptor-binding domain*, RBD) koji se vezuje za angiotenzin-konvertujući enzim 2 (eng. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) dok je S2 fragment S proteina uključen u ulazak virusa u ćelije. RBD u takozvanoj „uspravnoj“ poziciji omogućava prepoznavanje ACE2 receptora, dok „spuštena“ pozicija omogućava izbegavanje odgovora imunskog sistema domaćina. RBD SARS-CoV-2 se najčešće nalazi u „spušte-

nom” položaju koji i pored toga zadržava visok afinitet prema ACE2 receptoru [15]. ACE2 receptori se nalaze na površini alveolarnih epitelnih ćelija tipa 2 u plućnom tkivu kao i na površini ćelija disajnih puteva, srca, krvnih sudova, jetre, bubrega i digestivnog trakta [16]. Upravo zbog toga COVID-19 ima raznovrsne simptome i razlikuje se od drugih respiratornih infekcija [17]. Po vezivanju za ACE2 receptor, SARS-CoV-2 endocitozom ulazi u ćeliju. Virusna RNK regrutuje ribosome domaćina kako bi sintetisala proteine neophodne za svoju replikaciju, replikuje se u citoplazmi ćelija domaćina, sintetisani novi virioni se oslobađaju putem endoplazmatičnog retikuluma i Goldžijevog aparata, dok ćelije domaćina podležu apoptozi. Ulazak koronavirusa u ćeliju omogućen je transmembranskom proteazom TMPRSS2 (engl. *transmembrane protease, serine 2*) koja ima dvostruku ulogu: aktivira ACE2 receptor i aktivira S protein virusa tako što ga seče omogućavajući fuziju virusnog omotača i ćelijske membrane. Lizozomalni enzimi katepsini takođe seku i tako aktiviraju S protein SARS-CoV-2 virusa [18,19]. Pokazano je da preaktivacija virusa enzimom furinom doprinosi infekciji ćelija u kojima je ekspresija proteaza i katepsina snižena [20–22]. Preaktivacija furinom predstavlja kompenzaciju za konformaciju „spuštenog” RBD-a, omogućavajući koronavirusu kako uspešnu infekciju ćelija, tako i izbegavanje imunskog odgovora.

Nedavne studije bavile su se varijantama gena *ACE2* koje bi mogle direktno uticati na vezivanje za S protein SARS-CoV-2 i populaciono specifične razlike češćih varijanti gena *ACE2* [23]. Identifikovane su 32 varijante u genu za *ACE2* koje potencijalno utiču na sam ACE2 protein odnosno na njegovu aminokiselinsku sekvencu [24]. Takođe, varijante u *ACE2* genu koje utiču na vezivanje S proteina SARS-CoV-2 virusa za ACE2 receptor mogle bi biti od značaja (lizin 31 i tirozini 41, 82–84 i 353–357) [25]. Zanimljivo je da su ove varijante identifikovane u kineskoj populaciji a u drugima ne, što bi moglo da ukazuje da nema varijanti koje prirodno doprinose rezistenciji za vezivanje S proteina koronavirusa u drugim populacijama. Sedam hotspot varijanti je izdvojeno koje se javljaju u različitim populacijama (Lys26Arg, Ile468Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp i Leu731Ile/Leu731Phe). Analiza ekspresije *ACE2* je pokazala 15 eQTL (eng. *expression quantitative trait loci*) varijanti sa većom učestalošću u kineskoj populaciji i populaciji istočne Azije u poređenju sa evropskom populacijom [24]. Nedavna studija identifikovala je i okarakterisala 33 varijante *ACE2* na uzorku od oko 7000 italijanskih ispitanika [26]. Za varijantu N720D blizu mesta sečenja sa TMPRSS2, i tri varijante (V69C, L351V, P389H) je predviđeno da izazivaju konformacione promene ACE2 receptora koje menjaju interakcije sa RBD S proteina virusa. Strukturno modeliranje identifikovalo je varijante u *ACE2* genu koje povećavaju (S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, K102P, H378R) ili smanjuju (K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, I50F, N51S, M62V, K68E, F72V, I83H, G326E, G352V, D355N, K388L, D509I) osetljivost na SARS-CoV-2 na osnovu interakcija sa S proteinom virusa [27]. Nedavno istraživanje na uzorku evropskih i istočnoazijskih COVID-19 pacijenata je identifikovalo dve varijante *ACE2* (K26R i I468V) koje imaju potencijalno niže afinitete vezivanja za protein S [28]. Analiza transkriptoma pluća pacijenata sa dijabetesom, hipertenzijom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća otkrila da je ekspresija *ACE2* kod ovih pacijenata znatno veća nego u plućima zdravih osoba [29]. Ova činjenica može objasniti zašto su ove osobe predisponirane za razvoj teže kliničke slike COVID-19. Međutim, druge studije sugerišu da veća ekspresija *ACE2* može biti protektivni faktor za oštećenje pluća, jer ekspresija *ACE2*, bar u model sistemima životinja, opada sa godinama [30].

Za varijante u genu *TMPRSS2* je takođe pokazano da bi mogle da utiču na težinu kliničke slike COVID-19 pacijenata [31]. Pokazano je da u populaciji Italije prisutno manje patogenih varijanti u *TMPRSS2* genu u poređenju sa Evropljanima. Četiri egzonske varijante (3 sinonimne varijante i jedna *missense* p.Val160Met, rs12329760) identifikovane su sa značajno različitim učestalostima kada poredimo italijansko stanovništvo sa istočnim Azijatima i Evropljanima. Ranije je utvrđeno da je rs12329760 varijanta asociarna sa genomskim rearanzmanima koji uključuju *TMPRSS2* i koji povećavaju rizik od nastanka raka prostate [32]. Španska studija je pokazala vezu varijante *TMPRSS2* rs75603675 sa SARS-CoV-2 infekcijom [33]. Analiza ekspresije *TMPRSS2* gena pokazala je da postoje velike razlike u ekspresiji ovog gena između svetskih populacija [31].

Dve retke varijante, p.Thr33Ala i p.Gly146Ser, otkrivene su u genu za furin [34]. Varijanta p.Gly146Ser utiče na stabilnost furina i može promeniti njegovu sposobnost da seče mesta slična furinu u S proteinu SARS-CoV-2. Identifikovana je rs35074065 varijanta koja je istovremeno povezana sa povećanom ekspresijom *TMPRSS2* i smanjenom ekspresijom interferonom-inducibilnog *MX1* gena u plućnom tkivu, koji kodira protein koji učestvuje u ćelijskom anti-virusnom odgovoru [35]. Nosioci ove varijante mogu biti osetljiviji na SARS-CoV-2 infekciju zbog povećane ekspresije *TMPRSS2* na površini ćelija i istovremenog prigušivanja ćelijskog antivirusnog odgovora. Istraživanje varijanti u *TMPRSS2* genu kod italijanskih COVID-19 pacijenata otkrilo je česti „evropski” haplotip (rs463727, rs34624090, rs55964536, rs734056, rs4290734, rs34783969, rs11702475, rs35899679, rs35041537), potpuno odsutan u azijskoj populaciji. Ovaj haplotip je funkcionalno asociiran sa drugom varijantom (rs8134378) lociranom na enhenseru *TMPRSS2* gena koji reaguje na androgene [36]. Pretpostavlja se da ovaj haplotip utiče na povećanu ekspresiju *TMPRSS2* gena na androgen-specifičan način, što sugeriše na mogući mehanizam povećanog rizika za razvoj teške kliničke slike COVID-19 kod muškaraca [31]. Varijante gena za androgene receptore koreliraju sa osetljivošću na androgene i uključene su u bolesti poput androgene alopecije i raka prostate, stanja koja su povezana sa lošijim ishodima COVID-19 i hospitalizacijom [37]. Brojni drugi geni vezani za X hromozom (poput *IL13*, *IL4*, *IL10*, *XIST*, *TLR7*, *FOXP3*) i geni vezani za Y hromozom (*SRI*, *SOX9*) mogu biti u osnovi seksualno-dimorfnih imunoloških odgovora [38].

Još neke proteze pored TMPRSS2 i furina, kao što su plazminogen, tripsin i transmembranska serinska proteaza 11A (TMPRSS11a), mogu da učestvuju u procesu ulaska SARS-CoV-2 virus u ćelije čoveka. Identifikovane su varijante u genima za plazminogen (p.Arg261His i p.Ala494Val u *PLG* genu) i tripsin (p.Asn54Lys u *PRSS1* genu) koje mogu da se dovedu u vezu sa različitim odgovorom na SARS-CoV-2 infekciju. Plazminogen je prisutan u plućnom tkivu, tačnije u disajnim putevima, alveolarnim epitelnim ćelijama tipa I i II kao i u endotelnim ćelijama [39]. Tripsin-1 kodira gen *PRSS1* i u svom aktivnom obliku ekspirira se u tankom crevu i u epitelnim ćelijama disajnih puteva i alveola tipa I i II [39]. Otkrivene su dve retke varijante u genu za *PRSS1*, c.592-8C>T i p.Asn54Lys. Varijanta c.592-8C>T može uticati na proces RNK iskrajanja, i tako na nivo proteina tripsin-1, a varijanta p.Asn54Lys bi mogla da izmeni njegovo katalitičko mesto. Transmembranska serinska proteaza 11A, kodirana *TMPRSS11a* genom, takođe je prisutna u gornjim disajnim putevima i u digestivnom traktu [40]. U genu *TMPRSS11A* otkrivene su dve retke varijante: p.Lys48Arg i p.Arg328Gln čiji efekat tek treba da se utvrdi.

Težina kliničke slike COVID-19 varira između zaraženih osoba, ali i između različitih populacija. Populacione studije su pokazale da bi varijante u genima koji kodiraju proteaze (furin, *PLG* i *PRSS1*) mogle biti dobri kandidati u predstojećim studijama čiji bi cilj bio objasniti razlike u kliničkim manifestacijama, stopi oporavka i stopi mortaliteta od COVID-19 koje se razlikuju među različitim populacijama [35,41].

Geni koji učestvuju u urođenom imunom odgovoru čoveka na virusne infekcije mogu biti od velikog značaja za odgovor na samu SARS-CoV-2 infekciju [42]. Geni HLA lokusa (engl. *human leukocyte antigen*, HLA) predstavljaju važan faktor u odgovoru na prisustvo patogena u organizmu domaćina. U grupi pacijenata sa težim kliničkim simptomima COVID-19 učestalost alela *HLA-DRB1*04:01* bila je značajno niža u odnosu na učestalost u grupi asimptomatskih pacijenata, što ukazuje na protektivno svojstvo ovog alela. Alel *HLA-DRB1*04:01*, asociran sa asimptomatskim prenošenjem, relativno je čest u populacijama evropskog porekla koje naseljavaju severnije predele Evrope [43]. Pokazane su takođe i značajno različite učestalosti alela gena HLA između pacijenata sa težim oblicima COVID-19 i asimptomatskih pacijenata [43]. Jedna studija je otkrila da je *HLA-A*24:02* povezan sa osetljivošću na COVID-19 kod četiri od pet pacijenata iz Vuhana [44]. Nekoliko studija je koristilo prediktivne algoritme za identifikovanje koji HLA aleli igraju važnu ulogu u posredovanju zaštite od SARS-CoV-2 otkrivajući HLA alele povezane sa prepoznavanjem virusnog peptida epitopa [45,46]. *HLA-B*15:03* alel je identifikovan sa visokim kapacitetom za prezentaciju peptida poreklom od SARS-CoV-2 i drugih patogenih koronavirusa, što ukazuje na njegovu zaštitnu ulogu [45]. Suprotno tome, nosioci *HLA-B*46:01* mogu imati slabiji imunološki odgovor i razviti ozbiljnije simptome.

Studija koja je obuhvatila 1980 COVID-19 pacijenata u Španiji i Italiji, identifikovala je dva regiona povezana sa respiratornom insuficijencijom izazvanom SARS-CoV-2 [47]. Jedan region se nalazio unutar lokusa ABO krvnih grupa, pa su osobe sa A krvnom grupom imale veći rizik za razvoj teže kliničke slike, dok je O krvna grupa pokazala zaštitni efekat [48]. Drugi lokus na 3p21.31 uključuje šest gena (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *FICO1*, *CKSCR6*, *KSCR1* i *CCR9*), među kojima su i receptori za hemokine i gen *SLC6A20* koji kodira za transporter za koji interaguje sa ACE2 receptorom.

Prethodno znanje o epidemiji SARS-CoV ukazuje da bi geni *MBL2* i *OAS1*, uključeni u urođeni imunološki odgovor čoveka na SARS-CoV infekciju, mogli da modulišu osetljivost na infekciju betakoronavirusima [49,50]. Tri *MBL2* varijante, p.Arg52Cis, p.Gli54Asp i p.Gli57Glu u *MBL2*, koje su pokazale znatne razlike u učestalostima među analiziranim populacijama sveta, imale su štetan efekat na *MBL2* protein [41]. Ove varijante u kodirajućem regionu utiču na stabilnost i koncentraciju *MBL2* proteina u serumu, pa su niski nivoi *MBL2* povezani sa povećanom osetljivošću na virusnu infekciju [51]. Interferoni tipa I (IFN) mogu da inhibiraju replikaciju virusa i dalje da indukuju ekspresiju različitih proteina sa antivirusnom aktivnošću [52]. Jedan od njih kodira gen *OAS1* koji sintetiše 2',5'-oligoadenilate, nakon čega se aktivira RnazaL, seče jednolančane RNK, što dovodi do degradacije virusne RNK i inhibicije replikacije virusa [53]. U genu *OAS1* otkrivene su tri retke varijante: p.Arg47Gln, p.Ile99Val i p.Arg130His. Varijanta p.Gly162Ser u *OAS1* genu je pokazala potencijalno patogeni efekat na funkciju *OAS1* proteina, smanjujući mu stabilnost. Najveća učestalost ove varijante zabeležena je u Afričkoj populaciji [41].

Retke varijante u genima koji su uključeni u odgovor IFN kao što su poznate varijante u genima za *IRF7*, *IFNAR1*, *TLR3*, *TICAM1*, *TBK1* i *IRF3* ili novo otkrivene varijante u genima za *UNC93B1*, *IRF7*, *IFNAR1* i *IFNAR2*, mogu biti uključene u teške oblike COVID-19 [54].

COVID-19 Host Genetics inicijativa, konzorcijum istraživača iz 19 zemalja i 46 studija, meta-analizama i GWAS studijama na skoro 50000 COVID-19 pacijenata [55] otkrila je 15 značajnih lokusa širom genoma koji su povezani sa infekcijom SARS-CoV-2 ili teškim manifestacijama COVID-19. Varijante *DPP9* gena potvrđuju prethodne dokaze o uvećanom riziku od intersticijske bolesti pluća kod njegovih nosilaca. Različite varijante unutar *TYK2* pokazuju zaštitni efekat na nekoliko autoimunih bolesti. Varijante u lokusu 17q21.31 ranije su bile povezane sa plućnom funkcijom. Za nekoliko lokusa za koje je prethodno pokazano da imaju značajan uticaj na funkciju pluća nije potvrđeno da imaju značaj (*CKSCR6*, *LZTFL1*, *IFNAR2* i *OAS1/2/3* lokusi). Dva lokusa koja utiču na težinu COVID-19 bolesti otkrivena su u studijama osoba sa istočnoazijskim poreklom. Jedan od ovih lokusa, blizu *FOXP4*, čest u istočnoj Aziji (40%), i u popula-

ciji bliskog istoka i Americi, ali ima malu učestalost u većini evropskih populacija (2-3%). Prethodne studije su potvrdile povezanost ovog lokusa sa nastankom raka pluća [56] ili intersticijalne bolesti pluća [57].

Analizirana je uloga prenatlaženog inflamatornog odgovora koji dovode do patologije povezane sa infekcijom SARS-CoV-2 [58]. Opuštanje proinflatornih citokina (IL-6, IL-1b, TNFa) tokom infekcije, citokinska oluja, povezano je sa razvojem ozbiljnog oštećenja alveola i upale pluća karakterističnih za sindrom akutnog respiratornog distresa. Pored toga, hronična upala je jedna od ključnih karakteristika starenja, gojaznosti i nekih komorbiditeta (hipertenzija, dijabetes) koji takođe utiču na klinički tok i ishod COVID-19. IL-6 je centralni proinflatorni citokin sa pleiotrofnim funkcijama i specifičnim efektima u mikrookolini pluća tokom virusnih infekcija. Pokazano je da upalu pluća COVID-19 karakteriše poremećaj regulacije imunog sistema sa prekomernom proizvodnjom IL-6 što može predvideti respiratornu insuficijenciju i smrt kod pacijenata sa COVID-19 [59,60]. Meta-analiza 671 teških slučajeva bakterijske i virusne ne-COVID-19 upale pluća i 2910 lakših slučajeva bakterijske i virusne upale pluća utvrdila je značajnu povezanost alela IL-6-174C (povezan sa višim nivoom IL-6) sa težinom upale pluća [61].

Nedavni izveštaji opisuju COVID-19 pacijente sa kardiovaskularnim faktorima rizika koji razviju sistemsko otkazivanje organa i trombozu, uključujući infarkt miokarda i ishemijski moždani udar [62]. Pokazano je da je izmenjen profil ekspresije trombocitnih gena i funkcionalni odgovor trombocita kod COVID-19 pacijenata. Nalazi studije ukazuju da trombociti mogu preuzeti SARS-CoV-2 RNK nezavisno od ACE2 receptora. Povećanje aktivacije i agregacije trombocita kod COVID-19 pacijenata moglo bi se delimično pripisati aktivaciji MAP kinaznog puta i stvaranju tromboksana [63].

FARMAKOGENOMIKA LEKOVA KOJI SE KORISTE U TERAPIJI COVID-19

Iako su nedavno razvijene vakcine koje bi mogle pomoći u suzbijanju pandemije [64], lečenje COVID-19 pacijenata je i dalje izuzetno važno. Pošto ne postoje odobreni terapeutici za lečenje COVID-19 pacijenata, mogućnost prenamene postojećih (anitvirusnih) lekova je, bar za početak, način da se pacijentima pomogne dok se ne razvije odgovarajuća ciljana terapija. Prepoznavanje povećanog rizika za pojavu neželjenih reakcija i neuspeha lečenja kod pacijenata sa COVID-19 je važno da se lečenje ne bi dodatno ugrozilo. Farmakogenomika proučava odgovor čoveka na lekove uslovljen DNK zapisom u genima odgovornim za metabolizam određenog leka. Ona je osnov za primenu personalizovane medicine. Cilj farmakogenomike i personalizovane medicine je da identifikuju genomske i kliničke promene da bi se predvideo individualni rizik za razvoj i tok bolesti, kao i pojedinačni odgovor na terapiju [65,66]. U nedostatku vremena za testiranje farmakogenomskih markera kod pojedinaca, populaciona farmakogenomika bi mogla biti od koristi u proceni povećanog rizika za pojavu neželjenih reakcija i neuspeha lečenja kod pacijenata sa COVID-19.

Među prvim lekovima koji su korišćeni za lečenje COVID-19 pacijenta su dve grupe lekova, antimalarici hlorokin/hidroksiklorokin i kombinacija antivirusnih lekova lopinavir/ritonavir, kao i antibiotik azitromicin [67]. Nešto kasnije u kliničke protokle za lečenje COVID-19 su uvršćeni i danuravir, takođe antivirusni lek, inhibitori RNK polimeraze ribavirin, remdesivir i favipiravir, zatim interferon, antagonist IL-6 odnosno tocilizumab, JAK2 inhibitori i kortikosteroidni lekovi [68].

Hlorokin ometa terminalnu glikozilaciju ćelijskog receptora ACE2 i tako sprečava ulazak virusa u ćelije. Takođe inhibira replikaciju, transport i oslobađanje virusa. Hlorokin ima imuno-modulirajuću aktivnost, koja može sinergistički pojačati njegov antivirusni efekat *in vivo* [69,70]. Hidroksihlorokin je analog hlorohina, rastvorljiviji od hlorohina, i ima isti mehanizam delovanja kao i hlorokin [71]. Hlorokin se metaboliše pomoću enzima CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 i CYP1A1. Metabolit hlorokina posle enzimske reakcije sa CYP2C8 je efikasniji od samog leka [72]. Hlorokin napušta ćeliju aktivnim transportom preko ABCB1 transportera i supstrat je transportera kodiranih *SLCO* genima [73]. Svi pomenuti proteini mogli bi imati uticaj na metabolizam hlorokina ako su u odgovarajućim genima prisutne farmakogenetičke varijacije. Geni uključeni u farmakokinetiku hidroksihlorohina i hlorohina su prepoznati farmakogeni [74]. Preporuka za korišćenje hlorokina i hidroksihlorokina u lečenju COVID-19 pacijenta je opozvana u junu 2020. na osnovu novih podataka koji sugerišu da potencijalna korist ovih lekova možda neće nadmašiti njihove poznate i potencijalne rizike. Naime, poznati su neželjeni efekti terapije hlorokinom i hidroksihlorokinom. Derivati hlorohina mogu izazvati ireverzibilnu toksičnu retinopatiju jer se vezuju za melanin u pigmentiranim ćelijama oka [75], poremećaje srčanog ritma (produženje QC intervala, Torsade de Pointes, ventrikularnu aritmiju i srčani zasto) posebno kada se pacijenti leče kombinovano sa ritonavrirom i lopinavrirom [76], gastrointestinalne (mučnina, grčevi) i kožne (osip, svrab) manifestacije za koje se smatra da nisu ozbiljne, zatim hipoglikemiju i supresiju koštane srži pri dugotrajnoj, ali ne i pri kratkotrajnoj upotrebi [77]. Pacijenti sa nedostatkom glukoze-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD) imaju veliki rizik od razvoja teške hemolize nakon uzimanja hlorokina [78]. Preporučuje se ispitivanje *G6PD* pre uvođenja hlorokina. Iako je profil toksičnosti hlorokina i hidroksihlorokina sličan, hidroksihlorokin se bolje podnosi i ima manju učestalost toksičnosti od hlorokina [76]. Studija na 194 pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom pokazala je da je odnos aktivnog metabolita hidroksihlorokina u odnosu na njegov osnovni lek povećan za ~20% kod nosilaca varijante *CYP2D6* rs1135840 [79]. U

grupi od 164 pacijenata zaraženih malarijom, kod nosilaca alela sa niskom aktivnošću *CYP2C8**2, *3 i *4 pokazano je nakon tretmana hlorokinom da su asociirani sa manjim smanjenjem gametocita *Plasmodium vivax* i *Plasmodium ovale* od nosilaca alela bez tih varijanti [80]. Naknadna analiza je pokazala da su varijantni aleli *SLCO1A2* i *SLCO1B1* uticali na niži klirens gametocita *Plasmodium vivax* i *Plasmodium ovale* od alela bez varijanti nakon prilagođavanja doze hlorokina na osnovu varijanti u *CYP2C8* genu [73]. Retinopatija se ređe javlja kod osoba sa varijantnim alelom *ABCA4* c.5814A>G [81]. Četiri varijante u farmakogenima *G6PD* i *CYP2C8* verovatno su povezane sa odgovorom na hlorokin i hidroksihlorokin. Učestalost varijante *G6PD* rs2230037, povezane sa nedostatkom *G6PD* i hemolitičkom anemijom, iznosi oko 10% za srpsku populaciju, što je više nego u finskoj populaciji (5,6%), ali niža u poređenju sa južnoazijskim (27,8%) i Afrikancima (26,7%) [82]. Tri varijante *CYP2C8* gena, rs10509681, rs11572103, rs1058930, povezuju se sa smanjenom aktivnošću enzima *CYP2C8* [82].

Azitromicin je makrolidni antibiotik. Pacijenti sa oslabljenim imunološkim sistemom nakon infekcije SARS-CoV-2 su podložni bakterijskoj superinfekciji, pa bi azitromicin mogao biti koristan u lečenju COVID-19. Osim toga, azitromicin se pokazao efikasnim u sprečavanju teških respiratornih komplikacija kod pacijenata sa virusnim infekcijama [83]. Metaboliše ga enzim *CYP3A4*. Ovaj antibiotik se izbacuje iz ćelije transporterima *ABCB1* i *ABCC2*. Varijante u genu *ABCB1* rs2032582 i rs1045642 mogu biti uzrok smanjenih koncentracija azitromicina u plazmi pa samim tim i umanjenog terapijskog odgovora na azitromicin [84]. Iste varijante dovode se u vezu i sa odgovorom na lekove lopinavir i ritonavir.

Efikasnost samog hidroksihlorokina i u kombinaciji sa antibiotikom azitromicinom u suzbijanju infekcije SARS-CoV-2 u gornjim disajnim putevima COVID-19 pacijenata potvrđena je u dve francuske studije [85,86]. Novija studija pokazala je da ne postoji poboljšanje kod pacijenata sa COVID-19 lečenih kombinovanom terapijom hidroksihlorokina i azitromicina [87].

Terapija koja je obećavala uspeh u lečenju COVID-19 je antiretrovirusna kombinacija lekova lopinavir/ritonavir koja inhibira proteazu sličnu 3-himotripsinu [88]. U ovoj kombinaciji glavni agens je lopinavir, za koji se ranije pokazalo da deluje protiv MERS-CoV *in vitro* [89]. Ritonavir se koristi za inhibiranje izoforme *CYP3A4* [90], kako bi se povećala koncentracija antiretrovirusnih lekova u plazmi poput lopinavira [91]. Geni *ABCB1*, *ABCC1* i *ABCC2* koji kodiraju membranske transportere koji vezuju ATP igraju ključnu ulogu u rezistenciji na veliki broj lekova jer mogu doprineti povećanom izbacivanju lekova iz ćelija [92]. Još jedan membranski transporter kodiran *SLCO1B1* genom doprinosi transportu ovih lekova [93]. Ovi transporteri su važni jer utiču na nivo lopinavira i ritonavira u plazmi, što implicira moguće toksične epizode. Neželjena dejstva su takođe česta kada se koristi kombinacija lopinavir/ritonavir [94]. Kod pacijenata koji primaju ovu terapiju zabeležen je značajan porast transaminaza [95]. Među ostalim mogućim neželjenim efektima ovih antiretrovirusnih lekova su dislipidemija, gastrointestinalni poremećaji, hiperbilirubinemija, nefrolitijaza [96,97]. I lopinavir i ritonavir metabolišu se pomoću glukuronosiltransferaza i enzima kodiranih *CYP1A1*, *CYP2C8*, *CYP2D6*, *CYP3A4* i *CYP3A5* genima [98,99]. Kako su ovi geni važni za nivo antiretrovirusnih lekova u plazmi, njihova smanjena aktivnost kao posledica prisustva određenih varijanti u genima, dovodi do mogućeg neuspeha u zaustavljanju replikacije virusa. Apolipoproteini kodirani farmakogenima *APOE* i *APOC3* su esencijalni u metabolizmu masti [100,101]. Varijante u ovim genima utiču na nivo triglicerida i holesterola, i samim tim verovatno doprinose dislipidemiji, uobičajenom neželjenom dejstvu antiretrovirusnih lekova [96]. Dve česte varijante gena *ABCB1*, rs1045642 i rs2032582, mogle bi dovesti do smanjenog klirensa lekova azitromicina, lopinavira i ritonavira [82]. Takođe, varijanta *SLCO1B1* rs4149056 je potencijalno povezana sa smanjenim klirensom lopinavira [82]. Osim toga, pacijenti lečeni ritonavirrom mogli bi iskusiti hiperbilirubinemiju ukoliko su i nosioci alela *UGT1A7* rs17868323, čija je učestalost u srpskoj populaciji 62,9% [82]. Studija koja je proučavala asocijaciju 290 varijanti sa toksičnošću povezanu sa lopinavirom/ritonavirrom među 104 belaca sa HIV infekcijom pokazala je da varijante u genima *CETP*, *MCP-1*, *ABCC2*, *LEP* i *SLCO1B3* mogu uticati na pojavu dislipidemije i hiperbilirubinemije, a varijanta u *IL-6* na dijareju [102].

Darunavir, inhibitor proteaze koji se takođe koristi u lečenju HIV-a, supstrat je *CYP3A4* enzima i koristi se istovremeno sa inhibitorom *CYP3A4*, kobicistatom, u kliničkom ispitivanju za lečenje COVID-19 [103]. Otkriveno je nekoliko haplotipova u *CYP3A4* koji utiču na aktivnost i/ili ekspresiju *CYP3A4*. Oni bi mogli uticati na koncentracije lekova darunavira i kobicistata, ali ih tek treba proučiti. Iako nema direktnih dokaza da je darunavir supstrat za *SLCO3A1*, zapažen je 12% značajno manji klirens darunavira kod nosilaca varijante *SLCO3A1* [104].

Interferoni, posebno IFN- β 1b, su pokazali efikasnost protiv SARS- i/ili MERS-koronavirusa i trenutno se ispituju na COVID-19 bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugom terapijom – kombinacijom lopinavir/ritonavir. Farmakogenetički markeri za biološku terapiju nisu dobro definisani. Nasuprot tome, smanjena efikasnost i povećani štetni efekti usled povećavanja imunogenosti predstavljaju posebnu brigu među biološkim lekovima. U grupi pacijenata sa multiplom sklerozom u Švedskoj koji su primali IFN- β 1b, rizik od biološki relevantnog razvoja neutralizujućih antitela bio je veći kod pacijenata sa alelom *HLA-DRB1**04 i manji kod pacijenata nosilaca *HLA-DRB1**15 alela [105]. U GWAS studiji sa 56 pacijenata obolela od multiple skleroze lečenih IFN- β 1b i 126 kontrolnih ispitanika, identifikovan je veći rizik od hepatotoksičnosti izazvane IFN kod pacijenata nosilaca varijanti *IRF6* gena, koji kodira regulatorni faktor interferona i uključen je u nastanak oštećenja jetre [106].

Teški oblik COVID-19 povezan je sa oslobađanjem IL-6 citokina sa povišenim nivoom samog IL-6 [107]. Tocilizumab, inhibitor receptora za IL-6, obično se koristi u lečenju reumatoidnog artritisa (RA) i sindroma oslobađanja citokina izazvanog terapijom T-ćelijama receptora himernog antigena, a sada i za lečenje COVID-19. Iako je poznato nekoliko genetskih varijanti koje mogu da se dovedu u vezu sa efikasnošću tocilizumaba u RA, uključujući *FCGR3A*, *IL6R*, *CD69*, *GALNT18* [108,109], primena ovih markera u COVID-19 individualizaciji doze tocilizumaba bez prethodne validacije je spekulativna. Nijedna studija se nije bavila farmakogenomikom tocilizumaba kod pacijenata sa citokinskom olujom, koja je po fiziologiji slična onoj koja se razvija kod COVID-19 pacijenata. Jedine genetske varijante koje potencijalno uključuju farmakokinetiku tocilizumaba otkrivene su u genu *FCGR3A*. Kod 87 pacijenata sa RA lečenih tocilizumabom, genotip *FCGR3A* rs396991 TT pokazao je bolji odgovor na lek nakon 12 meseci terapije. Ova varijanta može uticati na afinitet Fc fragmenta IgG receptora prema tocilizumabu i promeniti njegov sistemski klirens [108]. Smatra se da polimorfizmi *IL6R* utiču na intracelularni signalni put receptora IL-6 vezan za tocilizumab, što takođe može biti primenljivo na druga stanja u čiji nastanak je uključen put IL-6 [109]. Nasuprot tome, smatra se da varijante u *CD69* i *GALNT18* imaju ograničene direktne efekte na tocilizumab. Varijante u tim genima će verovatnije uticati na nizvodne signalne puteve imunološkog sistema kod pacijenata sa RA, što može ograničiti generalizaciju na pacijente koji nisu RA [110]. U ovom trenutku postoje ograničeni dokazi da bi farmakogenomski markeri bili od pomoći u određivanju odgovora na terapiju tocilizumabom kod COVID-19. Nisu zabeleženi relevantni farmakogenomski podaci kod drugih antagonista IL-6 ili IL-1 (sarilumaba, siltuksimaba i anakinre).

Lekovi koji čiji je mehanizam delovanja inhibicija RNK polimeraze, kao što su ribavirin, remdesivir i favipiravir, pokazali su veoma veliki potencijal za lečenje COVID-19 pacijenata.

Ribavirin je još jedan prenamenjen lek koji se koristi u lečenju infekcije virusom hepatitisa C a sada i za lečenje COVID-19 [111]. Neželjeni efekti ribavirina uključuju hemolitičku anemiju i hepatotoksičnost. Varijante u genima koji kodiraju ćelijske transportere ribavirina doprinose do 30% varijabilnosti koncentracije samog leka, dok je značajno veća varijabilnost zabeležena kod nosilaca varijanti u genu za *SLC29A1*, a značajno niža kod nosilaca varijanti u genu za *SLC28A2* i genu za *SLC28A3* [112]. Dobro je poznato da različite varijante *ITPA* gena (inozin trifosfataze) imaju zaštitne efekte protiv hemolitičke anemije, uzrokovane primenom ribavirina [113]. Smanjena aktivnost *ITPA* u eritrocitima dovodi do nakupljanja inozin trifosfata i štiti od hemolize izazvane ribavirinom. U studiji koja je koristila meta-analizu potvrđeno je da je pad hemoglobina bio povezan sa alelima *ITPA* gena rs1127354 CC, rs7270101 AA i rs6051702 AA [114]. Treba napomenuti da je hemolitička anemija takođe prijavljena pri kratkotrajnoj upotrebi ribavirina za lečenje respiratorne virusne infekcije [115]. Nasuprot tome, varijanta *ITPA* rs6139030 je identifikovana kao ona koja nosi povećan rizik od trombocitopenije među 303 pacijenata sa hepatitisom C koji su primali ribavirin i peg-interferon [116]. Farmakogenomska varijanta *IL28B* (*IFNL3*) rs12979860 bi mogla biti važna za terapijski odgovor na ribavirin. Ribavirin se koristi u kombinaciji sa polietilen-glikol-(PEG)-ilovanim interferonom-a (PEG-IFNa/RBV) kao standardna terapija za lečenje hroničnog hepatitisa C (HCV) [117], i pokazano da bi ova kombinacija mogla biti potencijalno korisna terapija za COVID-19 [118]. Za pacijente lečene samo PEG-IFN-a i samo ribavirinom, varijanta *IL28B* rs12979860, najbolji je prediktor odgovora na lečenje. Genotip rs12979860 CC bio je povezan sa 2,5 ili većom stopom u proseku stabilnog virusološkog odgovora u poređenju sa TT genotipom. TT i CT genotipovi varijante rs12979860 povezani su sa lošim odgovorom na terapiju ribavirinom. Pokazano je da se učestalosti alela rs12979860 razlikuju širom sveta [119].

Remdesivir je postao dostupan za teške slučajeve COVID-19 u Sjedinjenim Državama tako što je Američka agencija za hranu i lekove (*US Food and Drug Administration*, FDA) izdala ovlašćenje za hitnu upotrebu 1. maja 2020, nakon dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije koje sugerišu da potencijalne koristi nadmašuju poznate i potencijalne rizike [120,121]. Analize *in vitro* ukazuju da bi remdesivir mogao biti supstrat za enzime CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4, i supstrat za transportere OATP1B1 i P-glikoprotein. Tako bi poznate farmakovarijante ovih gena teoretski mogle uticati na farmakokinetiku remdesivira.

Favipiravir je razvijen i odobren u Japanu 2014. godine isključivo za rezistentnu, novu pandemiju gripa i sada je korišćen za lečenje COVID-19. Iako nema podataka o njegovoj farmakogenomici, zna se da se metaboliše aldehid oksidazom i delimično putem ksantin oksidaze [122]. Varijante u genu za aldehid oksidazu asocirane su sa lošim odgovorom na druge lekove koji su takođe supstrati aldehid oksidaze, kao što su azatioprin ili alopurinol [123].

Grupa lekova inhibitora JAK2 su potencijalno efikasni imunomodulatori za lečenje COVID-19. FDA je odobrila ruksolitinib za lečenje mijeloproliferativne bolesti i protiv odbacivanja transplantata, a baricitinib za lečenje RA. Nijedna objavljena studija nije govorila o efektima genetskih varijanti na bilo koji od ova dva leka u bilo kojoj populaciji pacijenata. Međutim, njihovi farmakokinetički putevi uključuju nekoliko potencijalno važnih farmakogena. Ruksolitinib je glavni, a baricitinib sporedni supstrat CYP3A4. Ruksolitinib se takođe delimično metaboliše pomoću CYP2C9. Oba ova gena su prepoznati farmakogeni za značajnim genetskim varijantama [124]. Iako *SLC22A8* koji kodira OAT3 transporter, potencijalno značajan farmakogen za baricitinib, nije dosad prepoznat kao farmakogen, uticaj varijanti na njegovu aktivnost je prethodno prijavljen u drugom leku [125].

Primena kortikosteroida u lečenju pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 virusom uglavnom je ograničena na one sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS). Mnoge varijante su povezane sa odgovorom kortikosteroida i toksičnošću u više bolesti, uključujući gene koji kodiraju proteine uključene u vezivanje receptora (CRHR1, NR3C1), proteine šaperone/kohaperone (ST13, STIP1, FKBP5), metabolišuće enzime (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, GSTT1) i transportere (ABCB1 ili P-glikoprotein) [126]. Mehanički i metabolički putevi steroida su složeni, a genomske determinante sa dovoljno dokaza za kliničku primenu na COVID-19 nisu identifikovane. Farmakovarijante su dosada procenjene samo u kombinovanoj terapiji (npr. sa hemoterapijom) ili inhalacionim kortikosteroidima. Nisu pronađene nikakve farmakogenetske informacije o efikasnosti kortikosteroida za ARDS.

Etničke razlike u učestalostima farmakogenomskih markera je važno znati, jer klinička upotreba svakog od markera treba da bude validirana za datu populaciju [82]. Utvrđeno je da bi lopinavir i ritonavir trebalo pažljivo koristiti u populaciji istočne Azije, jer je prijavljeno da su varijante *CYP3A4* rs28371759 i *ABCB1* rs2032582 prisutne u ovoj superpopulaciji sa visokim učestalostima. Testiranje gena *ABCB1* moglo bi biti od značaja za evropsku (rs9282564) i afričku populaciju (rs2032582). Osim toga, na lečenje ACE inhibitorima moglo bi uticati prisustvo ACE2 varijanti (rs1799752, rs558593002, rs13306087, rs3730025, rs35141294 i rs4314), što se posebno odnosi na populaciju istočne Azije [127]. Hlorokin bi mogao biti terapija izbora za lečenje COVID-19 u evropskoj populaciji jer su aleli koji su povezani sa nižim rizikom za loš odgovor na terapiju prisutni sa nižom učestalošću [128]. Utvrđeno da je učestalost varijantnih alela veoma visoka za varijante *G6PD* rs2230037 i *ABCB1* rs2032582 u afričkoj populaciji.

NUTRIGENETIKA COVID-19

Nutrigenetika proučava efekat genetičke varijabilnosti na unos i metabolizam nutrijenata, dok nutrigenomika ispituje kako nutrijenti i bioaktivne komponente u hrani utiču na ekspresiju gena [129]. Pored toga što su povezane sa dijetarnim navikama, razlike u genetičkom profilu ljudi uslovljavaju interindividualnu varijabilnost u bioraspoloživosti unetih makro i mikro-nutrijenata. Osobe sa genetičkom predispozicijom za nisku bioraspoloživost određenog nutrijenta imaju veći rizik za neoptimalan status tog nutrijenta [130]. Ove nasledne razlike, koje su ujedno i populaciono specifične, utiču na aktivnost proteina za transport nutrijenata, zatim enzima koji učestvuju u njihovom metabolizmu i enzima koji koriste nutrijente kao kofaktore [129]. Nutrigenetika može doprineti boljem razumevanju genetičkih faktora koji utiču na unos i metabolizam nutrijenata važnih za održavanje optimalnog zdravlja zbog čega se ova naučna oblast često smatra ogrankom personalizovane medicine. Sa pojavom novih visokopropusnih tehnologija i projekata koji su imali za cilj definisanje referentnog humanog genoma i analizu populacione varijabilnosti kao što su Projekat 1000 genoma i gnomAD, genomika dobija istaknut značaj za opšte javno zdravlje. Svakako, treba imati u vidu da nijedan genetički faktor ne može biti analiziran van konteksta sredine kojom je okružen, kao i da sredinski faktori ne utiču na zdravlje nezavisno od genomske osnove.

Mikronutrijenti kao što su vitamin D, cink i selen važni su za brojne funkcije u organizmu ljudi, između ostalog za imunsku odbranu od raznih infektivnih agenasa, naročito virusnih respiratornih infekcija kakav je SARS-CoV-2 [131]. Optimalni status ovih mikronutrijenata, pored jačanja imunskog odgovora i virusnog klirensa, može doprineti ublažavanju komplikacija COVID-19 koji su posledica nekontrolisane inflamacije. Brojne su imunomodulatorne funkcije vitamina D koje ovaj steroidni prohormon izvršava vezivanjem za receptor za vitamin D (VDR), koji je ujedno i transkripcioni faktor. Na taj način vitamin D reguliše aktivnost preko 200 gena čiji su efekti razni: od sprečavanja makrofaga da otpuste prekomernu dozu proinflammatoryh citokina i hemokina, smanjenja proliferacije limfocita i povećanja sinteze antiinflammatoryh citokina [132], ojačavanja epitelijalne barijere [133], smanjenja proizvodnje slobodnih radikala [134], do regulacije ekspresije ACE2 receptora, glavnog targeta SARS-CoV-2 za ulazak u ćeliju [135]. Cink ispoljava svoje direktne anti-viralne efekte tako što inhibira unos virusa u ćeliju domaćina, njegovu replikaciju i procesovanje virusnih poliproteina [136]. Hlorokin, jedan od lekova koji se preporučivao za lečenje COVID-19, vezuje cink i olakšava njegov transport u ćeliju, a povećana dostupnost cinka može doprineti terapijskom efektu ovog leka [137]. Takođe, važno je istaći da oko 10% proteina u našem organizmu koristi cink kao kofaktor u barem 200 imunomodulatornih i antioksidativnih reakcija [138]. Selen preko selenoproteina podstiče imunski odgovor organizma tako što aktivira proliferaciju i aktivaciju T limfocita i ćelija prirodnih ubica, sprečava progresiju i pozitivno utiče na ishod infektivnih bolesti [139]. Sve je više podataka da status vitamina D, cinka i selena, može značajno uticati na kliničku manifestaciju COVID-19, što ih kandiduje za bezbedne, dostupne i neinvazivne tretmane u prevenciji i lečenju COVID-19 [136,137,140].

Nekoliko studija je ukazalo na potencijalni uticaj vitamina D na težinu kliničke slike COVID-19 [141,142]. Meta-studija koja je ispitala vezu između nivoa vitamina D i incidence COVID-19 kao i stope smrtnosti uzrokovane ovom bolešću, pokazala je korelaciju između deficijencije vitamina D i broja obolelih i umrlih od COVID-19 u evropskim zemljama [143]. Takođe, pokazano je da su regioni do kojih dopire manje ultraljubičastog B spektra i čiji stanovnici imaju niži nivo vitamina D skloniji infekcijama SARS-CoV-2 [144]. Zaključci o pozitivnom uticaju vitamina D na težinu klini-

čke slike COVID-19 bazirani su na opservacionim studijama, dok randomizirane kontrolisane kliničke studije nisu pokazale vezu između tretmana vitaminom D i težine kliničke slike COVID-19 [145]. U slučaju cinka, rezultati studija koji su uključivali pacijente sa COVID-19 kvalifikovali su deficijenciju cinka kao biomarker za progresiju bolesti. Pacijenti sa nižim nivoom ovog mikronutrijenta su imali višu stopu komplikacija, teškog akutnog respiratornog sindroma, uključivanja kortikosteroidne terapije, duže bolničko lečenje i povećanu smrtnost [146]. Od mikronutrijenata povezanih sa imunološkim odgovorom, kod pacijenata sa COVID-19 je pored vitamina D najčešće bio zabeležen i nizak nivo selena [147]. U longitudinalnoj, opservacionoj studiji sprovedenoj u Nemačkoj koja je uključila 33 pacijenta sa COVID-19, utvrđen je izrazito nizak nivo selena kod skoro polovine pacijenta. Status selena je bio značajno viši kod kontrola u odnosu na pacijente sa COVID-19, kao i kod pacijenata koji su se oporavili u odnosu na one sa smrtnim ishodom [148]. Pored navedenih kliničkih opservacija, od posebnog interesa je uočena veza između glavne proteaze virusa SARS-CoV-2 odgovorne za njegovu replikaciju i seleno-enzima glutation peroksidaze 1 (GPX1). Značajan je i podatak da ebselen, sintetičko jedinjenje selena koje oponaša GPX1, predstavlja snažni inhibitor glavne proteaze virusa SARS-CoV-2 [131].

Nedostatak vitamina D, cinka i selena je rasprostranjen u svetu, sa većom ili manjom zastupljenošću u zavisnosti od regiona, starosne i etničke grupe. Različite studije pokazale su da je nedostatak vitamina D izražen u evropskim i severnoameričkim populacijama u razmerama koje se mogu smatrati pandemijom [149]. U severnoj Evropi nedostatak vitamina D je uočen kod manje od 20% ljudi, u južnoj, istočnoj i zapadnoj Evropi je zastupljen kod 30-60% ljudi, dok procenat u zemljama Bliskog Istoka ide i do 80% [150]. Oko 20% svetske populacije ima deficijenciju cinka [151], dok skorašnji podaci za Srbiju pokazuju da stanovništvo u proseku ima niže nivoe ovog mikronutrijenta u poređenju sa Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadom, kao i drugim zemljama u Evropi [152]. Neadekvatan status selena uslovljen je osiromašenim sadržajem ovog mikronutrijenta u zemljištu, pa deficijencija selena zavisi od geografskog regiona i izražena je u istočnoj u poređenju sa zapadnom Evropom [153]. Nedavna studija na ispitanicima iz Srbije pokazala je da 46% populacije ima vrednosti selena u plazmi niže od preporučenih [154]. Nedostatak vitamina D, cinka i selena mogao bi značajno da utiče na slabiju imunokompetentnost populacija sa izraženim deficitom. Prilikom razmatranja preventivnih i terapijskih strategija tokom pandemije COVID-19, treba imati na umu da status mikronutrijenata ne zavisi samo od ishrane, starosti, pola, sredinskih faktora, već na bioraspoloživost utiče i genetički profil pojedinca [130]. S tim u vezi, analiza genetičke predispozicije za suboptimalne statuse mikronutrijenata može biti značajna za identifikaciju pojedinaca ili populacija pod rizikom za teže oblike infekcije COVID-19.

GWAS studije izvedene na velikim kohortama ispitanika iz Evrope, identifikovale su gene povezane sa izmenjenim nivoom i različitim bioraspoloživošću vitamina D, cinka i selena [155–158]. Najviše podataka je dostupno za genetičke varijante povezane sa nivoom cirkulišućeg 25(OH)D koji je marker statusa vitamina D. Genetičke varijante asociirane sa nivoom 25(OH)D lokalizovane su u blizini ili u genima koji kodiraju proteine uključene u sintezu (*DHCR7*), transport (*GC*) i metabolizam vitamina D (*CYP2R1*, *CYP24A1*) [155,157,159]. U GWAS koja je uključila preko 400,000 učesnika evropskog porekla i preko 20 miliona varijanti [160], identifikovano je 69 nezavisnih lokusa asociiranih sa nivoom 25(OH)D, od toga 63 lokusa nisu ranije dovođena u vezu sa nivoom vitamina D. Ova studija je potvrdila prethodno identifikovane asocijacije nivoa 25(OH)D sa genima *GC*, *DHCR7*, *CYP2R1*, *CYP24A1*, *AMDHD1* i *SEC23A*.

Sve je veći broj studija čiji je cilj analiza asocijacija nutrigenetičkih markera statusa vitamina D sa kliničkom manifestacijom COVID-19. Skorašnja studija sprovedena na adultnim pacijentima sa COVID-19 iz Srbije pokazala je asocijaciju teže kliničke slike sa varijantama u genima *DHCR7* i *CYP2R1* [161]. Gen *DHCR7* kodira enzim 7-dehidroholesterol reduktazu koji preusmerava prekursor holekalciferola iz puta sinteze vitamina D pod dejstvom sunčevog ultraljubičastog (UV-B) zračenja u koži ka sintezi holesterola. Suprotno postavljenoj hipotezi, studija je pokazala je da su nosioci varijante *DHCR7* rs12785828, povezane sa nižim nivoom 25(OH)D, manje podložni težim oblicima COVID-19. U slučaju varijante *CYP2R1* rs10741657, nosioci alela koji je povezan sa sniženim nivoom 25(OH)D imali su veću verovatnoću za teži oblik COVID-19 [161]. Gen *CYP2R1* kodira enzim 25-hidroksilazu, koji transformiše holekalciferol u 25-hidroksivitamin D. Asocijacija varijante *CYP2R1* rs10741657 sa nivoom 25(OH)D je demonstrirana u brojnim studijama, pri čemu su nosioci genotipa GG imali najniže nivoe 25(OH)D [157,159]. Ispitanici iz srpske populacije oboleli su od COVID-19 za vreme prvog talasa pandemije, u toku koje su na snazi bile mere delimične zabrane kretanja. U takvim uslovima, nivo cirkulišućeg 25(OH)D je najviše zavisio od ishrane i suplementacije a manje od sinteze u koži pod dejstvom UV-B zračenja. U tom slučaju bi uticaj varijanti u genu *DHCR7* na status vitamina D bio mali, a varijanti u *CYP2R1* dominantniji, čime se mogu objasniti uočene asocijacije.

U studiji koja je obuhvatala ispitanike iz Portugalije obolele od COVID-19, pokazano je da je varijanta *GC* rs2282679 asociirana sa težinom kliničke slike COVID-19 [162]. Gen *GC* kodira vitamin D-vezujući protein, glikoprotein koji se sintetizuje u jetri, vezuje metabolite vitamina D i prenosi ih cirkulacijom do ciljnih organa. Druga studija je pokazala asocijaciju varijante *GC* rs7041 sa prevalencom COVID-19 i stopom smrtnosti usled COVID-19 [163]. Nasuprot ovim rezultatima, studije bazirane na mendeljejevskom principu randomizacije koje su u obzir uzimale genetičke determinante statusa vitamina D za podelu u eksperimentalne grupe, nisu pokazale asocijaciju između nivoa vitamina D i po-

dložnosti ni težine bolesti kod obolelih od COVID-19 [145,164]. Važno je istaći da studije sa pristupom mendeljevske randomizacije nisu uzele u obzir stvaran status vitamina D kod ispitanika, pa se ne može isključiti da bi suplementacija imala efekta kod deficijentnih/insuficijentnih osoba u ublažavanju simptoma COVID-19.

U poređenju sa vitaminom D, nutrigenetika cinka i selena u kontekstu COVID-19 je slabije istražena. Studija na srpskim pacijentima sa COVID-19 koja je ispitivala varijante u genima *DMGDH* i *PPCDC* nije pokazala asocijaciju ovih varijanti sa težim oblicima bolesti [161]. Nutrigenetika cinka je manje ispitana, a jedna velika GWAS identifikovala je nekoliko potencijalnih asocijacija, od kojih je varijanta u blizini *PPCDC* gena pokazala najjaču asocijaciju [158]. Prethodne velike GWAS asociirale su nivo selena u krvi i noktima sa lokusom u blizini gena *DMGDH* [158,165,166]. U ovom lokusu se nalaze geni za enzime koji učestvuju u metabolizmu aminokiselina koje sadrže sumpor, između ostalog metionin i njemu analogni selenometionin, glavni oblik selena koji se unosi hranom. Pored varijanti identifikovanih u GWAS, brojne studije su pokazale asocijaciju između gena koji kodiraju selenoproteine, kao što su *GPX1*, *GPX4* i *SELENOIP*, i odgovora na suplementaciju selenom [167–169]. Varijante u ovim genima mogu biti kandidati za buduće studije vezane za odgovor na infekciju SARS-CoV-2 virusom.

Migracije i sredinski faktori su oblikovali genetičku arhitekturu bolesti u različitim populacijama, tako da se podložnost riziku za infektivne i hronične bolesti ne može generalizovati na sve populacije. Učestalosti nutrigenetičkih varijanti koje nose rizik od suboptimalnog nutritivnog statusa variraju u svetskim populacijama. Za varijantu *CYP2R1* rs10741657, potencijalno povezanu sa težim oblikom COVID-19, najniže frekvencije su zabeležene u srpskoj i finskoj populaciji (0,58), a najveća u afričkoj (0,73) [161]. Među evropskim subpopulacijama, rizična varijanta *CYP2R1* rs10741657 je najučestalija u italijanskoj i španskoj (0,66 i 0,69), populacijama koje su bile među najjače pogođenim u prvom talasu pandemije COVID-19 [130,161]. Zanimljiva je izražena varijabilnost *DHCR7* rs12785878 između svetskih populacija; najveća učestalost alela povezanog sa sniženim 25(OH)D uočena je u populaciji južne Azije (0,79), a najmanja u italijanskoj populaciji (0,22). Velika razlika u učestalosti ove varijante može biti znak skorašnjeg delovanja prirodne selekcije na dati lokus u određenoj geografskoj oblasti. Pre migracije sa afričkog kontinenta, ljudi su bili izloženi UV-B zračenju svakodnevno, te su bili adaptirani na konstantno visok nivo vitamina D [170]. Kuan i saradnici sugerišu da varijabilnost lokusa *DHCR7* predstavlja adaptaciju u metabolizmu vitamina D, zahvaljujući kojoj su rani savremeni ljudi uspeali da nasele severne predele sa malo UV-B sunčevog zračenja, a da ne razviju težak nedostatak vitamina D [171]. Smatra se da je alternativni alel doveo do smanjene aktivnosti enzima *DHCR7*, te je veća koncentracija 7-dehidroholesterolola ostala dostupna za konverziju u holekalciferol (vitamin D3). Tako je uprkos manjoj količini UV-B zračenja izbegnut nedostatak vitamina D na severnim geografskim širinama.

Da bi bilo izvodljivo praviti predikcije rizika za podložnost ka infektivnim bolestima, potrebne su opširnije studije koje bi uključile analizu većeg broja nutrigenetičkih varijanti u populacijama od interesa, ali i podatke o biohemijskim markerima statusa mikronutrijenata, zatim navikama u ishrani, kao i sredinskim i socioekonomskim faktorima kojima su te populacije izložene. Pored vitamina D, cinka i selena postoje i drugi mikronutrijenti čiji je status od izuzetne važnosti za imunokompetenciju, kao što su vitamin C, A, B6 i B12, zatim bakar i gvožđe, a čiji je nutritivni status u određenoj meri genetički uslovljen [130]. S obzirom na dostupnost modernih tehnologija koje imaju kapacitet analize celokupnih genoma, buduće sveobuhvatnije studije će svakako pokazati značaj nutrigenetike i personalizovane preventivne medicine u borbi protiv trenutne a i budućih pandemija.

ZAKLJUČAK

Multidisciplinarni pristup koji uključuje istraživače različitih (bio)medicinskih profila ujedinjenih oko rešavanja globalnog izazova, kako sprečiti pandemiju COVID-19 i omogućiti adekvatno lečenje pacijenta sa COVID-19, može, uz primenu modernih tehnologija koje omogućavaju sveobuhvatnu analizu genoma, transkriptoma, epigenoma, metaboloma i drugih "omika", da omogući sticanje novih saznanja o mehanizmu razvoja COVID-19 i o specifičnim genetičkim markerima čoveka odgovornim za različit spektar kliničke slike i tok same bolesti. Jedan od ključnih alata koji će omogućiti da se ova znanja bolje razumeju i implementiraju u kliničku praksu je razvoj bioinformatike i dobra analiza samih podataka odnosno primena metoda mašinskog i dubokog učenja i napredne statistike. Tako bi mogao da se dizajnira populaciono specifični panel ili paneli gena, test koji bi se preventivno koristio a koji bi mogao da značajno pomogne u identifikaciji osoba osetljivih na SARS-CoV-2 infekciju ili onih koje potencijano loše odgovaraju na terapiju ili imaju ozbiljne neželjene efekte zbog primene lekova. Tako bi se osobe izložene SARS-CoV-2 virusu zbog prirode posla ili osobe koje spadaju u osetljivu kategoriju mogle preraspodeliti na poslove koji nose manji rizik od zaraze i tako zaštititi. Takođe bi identifikacija pacijenata sa potencijalno neželjenim reakcijama na lekove i one kojima bi suplementacija mikronutrijentima bila od koristi olakšala i ubrzala lečenje COVID-19 pacijenata. Time bi medicinska nauka bila korak bliže istinskom personalizovanom pristupu lečenja COVID-19 pacijenata.

ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije – broj ugovora 451-03-9/2021-14/200042.

LITERATURA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;580 (7803):E7.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382 (8):727-733.
3. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)* 2015;386 (9997):995-1007.
4. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348 (20):1986-1994.
5. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* 2021;23 (2):e3303.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)* 2020;395 (10224):565-574.
7. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91 (1):157-160.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584 (7821):430-436.
9. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93 (2):1045-1056.
10. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Published online 2021. Accessed August 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615/>
11. PLR A, W C, JA R, GJ S. COVID-19, nausea, and vomiting. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36 (3):646-656.
12. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021;93 (1):250-256.
13. Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, Couvreur S, Visconti A, Bowyer RCE, et al. Self-Reported Symptoms of COVID-19, Including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable. *Twin Res Hum Genet* 2020;23 (6):316-321.
14. Kenney AD, Dowdle JA, Bozzacco L, McMichael TM, St Gelais C, Panfil AR, et al. Human Genetic Determinants of Viral Diseases. *Annu Rev Genet* 2017;51 :241-263.
15. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117 (21):11727-11734.
16. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020;12 (4):e7560.
17. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 2020;96 (1142):753-758.
18. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;11 (1):1620.
19. Gomes CP, Fernandes DE, Casimiro F, da Mata GF, Passos MT, Varela P, et al. Cathepsin L in COVID-19: From Pharmacological Evidences to Genetics. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10 :589505.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181 (2):271-280.e8.
21. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci alliance* 2020;3 (9).
22. Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee C-CD, So RTY, Lv H, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 2020;368 (6491):630-633.
23. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol* 2020;92 (9):1580-1586.
24. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020;6 (1):11.
25. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005;24 (8):1634-1643.
26. Benetti E, Tita R, Spiga O, Cioffi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet* 2020;28 (11):1602-1614.
27. Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, Gupta R, Miersch S, Liu J, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol* 2021;4 (1):475.
28. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogava RLT, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis* 2020;222 (4):556-563.
29. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogava RLT, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis* 2020;222 (4):556-563.
30. Xie X, Xudong X, Chen J, Junzhu C, Wang X, Xingxiang W, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78 (19):2166-2171.
31. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)* 2020;12 (11):10087-10098.

32. FitzGerald LM, Agalliu I, Johnson K, Miller MA, Kwon EM, Hurtado-Coll A, et al. Association of TMPRSS2-ERG gene fusion with clinical characteristics and outcomes: results from a population-based study of prostate cancer. *BMC Cancer* 2008;8 :230.
33. Torre-Fuentes L, Matías-Guio J, Hernández-Lorenzo L, Montero-Escribano P, Pytel V, Porta-Etessam J, et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J Med Virol* 2021;93 (2):863-869.
34. Dahms SO, Arciniega M, Steinmetzer T, Huber R, Than ME. Structure of the unliganded form of the proprotein convertase furin suggests activation by a substrate-induced mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113 (40):11196-11201.
35. Russo R, Andolfo I, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic Analysis of the Coronavirus SARS-CoV-2 Host Protease TMPRSS2 in Different Populations. *Front Genet* 2020;11 :872.
36. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, Laurent M, Helsen C, Joniau S, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol* 2013;27 (12):2028-2040.
37. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine* 2021;71 (1):3-8.
38. Ghosh S, Klein RS. Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *J Immunol* 2017;198 (5):1782-1790.
39. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev* 2020;100 (3):1065-1075.
40. Kam Y-W, Okumura Y, Kido H, Ng LFP, Bruzzone R, Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells in vitro. *PLoS One* 2009;4 (11):e7870.
41. Klaassen K, Stankovic B, Zukic B, Kotur N, Gasic V, Pavlovic S, et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol* 2020;84 :104498.
42. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev* 2020;296 (1):205-219.
43. Langton DJ, Bourke SC, Lie BA, Reiff G, Natu S, Darlay R, et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. *HLA* 2021;98 (1):14-22.
44. Warren RL, Birol I. HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid and blood samples of eight COVID-19 patients at the pandemic onset. *Bioinformatics* 2020;36 (21):5271-5273.
45. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol* 2020;94 (13).
46. Campbell KM, Steiner G, Wells DK, Ribas A, Kalbasi A. Prediction of SARS-CoV-2 epitopes across 9360 HLA class I alleles. *bioRxiv Prepr Serv Biol* Published online April 1, 2020.
47. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020;383 (16):1522-1534.
48. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2021;73 (2):328-331.
49. He J, Feng D, de Vlas SJ, Wang H, Fontanet A, Zhang P, et al. Association of SARS susceptibility with single nucleic acid polymorphisms of OAS1 and MxA genes: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2006;6 :106.
50. Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect* 2015;71 (1):101-109.
51. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun* 2006;7 (2):85-94.
52. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet (London, England)* 2003;362 (9380):293-294.
53. Rebouillat D, Hovanessian AG. The human 2',5'-oligoadenylate synthetase family: interferon-induced proteins with unique enzymatic properties. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19 (4):295-308.
54. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370 (6515).
55. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* Published online July 8, 2021.
56. Dai J, Lv J, Zhu M, Wang Y, Qin N, Ma H, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: a large-scale prospective cohort study in Chinese populations. *Lancet Respir Med* 2019;7 (10):881-891.
57. Manichaikul A, Wang X-Q, Sun L, Dupuis J, Borczuk AC, Nguyen JN, et al. Genome-wide association study of subclinical interstitial lung disease in MESA. *Respir Res* 2017;18 (1):97.
58. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53 :13-24.
59. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect* 2020;50 (4):382-383.
60. Ulhaq ZS, Soraya GV. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med Clin (English ed)* 2020;155 (12):548-556.
61. Ulhaq ZS, Soraya GV. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med Clin (English ed)* 2020;155 (12):548-556.
62. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135 (23):2033-2040.
63. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136 (11):1317-1329.
64. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovasc Pathol* 2021;50 :107278.
65. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimiri N, Balogh I, Başak N, et al. A European Spectrum of Pharmacogenomic Biomarkers: Implications for Clinical Pharmacogenomics. *PLoS One* 2016;11 (9):e0162866.
66. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, Gasic V, Lucafo M, Decorti G, et al. Clinical Application of Thiopurine Pharmacogenomics in Pediatrics. *Curr Drug Metab* 2020;21 (1):53-62.
67. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;323 (18):1824-1836.
68. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR, Jacobson PA. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ genomic Med* 2020;5 (1):35.
69. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55 (4):105932.

70. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open forum Infect Dis* 2020;7 (4):ofaa130.
71. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6 (1):16.
72. Basco LK, Ringwald P. In vitro activities of piperazine and other 4-aminoquinolines against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* in Cameroon. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47 (4):1391-1394.
73. Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, Ohnishi MD, Ventura AM, Ribeiro-Dos-Santos AK, et al. SLCO1A2, SLCO1B1 and SLCO2B1 polymorphisms influences chloroquine and primaquine treatment in *Plasmodium vivax* malaria. *Pharmacogenomics* 2017;18 (15):1393-1400.
74. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* Published online July 3, 2021.
75. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol* 2008;23 (3):201-209.
76. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55 (4):105945.
77. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA* 2020;323 (19):1897-1898.
78. The haemolytic effect of various regimens of primaquine with chloroquine in American Negroes with G6PD deficiency and the lack of an effect of various antimalarial suppressive agents on erythrocyte metabolism - PubMed. Accessed August 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4864652/>
79. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2016;68 (1):184-190.
80. Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, Ohnishi M DO, Ventura AMR, Ribeiro-Dos-Santos AK, et al. The effect of SNPs in CYP450 in chloroquine/primaquine *Plasmodium vivax* malaria treatment. *Pharmacogenomics* 2016;17 (17):1903-1911.
81. Grassmann F, Bergholz R, Mändl J, Jäggle H, Ruether K, Weber BHF. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). *BMC Ophthalmol* 2015;15 (1):18.
82. Stanković B, Kotur N, Gašić V, Klaassen K, Ristivojević B, Stojiljković M, et al. Pharmacogenomics landscape of COVID-19 therapy response in Serbian population and comparison with worldwide populations. *J Med Biochem* 2020;39 (4):488-499.
83. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314 (19):2034-2044.
84. He X-J, Zhao L-M, Qiu F, Sun Y-X, Li-Ling J. Influence of ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of azithromycin among healthy Chinese Han ethnic subjects. *Pharmacol Rep* 2009;61 (5):843-850.
85. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56 (1):105949.
86. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34 :101663.
87. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50 (4):384.
88. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19 (3):149-150.
89. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58 (8):4875-4884.
90. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015;212 (12):1904-1913.
91. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44 (2):190-194.
92. Davidson AL, Dassa E, Orelle C, Chen J. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008;72 (2):317-364, table of contents.
93. Abe T, Kakyō M, Tokui T, Nakagomi R, Nishio T, Nakai D, et al. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J Biol Chem* 1999;274 (24):17159-17163.
94. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382 (19):1787-1799.
95. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med* 2020;288 (1):128-138.
96. Feeney ER, Mallon PWG. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5 (1):49-63.
97. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170 (2):229-238. Accessed August 2, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734438/>
98. King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR. UDP-glucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab* 2000;1 (2):143-161.
99. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 2002;3 (6):561-597.
100. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C, Somasundara AVH, Zanoni P, et al. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med* 2017;23 (9):1086-1094.
101. Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life* 2014;66 (9):616-623.
102. Aspiroz EL, Cabrera Figueroa SE, Cruz R, Porras Hurtado GL, Martín AF, Hurlé AD-G, et al. Toxicogenetics of lopinavir/ritonavir in HIV-infected European patients. *Per Med* 2014;11 (3):263-272.
103. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* Published online April 27, 2020.
104. Moltó J, Xinarianos G, Miranda C, Pushpakom S, Cedeño S, Clotet B, et al. Simultaneous pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of darunavir and ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacokinet* 2013;52 (7):543-553.
105. Link J, Lundkvist Ryner M, Fink K, Hermanrud C, Lima I, Brynedal B, et al. Human leukocyte antigen genes and interferon beta preparations influence risk of developing neutralizing anti-drug antibodies in multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9 (3):e90479.

106. Kowalec K, Wright GEB, Drögemöller BI, Aminkeng F, Bhavsar AP, Kingwell E, et al. Common variation near IRF6 is associated with IFN- β -induced liver injury in multiple sclerosis. *Nat Genet* 2018;50 (8):1081-1085.
107. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) 2020;395 (10223):497-506.
108. Jiménez Morales A, Maldonado-Montoro M, Martínez de la Plata JE, Pérez Ramírez C, Daddaoua A, Alarcón Payer C, et al. FCGR2A/FCGR3A Gene Polymorphisms and Clinical Variables as Predictors of Response to Tocilizumab and Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol* 2019;59 (4):517-531.
109. Maldonado-Montoro M, Cañadas-Garre M, González-Utrilla A, Ángel Calleja-Hernández M. Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2018;18 (1):167-172.
110. Maldonado-Montoro M, Cañadas-Garre M, González-Utrilla A, Plaza-Plaza JC, Calleja-Hernández M. Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* 2016;111 :264-271.
111. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248 :117477.
112. Allegra S, Cusato J, De Nicolò A, Boglione L, Gatto A, Cariti G, et al. Role of pharmacogenetic in ribavirin outcome prediction and pharmacokinetics in an Italian cohort of HCV-1 and 4 patients. *Biomed Pharmacother* 2015;69 :47-55.
113. D'Avolio A, Cusato J, De Nicolò A, Allegra S, Di Perri G. Pharmacogenetics of ribavirin-induced anemia in HCV patients. *Pharmacogenomics* 2016;17 (8):925-941.
114. D P-T, M G-Á, MA J-S, SV-M, S R. Relationship between ITPA polymorphisms and hemolytic anemia in HCV-infected patients after ribavirin-based therapy: a meta-analysis. *J Transl Med* 2015;13 (1).
115. Burrows FS, Carlos LM, Benzimra M, Marriott DJE, Havryk AP, Plit ML, et al. Oral ribavirin for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation: Efficacy and cost-efficiency. *J Heart Lung Transplant* 2015;34 (7):958-962.
116. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGG1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011;20 (17):3507-3516.
117. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41 (10):1100-1104.
118. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidarous AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14 (11):1090-1095.
119. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461 (7265):798-801.
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383 (19):1813-1826.
121. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383 (19):1827-1837.
122. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet A-M, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55 (8):907-923.
123. Beedham C. Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. *Xenobiotica* 2020;50 (1):34-50.
124. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agundez JAG, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther* Published online June 10, 2021.
125. Yee SW, Nguyen AN, Brown C, Savic RM, Zhang Y, Castro RA, et al. Reduced renal clearance of cefotaxime in asians with a low-frequency polymorphism of OAT3 (SLC22A8). *J Pharm Sci* 2013;102 (9):3451-3457.
126. Song Q-Q, Xie W-Y, Tang Y-J, Zhang J, Liu J. Genetic variation in the glucocorticoid pathway involved in interindividual differences in the glucocorticoid treatment. *Pharmacogenomics* 2017;18 (3):293-316.
127. Wang L-Y, Cui J-J, OuYang Q-Y, Zhan Y, Wang Y-M, Xu X-Y, et al. Genetic Profiles in Pharmacogenes Indicate Personalized Drug Therapy for COVID-19. medRxiv Published online March 30, 2020:2020.03.23.20041350.
128. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30 (3):269-271.
129. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French T-AC, Tai ES, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4 (2):69-89.
130. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients* 2020;12 (9):1-33.
131. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12 (8):1-12.
132. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon γ -mediated macrophage activation. *Blood* 2005;106 (13):4351-4358.
133. Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci* 2020;254 :117808.
134. Sanz R, Mazzei L, Santino N, Ingrasia M, Manucha W. Vitamin D-mitochondria cross-talk could modulate the signaling pathway involved in hypertension development: a translational integrative overview. *Clin Investig Arterioscler* 32 (4):144-155.
135. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017;16 (5):7432-7438.
136. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021;199 (2):550-558.
137. Brewer J, Gomez Marti JL, Brufsky A. Potential interventions for SARS-CoV-2 infections: Zinc showing promise. *J Med Virol* 2021;93 (3):1201-1203.
138. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12 (6).
139. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* (London, England) 2012;379 (9822):1256-1268.
140. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92 (5):479-490.
141. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93 (4):508-511.
142. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic

- burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol* 99 (2-3):104-113.
143. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;32 (7):1195-1198.
 144. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51 (12):1434-1437.
 145. Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, Morrison DR, Abdullah T, Adeleye O, et al. Vitamin D and Covid-19 susceptibility and severity: A Mendelian Randomization study. *medRxiv* Published online December 22, 2020:2020.09.08.20190975.
 146. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020;100 :343-349.
 147. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100 :390-393.
 148. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 2020;12 (7):1-13.
 149. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103 (4):1033-1044.
 150. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180 (4):P23-P54.
 151. Wessells KR, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. *PLoS One* 2012;7 (11).
 152. Jagodić J, Rovčanin B, Borković-Mitić S, Vujotić L, Avdin V, Manojlović D, et al. Possible zinc deficiency in the Serbian population: examination of body fluids, whole blood and solid tissues. *Environ Sci Pollut Res Int* Published online April 24, 2021.
 153. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 2015;7 (3):1494-1537.
 154. Pavlovic Z, Miletic I, Zekovic M, Nikolic M, Glibetic M. Impact of Selenium Addition to Animal Feeds on Human Selenium Status in Serbia. *Nutrients* 2018;10 (2).
 155. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu Y-H, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun* 2018;9 (1):260.
 156. Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *Am J Clin Nutr* 2014;99 (6):1424-1431.
 157. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* 2010;376 (9736):180-188.
 158. Evans DM, Zhu G, Dy V, Heath AC, Madden PAF, Kemp JP, et al. Genome-wide association study identifies loci affecting blood copper, selenium and zinc. *Hum Mol Genet* 2013;22 (19):3998-4006.
 159. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Claire Simon K, McCullough ML, Gallicchio L, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010;19 (13):2739-2745.
 160. Manousaki D, Mitchell R, Dudding T, Haworth S, Harroud A, Forgetta V, et al. Genome-wide Association Study for Vitamin D Levels Reveals 69 Independent Loci. *Am J Hum Genet* 2020;106 (3):327-337.
 161. Kotur N, Skakic A, Klaassen K, Gasic V, Zukic B, Skodric-Trifunovic V, et al. Association of Vitamin D, Zinc and Selenium Related Genetic Variants With COVID-19 Disease Severity. *Front Nutr* 2021;8 :689419.
 162. Freitas AT, Calhau C, Antunes G, Araújo B, Bandeira M, Barreira S, et al. Vitamin D-related polymorphisms and vitamin D levels as risk biomarkers of COVID-19 infection severity. *medRxiv* Published online 2021.
 163. Karcioğlu Batur L, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol* 2021;93 (3):1409-1413.
 164. Amin HA, Drenos F. No evidence that vitamin D is able to prevent or affect the severity of COVID-19 in individuals with European ancestry: a Mendelian randomisation study of open data. *BMJ Nutr Prev Heal* Published online 2021.
 165. Cornelis MC, Fornage M, Foy M, Xun P, Gladyshev VN, Morris S, et al. Genome-wide association study of selenium concentrations. *Hum Mol Genet* 2015;24 (5):1469-1477.
 166. Batai K, Trejo MJ, Chen Y, Kohler LN, Lance P, Ellis NA, et al. Genome-Wide Association Study of Response to Selenium Supplementation and Circulating Selenium Concentrations in Adults of European Descent. *J Nutr* 2021;151 (2):293-302.
 167. Donadio JLS, Rogero MM, Guerra-Shinohara EM, Barbosa F, Desmarchelier C, Borel P, et al. Genetic variants in selenoprotein genes modulate biomarkers of selenium status in response to Brazil nut supplementation (the SU.BRA.NUT study). *Clin Nutr* 2019;38 (2):539-548.
 168. Combs GF, Jackson MI, Watts JC, Johnson LAK, Zeng H, Idso J, et al. Differential responses to selenomethionine supplementation by sex and genotype in healthy adults. *Br J Nutr* 2012;107 (10):1514-1525.
 169. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, Horgan GW, Mathers JC, Arthur JR, et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: Interaction with sex. *Am J Clin Nutr* 2008;87 (4):1019-1027.
 170. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012;108 (9):1557-1561.
 171. Kuan V, Martineau AR, Griffiths CJ, Hyppönen E, Walton R. DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to Northern latitudes. *BMC Evol Biol* 2013;13 (1).

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2021.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Uređivački odbor

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

Ivan Strahinić

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaza publikacije

Godišnje

Tiraž

200 primeraka

Autori

Anđelković Marina	71
Arsić Aleksandra.....	152
Bosnić Dragana	180
Djusalov Mila	21
Đorić Ilona	133
Gadjanski Ivana	21
Gašić Vladimir	113
Išić Denčić Tijana	96
Janjušević Ljiljana	21
Janković Miljuš Jelena	133
Janković Radmila	96
Jovčić Branko	166
Keckarević Dušan	54
Keckarević Marković Milica	54
Kecmanović Miljana	54
Knežić Teodora	21
Kojadinović Milica	152
Kokanov Nikola	123
Komazec Jovana	84
Kosijer Petar	21
Kotur Nikola	6
Kožik Bojana	123
Krajnović Milena	123
Malešević Milka	166
Nikolić Dragana	180
Panić Marko	33
Perić Stojan	60
Pešović Jovan	60
Popović D. Željko	21
Radenković Lana	60
Rakićević Ljiljana	146
Rakočević-Stojanović Vidosava	60
Ristić Nina	96
Samardžić Jelena	180
Savić-Pavićević Dužanka	60
Šelemetjev Sonja	133
Skakić Anita	42
Spasovski Vesna	107
Stanković Biljana	6
Stojiljković Maja	42
Tošić Nataša	113
Ugrin Milena	84
Vreća Miša	107
Zukić Branka	6

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

TRENDOVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929