

26. 09. 2025

Орг. јед.	05	8375		
-----------	----	------	--	--

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 26.8.2025. године (број одлуке: IV-03-477/33) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке”, кандидата **Исидоре Станисављевић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор **Слађана Павловић**, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
„Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке”
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Исидоре Станисављевић је оригинална научна студија, у оквиру које је испитиван утицај семаглутида на раст и прогресију мишјег карцинома дојке. Дисертација обухвата 112 странице и структурирана је у седам поглавља: Увод, Циљ и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 37 графикона, 6 слика и 2 табеле, док поглавље Литература укључује 303 референце, које обухватају како домаће, тако и иностране научне публикације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У овој докторској дисертацији испитиван је утицај семаглутида на дан појаве, раст и величину примарног тумора дојке код мишева, као и на развој удаљених метастаза. Такође је анализирано директно цитотоксичко дејство семаглутида <i>in vitro</i> , његов утицај на неоангиогенезу и некрозу, као и заступљеност и фенотип ћелија имунског одговора у слезини и примарном тумору дојке. Додатно су испитивана и имуномодулаторна дејства семаглутида.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

У складу са постављеним хипотезама, примена семаглутида је значајно успорила раст примарног тумора дојке код мишева и смањила присуство детектабилних метастаза, чиме је потврђен његов антитуморски потенцијал *in vivo*. Такође, *in vitro* испитивања на ћелијским културама показала су да семаглутид не испољава значајно директно цитотоксично дејство, што указује да његов ефекат није последица директног деловања на туморске ћелије. Иако је уочено смањење некрозе унутар примарног тумора, семаглутид није значајно утицао на ангиогенезу, нити на микроваскуларну густину, што указује да његово дејство није посредовано инхибицијом васкуларизације тумора. Деплеција NK ћелија није значајно променила ток раста тумора код мишева третираних семаглутидом у односу на деплетирани мишеве третиране PBS-ом, што указује да NK ћелије не представљају кључне преко којих семаглутид остварује свој антитуморски ефекат. С друге стране, семаглутид је значајно утицао на фенотип и функцију дендритских ћелија, NK ћелија, регулаторних и цитотоксичних Т лимфоцита. Ови налази указују на сложене имуномодулаторне ефекте семаглутида, који доприносе његовом инхибиторном дејству на прогресију тумора дојке.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру поглавља Материјал и методе детаљно су описани експериментални протоколи који су омогућили свеобухватно испитивање ефеката семаглутида у мишјем моделу карцинома дојке. Индукција тумора је изведена поткожним убризгавањем ћелија 4T1 линије у млечну жлезду број 4, након чега је праћена појава, раст и метастазирање тумора. Семаглутид је примењиван интраперитонеално, а његов ефекат на тумор испитиван је мерењем запремине тумора, као и хистопатолошком анализом метастаза у плућима и јетри. Директан цитотоксични ефекат семаглутида испитан је *in vitro* на 4T1 и MDA-MB-231 ћелијским линијама применом MTT и *crystal violet* тестова. Утицај семаглутида на некрозу, ангиогенезу и микроваскуларну густину анализиран је пато-анатомским и имунохистохемијским методама, док је експресија маркера ангиогенезе одређивана специфичним антителима. Деплеција NK ћелија спроведена је применом антиасиало-GM1 антитела, а њен ефекат верификован је проточном цитометријом. Цитотоксичност CTL и NK ћелија оцењивана је помоћу *Xcelligence* система, а њихова изолација обављена је помоћу MACS магнетног сепаратора. Фенотипизација и функционална анализа ћелија имунског система у слезини и примарном тумору обављена је проточном цитометријом уз употребу широког панела моноклонских антитела. Имуномодулаторни ефекти семаглутида процењени су *in vitro* анализом продукције цитокина ELISA методом и проточном цитометријом, док је експресија релевантних активационих гена у дендритским ћелијама испитивана методом RT-PCR.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

У складу са постављеним основним циљем и експерименталним задацима, резултати овог истраживања показују да примена семаглутида у мишјем моделу карцинома дојке значајно одлаже дан појаве тумора, успорава раста примарног тумора, и смањује инциденцу метастазирања. Након тога, *in vitro* испитивања су потврдила да семаглутид не испољава значајан директан цитотоксички ефекат на ћелијске линије карцинома дојке мишјег и хуманог порекла. У даљем истраживању показано је да примена семаглутида значајно смањује поље некрозе унутар примарног тумора, без значајног утицаја на ангиогенезу и микроваскуларну густину. Деплеција NK ћелија *in vivo* није значајно утицала на динамику раста тумора код мишева третираних семаглутидом, што указује на ограничену улогу ових ћелија у антитуморском дејству семаглутида. Насупрот томе, примена семаглутида значајно је утицала на фенотипске и функционалне карактеристике дендритских ћелија, NK ћелија, регулаторних и цитотоксичних Т лимфоцита.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

У резултатима овог истраживања показано је да примена семаглутида, антидијабетика који се користи у терапији дијабетеса типа 2, може значајно утицати на ток мишјег карцинома дојке. Истраживање је спроведено на мишјем моделу ове болести и обухватило је анализу ефеката семаглутида на раст примарног тумора, појаву метастаза, као и антитуморски имунски одговор. Први значајан налаз односи се на ефекат семаглутида у успоравању прогресије тумора. Третман овим леком одложио је дан појаве палпабилног тумора, смањио величину и запремину примарног тумора, а такође је и смањио учесталост метастазирања у плућа и јетру у поређењу са контролном групом. Ови резултати указују на антитуморско дејство семаглутида у *in vivo* условима. Међутим, *in vitro* испитивања нису показала значајно смањење вијабилности туморских ћелија, што искључује директну цитотоксичност као примарни механизам дејства. Анализом туморске микросредине утврђено је да семаглутид смањује присуство некротичних зона унутар примарног тумора, али не утиче на ангиогенезу и микроваскуларну густину, чиме се искључује улога васкуларних промена као основног механизма дејства.

У наставку истраживања, фокус је био усмерен на утицај семаглутида на антитуморски имунски одговор. Проточном цитометријом анализирана је процентуална заступљеност и функционални фенотип ћелија имунског одговора. Резултати указују да семаглутид иако подстиче антитуморски фенотип NK ћелија, не појачава њихову цитотоксичну способност у *in vitro* условима. Добијени резултати из *in vitro* испитивања потврђени су и *in vivo*, где је показано да деплеција NK ћелија није значајно утицала на ефекат семаглутида на раст тумора, што указује да ове ћелије не представљају кључне медијаторе његовог антитуморског дејства. С друге стране, третман семаглутидом је значајно утицао на акумулацију и сазревање дендритских ћелија, како у слезини тако и унутар примарног тумора. Поред тога, примена семаглутида је смањила заступљеност имуносупресивних ћелија попут мијелоидних супресорских и регулаторних Т лимфоцита, као и њихову продукцију имуносупресивних цитокина, доприносећи ремоделовању туморског микроокружења у правцу смањења имуносупресије. Кључан налаз односи се на активирање цитотоксичких CD8⁺ Т лимфоцита. Установљено је да семаглутид повећава заступљеност ових ћелија, њихову функционалну активност и цитотоксички капацитет, како у *in vitro*, тако и *in vivo*. Након деплеције CD8⁺ Т лимфоцита, ефекат семаглутида на инхибицију раста тумора је нестао, чиме је потврђена њихова кључна улога у медијацији антитуморског имунског одговора. На крају, у експериментима на ћелијама имунског система пореклом од здравих мишева, утврђено је да семаглутид директно стимулише продукцију проинфламацијских цитокина, како у наивним, тако и у активираним ћелијама, што потврђује његов имуностимулаторни потенцијал.

Сумирано, ови резултати указују на то да семаглутид испољава свој антитуморски ефекат претежно кроз модулацију имуноског одговора и ремоделовање туморског микроокружења, а не директним дејством на туморске ћелије.

Резултати из докторске дисертације публиковани су у оригиналном научном раду раду: Stanisavljevic I, Pavlovic S, Simovic Markovic B, Jurisevic M, Krajnovic T, Mijatovic S, Spasojevic M, Mitrovic S, Corovic I, Jovanovic I. Semaglutide decelerates the growth and progression of breast cancer by enhancing the acquired antitumor immunity. Biomed Pharmacother.2024;181:117668. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117668. (M21a)

1.8.Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом релевантне научне литературе, спроведеном путем претраживања биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз примену адекватних кључних речи попут: „semaglutide“, „breast cancer“, „antitumor immunity“, и „CD8⁺ T cells“, није идентификована ниједна студија која би у имала идентичан истраживачки дизајн. Према извештају о провери докторске дисертације на плагијаризам, утврђено је 9% подударана, што се углавном односи на стандардне научне изразе

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

и методолошке сегменте који се поклапају са постојећом литературом. Значајан део подударана везан је за ауторкине претходно објављене резултате. У дисертацији су доследно примењена правила академског писања и поштовани сви етички стандарди научноистраживачког рада, чиме је обезбеђена научна аутентичност и интегритет рада. На основу свих увида, Комисија закључује да дисертација кандидаткиње Исидоре Станисављевић, под насловом „Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке”, представља оригинално научно истраживање.

1.9.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Карцином дојке је најзаступљенији малигнитет код жена и један од водећих узрока смртности од малигних обољења широм света. Његов настанак и напредовање резултат су сложених генетских и епигенетских промена, као и поремећаја у регулацији ћелијског циклуса. Упркос напретку у раној дијагностици и терапијама, висока стопа метастазирања у плућа, јетру, мозак и кости остаје велики изазов у клиничком лечењу. Последњих година, све више се истражује значај имунског одговора у борби против тумора, при чему се посебно истичу улоге NK ћелија и CD8⁺ цитотоксичких Т лимфоцита. Њихова способност да препознају и униште туморске ћелије чини их кључним факторима у контроли туморског раста и ширења. Семаглутид, лек који припада групи агониста GLP-1 рецептора, користи се у лечењу дијабетеса типа 2 због свог утицаја на регулацију глукозе у крви и смањење телесне масе. Међутим, све више истраживања указује да поред метаболичких, семаглутид има и значајна имуномодулаторна и потенцијално антитуморска својства. Семаглутид је већ показао обећавајуће резултате у моделима других болести, попут неалкохолног стеатохепатитиса и хепатоцелуларног карцинома, где је утицао на смањење туморског развоја и инфламације.

У овој студији је показано да семаглутид значајно успорава прогресију мишјег карцинома дојке. Третман семаглутидом је одложио дан појаве примарног тумора, смањио његов пречник и запремину, као и број детектабилних метастаза у плућима и јетри. *In vitro* анализе нису показале директно цитотоксичко дејство на туморске ћелије, што упућује на то да је механизам његовог дејства посредан и не укључује директно оштећење туморских ћелија. Семаглутид повећава активност CD8⁺ Т лимфоцита, подстиче њихову инфилтрацију у тумор и повећава њихов цитотоксички капацитет. Истовремено смањује број имunosупресивних ћелија, као што су мијелоидне супресорске ћелије и регулаторни Т лимфоцити, и доприноси сазревању дендритских ћелија. Иако подстиче антитуморски фенотип NK ћелија, њихова улога у ефекту семаглутида показала се мање значајном.

Ови резултати указују да семаглутид, поред своје примарне метаболичке функције, има потенцијал као допунска терапија у лечењу карцинома дојке. Његово деловање кроз модулацију имунског система и ремоделовање туморског микроокружења представља нови терапијски приступ који би, уз даља истраживања и клиничка испитивања, могао допринети ефикаснијем лечењу ове сложене болести.

1.10.Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија константује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Исидоре Станисављевић под називом „**Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке**” у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

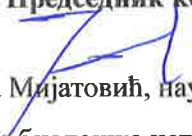
2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „**Утицај семаглутида на прогресију мишјег карцинома дојке**”, кандидата **Исидоре Станисављевић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

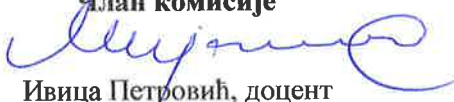
Чланови комисије:

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

