

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Презиме	02.12.2024	Име	
Оригинал	05	Копија	12982

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/26) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке”, и испуњености услова кандидата **Исидоре Станисављевић, доктора медицине** и предложеног ментора **Слађане Павловић, ванредног професора** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације: Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке
1.2.Научна област докторске дисертације: Медицина
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет истраживања је испитивање утицаја примене семаглутида на биологију тумора и на антитуморски имунски одговор у експерименталном моделу мишјег карцинома дојке. 1.3.2. Полазне хипотезе 1) Примена семаглутида значајно успорава раст примарног карцинома дојке и смањује инциденцију метастазирања; 2) Семаглутид не показује значајан директан цитотоксички ефекат на туморске

ћелије, *in vitro*;

3) Примена семаглутида утиче на некрозу али не и на, ангиогенезу и не мења микроваскуларну густину у примарном тумору дојке;

4) Деплеција НК ћелија не утиче значајно на динамику раста примарног тумора у мишева третираних семаглутидом;

5) Апликација семаглутида значајно утиче на фенотипске и функционалне карактеристике дендритских ћелија (DCs), регулаторних Т лимфоцита (Tregs) и цитотоксичких Т лимфоцита (CTL), док значајно мање утиче на фенотип НК ћелија;

1.3.3. План рада

У планираној студији прво ће се испитати утицај семаглутида на раст и метастазирање тумора дојке у мишевима. Потом ће се анализирати његов директан цитотоксички ефекат на туморске ћелије у *in vitro* условима. Испитаће се и утицај семаглутида на некрозу, ангиогенезу и микроваскуларну густину у примарном тумору. Такође, уклониће се НК ћелије у *in vivo* експерименту да би се проценио значај семаглутида за НК ћелије у антитуморском одговору. Анализираће се фенотипске и функционалне карактеристике дендритских ћелија (DCs), регулаторних Т лимфоцита (Tregs), НК ћелија и цитотоксичких Т лимфоцита (CTLs) након индукције тумора, са или без семаглутида. На крају, испитаће се имуномодулаторни ефекти семаглутида на свеже изолованим спленоцитима.

1.3.4. Методе истраживања

Индуковање тумора

Туморске ћелије мишјег карцинома дојке 4Т1 ће се узгајати у *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) у који је додат *Fetal Bovine Serum*, *L-glutamine*, *penicillin/streptomycin* и несенцијалне аминокиселине. Култивисаће се у инкубатору на 37°C са 5% CO₂. Туморске ћелије 4Т1 ће се убризгавати поткожно, директно у млечну жлезду број 4 у дози од 5x10³ /50µl медијума.

Примена семаглутида

Семаглутид ће се примењивати интраперитонеално у дози 60µg/kg по мишу у трајању од 10 дана почев од нултог дана експеримента.

Дан појаве палпабилног тумора

Дан појаве тумора ће се одредити свакодневном палпацијом.

Праћење раста тумора

Од дана појаве палпабилног тумора, на свака два дана ће се нонијусом мерити пречник тумора. Запремина тумора ће се израчунавати по формули :

$$V(\text{mm}^3) = \frac{L (\text{највећи пречник}) \times W^2 (\text{најмањи пречник})}{2}$$

Мерењем примарног тумора на аналитичкој ваги ће се одредити и маса тумора.

Провера броја и величине метастатских колонија

За хистопатолошку анализу користиће се изолована плућа и јетра. Направиће се парафински препарати од ткива плућа и јетре и обојити еозин-хематоксилином.

Након 35 дана од убризгавања туморских ћелија метастазе у плућима и јетри ће се

потврдити микроскопски. Одредиће се инциденца метастазирања, односно број мишева који има детектабилне метастазе у плућима/јетри.

Тестирање директног цитотоксичног дејства семаглутида

Тестирање вијабилности *in vitro* биће спроведено на ћелијским линијама карцинома дојке 4Т1 и MDA-MB-231, користећи тестове МТТ и crystal violet (CV). Ћелије ће бити узгајане на 37°C у 5% CO₂ и RPMI-1640 медијуму са 10% FBS, 2 mM L-глутаминима, 0,01% натријум пируватом, пеницилином (100 јединица/ml) и стрептомицином (100 µg/ml). После кратког третмана трипсином и EDTA, ћелије ће бити сакупљене у логаритамској фази раста. Вијабилност ће бити одређена тестом *trypan-blue*, користећи само суспензије са ≥95% вијабилности. Раствор семаглутида ће бити чуван на +4°C. У тесту МТТ, ћелије ће бити инкубиране у раствору МТТ (0,5 mg/ml) пола сата, а формиран кристали формазана ће бити растворени у DMSO. У тесту CV, ћелије ће бити фиксиране PFA и обојене раствором CV, а боја ће бити растворена у киселини. Апсорпција ће бити мерена на 570/670 nm. Резултати из три независна експеримента биће изражени као проценат апсорпције у поређењу са контролом.

Деплеција NK ћелија

Утицај семаглутида на NK ћелије *in vivo* ће се испитати деплецијом CD49b⁺ ћелија коришћењем 30 µl антиасиало-GM1 антитела интраперитонеално првог и петог дана након индукције карцинома дојке. Ефекат деплеције биће процењен 24 сата након примене антиасиало-GM1 антитела анализом спленоцита проточном цитометријом.

Квантификација некрозе

Некроза ће бити идентификована помоћу бојења H&E. Квантитативно одређивање некрозе ће бити изведено као што је раније описано. Свако подручје некрозе биће ручно обележено помоћу алата за слободно цртање и измерено коришћењем функције „Analyze“ у програму ImageJ. Резултати ће бити приказани као проценат некротичне области у односу на укупно видно поље.

Изолација спленоцита

Након жртвовања мишева, слезина ће бити уклоњена и спленоцити ће бити изоловани према утврђеном протоколу. Добијена суспензија ће се користити у експериментима. Вијабилност ћелија ће бити одређена тестом *trypan-blue*, а само суспензије са преко 90% вијабилности ће се користити.

Тест цитотоксичности

Коришћењем анти-CD49b, анти-CD8 и анти-CD11c антитела конјугованих са магнетним честицама и пропуштањем претходно изолованих спленоцита кроз LS колоне магнетног MACS сепаратора, изоловаће се NK ћелије, CTL и DC према претходно описаном поступку.

Цитотоксичност CTL/NK ћелија мериће се на Roche Xcelligence машини. Првог дана ће се поставити ћелије 4Т1 туморске линије у микротитар плоче. Након 24 часа ће се додати ефекторске ћелије тако да однос циљане ћелије: ефекторске ћелије буде 1:1, 1:2, 1:5 и 1:10. На крају ће се израчунати проценат цитотоксичности по претходно описаном поступку.

Експресија маркера ангиогенезе

Имунохистохемијским бојењем узорака примарних тумора моноклонским/поликлонским антителима специфичним за VEGF, CD31 и α -SMA, одређиваће се проценат ћелија које експримирају ове маркере према утврђеном поступку.

Фенотипизација и процена функционалног статуса ћелија слезине и моноклеарног инфилтрата примарног тумора

Проточном цитометријом, помоћу панела моноклонских анти-мишјих антитела специфичних за CD3, CD49b, CD8, CD4, CD25, Foxp3, CD11c, CD11b, CD107a, Perforin, Granzim, NKG2D, KLRG1, CD69, FasL, PD1, MHC II, CD86, IL-1, IL-10, IFN-g, Gr1, iNOS, TGFb, Lin-, Sca+, T bet и Gata3, идентификоваће се различите популације имунских ћелија и процениће се њихов активациони функционални статус.

***In vitro* имуномодулација**

Спленоцити из здравих мишева биће изоловани по утврђеном протоколу. Ћелије ће бити постављене у микроплоче и инкубирани са медијумом/ConA/семаглутидом. Након 24h инкубације, мериће се концентрације IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-17 и IL-10 ELISA методом. Продукција цитокина у спленоцитима након инкубације биће процењена проточном цитометријом, коришћењем мишјих антитела специфичних за поменуте цитокине као што је раније описано.

Real-time PCR

Техником RT-PCR уз коришћење одговарајућих прајмера одредиће се експресија mRNA молекула NFAT, NKG2D, NF- κ B, Granzim, Perforin, pAkt, PI3K, DNAM-1, DAP-10, MHC I, TAP, IDO, IL-12 у претходно изолованим CTL и DC.

Снага студије и величина узорка

Величина узорка за ову студију је одређена *a priori* применом G power 3.1.9.7. софтвера на основу следећих полазних параметара: снаге студије од 80 %, грешке првог типа од 5 % и величина ефекта од приближно 42% према публикованим подацима, где је вредност TNF- α у групи мишева који су третирани семаглутидом била 87 pg/mg, а у контролној групи 149 pg/mg (10). Применом једностраног Т теста за поређење средњих вредности две независне групе, за ово истраживање биће потребно минимално 71 експериментални миш по групи (однос између група 1:1).

Статистичка обрада података

За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 23.0. Резултати истраживања ће бити приказани као средње вредности и стандардне грешке (Mean \pm SE).

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је испитивање утицаја примене семаглутида на раст и развој мишјег карцинома дојке. У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

- 1) Одредити утицај семаглутида на дан појаве, раст и метастазирање тумора дојке;
- 2) Тестирати директан цитотоксични ефекат семаглутида на туморске ћелије, *in vitro*;
- 3) Испитати утицај семаглутида на некрозу, ангиогенезу и микроваскуларну густину у

примарном тумору дојке;

4) Показати значај утицаја семаглутида на НК ћелије у антитуморском имунском одговору деплецијом НК ћелија *in vivo*;

5) Анализирати фенотипске и функционалне карактеристике дендритских ћелија (DCs), регулаторних Т лимфоцита (Tregs), НК ћелија и цитотоксичких Т лимфоцита (CTL), након индукције тумора, са/без апликације семаглутида.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да ће примена семаглутида у значајној мери утицати на динамику раста и прогресију карцинома дојке у мишјем моделу. Не очекује се да ће семаглутид показати антитуморско дејство кроз директну цитотоксичност или инхибицију пролиферације туморских ћелија. Очекује се да ће семаглутид имати имуномодулаторни ефекат, што ће се видети кроз промене у фенотипу и функцији ћелија и урођене и стечене имуности у слезини и примарном тумору.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Карцином дојке је најчешћи малигнитет код жена. Појава карцинома може бити последица комбинације мутација које узрокују генске нестабилности и повећање ћелијске пролиферације. Семаглутид, агонист GLP-1 рецептора, користи се у лечењу дијабетеса типа 2 и смањује телесну масу. Антитуморски и имуномодулаторни ефекат GLP-1R агониста су предмет бројних истраживања. Циљ студије је испитати утицај семаглутида на раст и прогресију карцинома дојке код BALB/c мишева. Мишеви ће бити подељени у две групе: експерименталну, која ће примати семаглутид и контролну, која ће примати PBS. Испитивања ће укључивати појаву, величину и прогресију тумора, као и директан утицај семаглутида на ћелије карцинома дојке. Такође ће се испитати ефекти на некрозу, неоангиогенезу, раст тумора код НК-деплећених мишева и фенотипске и функционалне карактеристике ћелија имунског система. Очекујемо да ће семаглутид успорити раст и прогресију карцинома, и тиме представљати потенцијалну антитуморску терапију.

Литература:

1. Jovanovic I, Radosavljevic G, Mitrovic M, Juranic VL, McKenzie AN, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. *Eur J Immunol.* 2011;41(7):1902-12. doi: 10.1002/eji.201141417
2. Jovanovic MZ, Geller DA, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN, Jovanovic MM, Supic GM, Vojvodic DV, Jovanovic IP. Dual blockage of PD-L/PD-1 and IL33/ST2 axes slows tumor growth and improves antitumor immunity by boosting NK cells. *Life Sci.* 2022;289:120214. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120214.
3. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer.* 2014;134(7):1669-82. doi: 10.1002/ijc.28481.
4. Milosavljevic MZ, Jovanovic IP, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, Simovic Markovic BJ, Lukic ML. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(14):18106-15. doi: 10.18632/oncotarget.7635.
5. Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Jeremic J, Djonov V,

Arsenijevic N, Lukic M, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in iNOS-Dependent Manner. *Stem Cells Int.* 2017;2017:1315378. doi:10.1155/2017/1315378.

6. Ferlay J, Parkin DM, Sreliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 765-781. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.

7. Elmaihub ES, Alhudiri I, Ramadan AM, Eljilani M, Elzagheid A, Elfagi F, Hassen E. Analysis of BRCA1 germline variants (exons 5, 11 and 20) in breast cancer families from Libya. *Libyan J Med.* 2024;19:2356906. doi: 10.1080/19932820.2024.2356906

8. Abdelmannan D, AlBuflasa M, Ajlouni H, et al. Institutional experience on the impact of glucagon-like peptide-1 agonists (GLP-1) on glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes at the Dubai Diabetes Center, United Arab Emirates. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;207:111045. doi:10.1016/j.diabres.2023.111045.

9. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024;15:20420188231222367. doi:10.1177/20420188231222367

10. Tiba AT, Qassam H, Hadi NR. Semaglutide in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Med Life.* 2023;16(2):317-324. doi: 10.25122/jml-2022-0291.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Карцином дојке представља најчешћу врсту малигнитета код жена (1). Генске нестабилности и повећана ћелијска пролиферација могу бити резултат комбинације онкогених мутација које за последицу имају настанак карцинома дојке. Брз развој метастаза у плућима, јетри, костима и мозгу представља водећи узрок смрти код ових пацијенткиња (2). Антитуморски имунски одговор заснован је на инфилтрацији тумора различитим ћелијама урођеног и стеченог имунског система, при чему најзначајније улоге имају NK ћелије и CD8⁺ Т лимфоцити. Активност ових ћелија повезана је са растом, инвазијом и прогресијом тумора (3).

Агонисти рецептора за глукагон-сличан пептид 1 (GLP-1) примењују се у терапији дијабетеса типа 2, при чему доприносе контролисању нивоа глукозе у крви и смањењу телесне масе. GLP-1 је пептидни хормон који се производи и ослобађа из цревних L-ћелија као резултат посттранслационе обраде поглукагона. Рецептори за GLP-1 налазе се на α -ћелијама панкреаса, у областима мозга које регулишу апетит, ситост и унос хране, као и у срцу, бубрезима, плућима и гастроинтестиналном тракту и на одређеним ћелијама имунског система. Семаглутид, агониста GLP-1 рецептора, постиже антидијабетички ефекат тако што повећава продукцију и секрецију инсулина из панкреасних β -ћелија и истовремено смањује ослобађање глукагона из панкреасних α -ћелија (4). Све већи број радова наглашава имуномодулаторна дејства GLP-1R агониста. Дејство семаглутида испитивано је у моделу не-алкохолног стеатохепатитиса на C57BL/6J мишевима, стању које значајно доприноси развоју хепатоцелуларног карцинома. Семаглутид је показао значајно побољшање у лечењу стеатохепатитиса и смањено учесталост хепатоцелуларног карцинома, што је праћено смањењем броја Ki67-позитивних хепатоцита (5). Такође, семаглутид успорава напредовање карцинома јетре повећањем експресије протеина који инхибирају појаву и развој карцинома јетре: интегрин αV (*integrin αV , ITGAV*), ламинина $\gamma 1$ (*Laminin $\gamma 1$, LAMC1*), везујућег протеина за масне киселине (*fatty-acid binding protein 5, FABP5*) и липопротеин липазе (*lipoprotein lipase, LPL*) (6). Поред антитуморских, семаглутид поседује и антиоксидативне ефекте. Студије су показале обећавајуће ефекте семаглутида у смањењу медијатора запаљења и оксидативног стреса у експерименталним моделима

инфламације повезане са гојазношћу и у истраживањима са узорцима људског ткива (7). Ексендин-4, такође агониста GLP-1R, показује директно цитотоксично дејство на хумане ћелијске линије карцинома дојке MCF-7, MDA-MB-231 и KPL-1 (8). Такође, утиче на ћелије карцинома оваријума и хумане глиобластоме у животињским моделима *in vitro* и *in vivo*, смањујући њихову инвазивност, миграцију и епително-мезенхималну транзицију (9, 10).

Литература:

1. Ferlay J, Parkin DM, Sreliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 765-781. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.
2. Elmaihub ES, Alhudiri I, Ramadan AM, Eljilani M, Elzagheid A, Elfagi F, Hassen E. Analysis of BRCA1 germline variants (exons 5, 11 and 20) in breast cancer families from Libya. *Libyan J Med*. 2024;19:2356906. doi: 10.1080/19932820.2024.2356906.
3. Geurts VCM, Voorwerk L, Balduzzi S, Salgado R, Van de Vijver K, van Dongen MGJ, Kemper I, Mandjes IAM, Heuver M, Sparreboom W, Haanen JBAG, Sonke GS, Horlings HM, Kok M. Unleashing NK- and CD8 T cells by combining monalizumab and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer: Results of the MIMOSA trial. *Breast*. 2023;70:76-81. doi: 10.1016/j.breast.2023.06.007
4. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188231222367. doi:10.1177/20420188231222367.
5. Hansen HH, Pors S, Andersen MW, Vyberg M, Nøhr-Meldgaard J, Nielsen MH, Oró D, Madsen MR, Lewinska M, Møllerhøj MB, Madsen AN. Semaglutide reduces tumor burden in the GAN diet-induced obese and biopsy-confirmed mouse model of NASH-HCC with advanced fibrosis. *Scientific Reports*. 2023;13(1):23056. doi:10.1038/s41598-023-50328-5.
6. Liu Y, Chen S, Zhen R. Effect of Semaglutide on High-Fat-Diet-Induced Liver Cancer in Obese Mice. *J Proteome Res*. 2024;23:704-717. doi:10.1021/acs.jproteome.3c00498.
7. Pan X, Yang L, Wang S, Liu Y, Yue L, Chen S. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression. *Mol Cell Biochem*. 2024;479:1133-1147. doi: 10.1007/s11010-023-04784-2
8. Iwaya C, Nomiya T, Komatsu S, Kawanami T, Tsutsumi Y, Hamaguchi Y, Horikawa T, Yoshinaga Y, Yamashita S, Tanaka T, Terawaki Y, Tanabe M, Nabeshima K, Iwasaki A, Yanase T. Exendin-4, a Glucagonlike Peptide-1 Receptor Agonist, Attenuates Breast Cancer Growth by Inhibiting NF-κB Activation. *Endocrinology*. 2017;158:4218-4232. doi: 10.1210/en.2017-00461.
9. He W, Yu S, Wang L, He M, Cao X, Li Y, Xiao H. Exendin-4 inhibits growth and augments apoptosis of ovarian cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;436:240-249. doi:10.1016/j.mce.2016.07.032
10. Nie ZJ, Zhang YG, Chang YH, Li QY, Zhang YL. Exendin-4 inhibits glioma cell migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition through GLP-1R/sirt3 pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1364-1369. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.092.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Предложена тема је чврсто заснована на научним принципима, док је дизајн

истраживања пажљиво осмишљен и јасно дефинисан, а методологија је прецизно изложена. У питању је оригиналан научни рад, који има за циљ да испита утицај примене семаглутида на биологију тумора и антитуморски имунски одговору експерименталном моделу мишијег карцинома дојке.
2. Подаци о кандидату
2.1.Име и презиме кандидата:
Исидора Станисављевић
2.2.Студијски програм докторских академских студија и година уписа:
Докторске академске студије медицине, 2022.
2.3.Биографија кандидата (до 1500 карактера):
Исидора Станисављевић је рођена 02.11.1997. у Смедеревској Паланци. Основну школу „Станоје Главаш“ завршила је као ђак генерације, а Паланачку гимназију као носилац дипломе „Вук Караџић“ 2016. године. Исте године је уписала Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, где је дипломирала 01.08.2022. са просечном оценом 9,24 и стекла звање доктора медицине. Докторске академске студије уписује 2022. године, изборно подручје Онкологија. Била је стипендиста Министарства просвете од 2016. до 2022. године, а школске 2021/2022 године стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја за изузетно надарене ученике и студенте. Приправнички стаж је обављала у Универзитетском клиничком центру и Дому здравља у Крагујевцу, а стручни испит је положила 24.04.2023. у Београду. У звање фацитатора за ужу научну област Микробиологија и имунологија изабрана је 04.11.2022. и активно учествује у настави и научно-истраживачком раду у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија. У звање истраживач приправник изабрана је 29.03.2023., а 07.10.2023. је уписала специјалистичке студије из Медицинске микробиологије на Факултету медицинских наука. Звање сарадника у настави за ужу научну област Микробиологија и имунологија стекла је 20.09.2023. Учествовала је у обуци за наставу на енглеском језику и добила Потврду Темпус Фондације. Од 25.04.2024. је члан Друштва имунолога Србије. Адреса: Луја Пастера 19, Крагујевац
Контакт телефон: 0614048558; e-mail: isidorastanisavljevic97@gmail.com
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата Исидоре Станисављевић је усмерен на различите теме који су у вези са имунолошким истраживањима. Неки од радова су везани за истраживања у вези са инфекцијом вирусом SARS-CoV-2, комплексима метала, галектином и другим истраживањима из области медицине. Кандидат Исидора Станисављевић је активни учесник на конференцијама, семинарима и симпозијумима и аутор је бројних научних радова у научно-стручним часописима.
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
Stanisavljevic I, Zivkovic M, Rajkovic S, Obradovic M, Jurisevic M, Pavlovic S, Simovic Markovic B, Gajovic N, Corovic I, Jovic M, Kostic A, Jovanovic I. Immunomodulatory effects of mononuclear 5,6-epoxy5,6-dihydro-1,10-phenanthroline platinum(II) complex. Kragujevac

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

J Sci. 2024;46:000-012. doi: 10.5937/KgJSci2400003S. M24
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Исидоре Станисављевић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Кандидат испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Слађана Павловић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор 04.02.2022.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Микробиологија и имунологија
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vučelj S, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Caković A, Bogojeski J, Serafinović MĆ, Marković BS, Stojanović B, Pavlović S, Stanisavljević I, Ćorović I, Stojanović MD, Jovanović I, Soldatović TV, Stojanović B. Modes of Interactions with DNA/HSA Biomolecules and Comparative Cytotoxic Studies of Newly Synthesized Mononuclear Zinc(II) and Heteronuclear Platinum(II)/Zinc(II) Complexes toward Colorectal Cancer Cells. <i>Int J Mol Sci.</i> 2024;25(5):3027. doi: 10.3390/ijms25053027. M21 2. Petrovic A, Jovanovic I, Jurisevic M, Jovanovic MZ, Jovanovic MM, Pavlovic S, Arsenijevic N, Supic G, Vojvodic D, Jovanovic MM, Gajovic N. Metformin promotes antitumor activity of NK cells via overexpression of miRNA-150 and miRNA-155. <i>Am J Transl Res</i> 2023;15(4): 2727-2737. 10.1016/j.ajtr.2021.120214 M23 3. Pavlovic S, Petrovic I, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, Lukic M. IL-33 prevents MLD-STZ induction of diabetes and attenuate insulinitis in prediabetic NOD mice. <i>Front Immunol.</i>2018.9:2646. doi: 10.3389/fimmu.2018.02646. M21 4. Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jetic I, Djukic A, Draginic N, Andjic M, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovicic N. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β-Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. <i>Front Endocrinol</i> 2020;11:30. doi:10.3389/fendo.2020.00030. M21 5. Sarenac Vulovic T, Pavlovic S, Lutovac M, Zdravkovic V, Sreckovic S, Zdravkovic N. Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of PEX production. <i>J Chin Med Assoc.</i>2019; 82(12):935-40. doi: 10.1097/jcma.0000000000000214 M22 6. Savić D, Simović A, Ristić D, Stojković T, Živojinović S, Prodanović T, Pavlović S, Stojković A, Igrutinović Z, Pavlović R. Fatal Outcome of COVID-19 in a Newborn. <i>Indian J Pediatr.</i> 2021;88(9):949. doi: 10.1007/s12098-021-03860-z. M21

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vučelj S, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Caković A, Bogojeski J, Serafinović MĆ, Marković BS, Stojanović B, Pavlović S, Stanisavljević I, Ćorović I, Stojanović MD, Jovanović I, Soldatović TV, Stojanović B. Modes of Interactions with DNA/HSA Biomolecules and Comparative Cytotoxic Studies of Newly Synthesized Mononuclear Zinc(II) and Heteronuclear Platinum(II)/Zinc(II) Complexes toward Colorectal Cancer Cells. <i>Int J Mol Sci.</i> 2024;25(5):3027. doi: 10.3390/ijms25053027. M21 2. Petrovic A, Jovanovic I, Jurisevic M, Jovanovic MZ, Jovanovic MM, Pavlovic S, Arsenijevic N, Supic G, Vojvodic D, Jovanovic MM, Gajovic N. Metformin promotes antitumor activity of NK cells via overexpression of miRNA-150 and miRNA-155. <i>Am J Transl Res</i> 2023;15(4): 2727-2737. 10.1016/j.lfs.2021.120214 M23 3. Pavlovic S, Petrovic I, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, Lukic M. IL-33 prevents MLD-STZ induction of diabetes and attenuate insulinitis in prediabetic NOD mice. <i>Front Immunol.</i>2018.9:2646. doi: 10.3389/fimmu.2018.02646. M21 4. Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jetic I, Djukic A, Dragic N, Andjic M, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovicic N. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β-Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. <i>Front Endocrinol</i> 2020;11:30. doi:10.3389/fendo.2020.00030. M21 5. Sarenac Vulovic T, Pavlovic S, Lutovac M, Zdravkovic V, Sreckovic S, Zdravkovic N. Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of PEX production. <i>J Chin Med Assoc.</i>2019; 82(12):935-40. doi: 10.1097/jcma.000000000000214 M22
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
<p>За ментора ове докторске дисертације предлаже се Слађана Павловић, ванредни професор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија. Ванредни професор Слађана Павловић испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и општим актом Универзитета у Крагујевцу.</p>
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
хсвхсвхсвх
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

[унос]

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

[унос]

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

[изаберите]

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

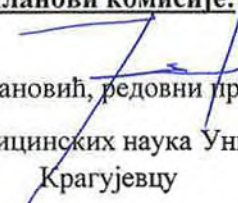
[унос]

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Исидори Станисављевић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке” и да се за ментора/коментора именује Слађана Павловић, ванредни професор / , .

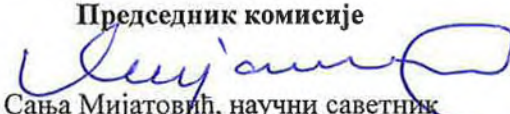
*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:


Иван Јовановић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Микробиологија и имунологија; Онкологија


Председник комисије


Сања Мијатовић, научни саветник

Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић“ у Београду

Онкологија и генетика

Члан комисије


Ивица Петровић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Патолошка физиологија

Члан комисије