

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Датум: 28. 05. 2021			
Одбор:	Број:	Свој:	Свој:
05	6223		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-374/23 од 12.05.2021. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

„Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“ кандидата др Марине Јовановић у следећем саставу:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. Доц. др Милан Јовановић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марине Јовановић и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“, урађена под менторством др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, представља оригиналну научну студију, у којој је испитиван утицај блокаде IL33/ST2 и PDL/PD-1 сигналних путева на појаву и прогресију карцинома дојке и карактеристике антитуморског имунског одговора.

Карцином дојке је један од водећих узрока смрти жена. Иако је карцином дојке најчешће дијагностикован малигнитет код жена, оптимална терапија је и даље предмет многих истраживања. Терапеутски учинак је уско повезан са добрим познавањем имунског одговора на карцином дојке. Истраживања су показала да појединачна блокада IL33/ST2 или PDL/PD-1 осовине има повољне ефекте на антитуморску имуност. У научној литератури нема података синергистичком дејству блокаде IL33/ST2 или PDL/PD-1 осовина на прогресију карцинома дојке и антитуморску имуност.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "PubMed", и "KoBSON" помоћу следећих кључних речи: „breast carcinoma“, „antitumor immunity“, „IL-33/ST2“, „PDI/PD-1“ нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишћег карцинома дојке“, представља резултат оргиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Марина Јовановић је рођена 21.11.1991. у Ћуприји. Основну школу ОШ "Бранко Крсмановић", истурено одељење Плана, је завршила као носилац дипломе „Вук Караџић“. Средњу школу (Гимназија Параћин) је завршила са одличним успехом. Факултет медицинских наука у Крагујевцу је завршила са просечном оценом 9.20 (девет и 20/100). По завршеним основним студијама након уписала је Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција, инфламација. Усмени докторандски испит је положила 25.08.2018. са оценом 10 (десет). Од децембра 2018. до маја 2020. је била ангажована на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Србије 175069: Молекулске детерминанте урођене имуности у аутоимунским болестима и канцерогенези, као истраживач приправник. Руководилац је јуниор пројекта: „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина у мишћем карциному дојке“ (ЈП 11-18). Од маја 2020. године је запошљена на Клиници за Оториноларингологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Специјализацију из ОРЛ је започела децембра 2020. Члан је Лекарске коморе Србије и ОРЛ секције Српског лекарског друштва. Активно чита, пише и говори енглески и руски језик.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Jovanović M**, Gajović N, Jurišević M, Sekulić S, Arsenijević N, Jocić M, Jovanović M, Lukić R, Jovanović I, Radovanović D. Anti PD1 therapy activates tumoricidal properties of NKT cells and contributes to overall deceleration of tumor progression in a model of murine mammary carcinoma. *Vojnosanit Pregl.* 2021. doi: 10.2298/VSP210126039J. **M23**
2. Bošković M, Franich A. A., Rajković S., Jovanović M., Jurisević M., Gajović N., **Jovanović M.**, Arsenijević N., Jovanović I., Živković M. D., Potential Antitumor Effect of Newly Synthesized Dinuclear 1,5-Naphthyridine-Bridging Palladium(II) Complexes. *ChemistrySelect.* 2020; 5: 10549-10555. **M22**
3. **Jovanovic M**, Gajovic N, Lukic M, Popovic A, Jovanovic I. Synergism of PDL/PD1 and IL33/ST2 axis in tumor immunology. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; 20 (3): 223-228. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања су идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација Др Марине Јовановић написана је на 138 страна и садржи сва захтевана поглавља: Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио податке из релевантне литературе и описао резултате студија сличног тематског садржаја. Истакнут је епидемиолошки значај карцинома дојке, у погледу високе стопе обољевања и морталитета. Описан је и значај PDL-PD1 и IL33/ST2 осовина у антитуморском имунском одговору, дат је кратак преглед доступне литературе у погледу PDL-PD1 и IL33/ST2 осовина и карцинома колоне и дојке, као и кратак преглед имунског одговора на тумор. На самом крају увода је описан значај епигентске контроле функција имунских ћелија.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. У оквиру овог поглавља је детаљно описан начин извођења експеримената, индукција тумора, праћење појаве и раста тумора, примена анти PD-1 и анти IL-33 антитела, анализа цитотоксичности спленоцита, анализа фенотипских карактеристика ћелија изолованих из слезине и примарног тумора, као и епигенетских карактеристика НК ћелија.

У наставку докторске дисертације, резултати истраживања систематично су приказани и адекватно и квалитетно документовани у 2 слике (схеме) и 53 графикона. Истовремена блокада је значајно успорила појаву палпабилног карцинома у експерименталном мишићем моделу. Такође, постоји повећана цитотоксичност НК ћелија према 4T1 ћелијама, *in vitro* и *ex vivo*. Показано је да се повећана цитотоксичност

реализује у највећој мери преко унутрашњег пута апоптозе. Истовремена блокада PDL/PD-1 и IL33/ST2 осовина је значајно повећала процентуалну заступљеност NKG2D+, перфорин+, IFN- γ + и IL-17+ NK ћелија, док је смањила експресију IL-10 у NK ћелијама у слезини и у примарном тумору. Истовремена блокада PDL/PD-1 и IL33/ST2 осовина је утицала на епигентске особине NK ћелија, повећала експресију miRNA-150 и miRNA-155 и појачала њихову транскрипциону активност кроз повећање активационог транскрипционог фактора NF κ B. Са друге стране, описано је и смањење заступљености имunosупресивних ћелија, као што су мијелоидне супресорске ћелије и Т регулаторни лимфоцити, у слезини и у примарном тумору. У наставку резултата су описани ефекти блокаде PDL/PD-1 и IL33/ST2 осовина на остале ћелије имунског система, NKT ћелије, Т лимфоците, макрофаге. На крају, систематично су приказани ефекти блокаде PDL/PD-1 осовине на све претходно описане ћелије имунског система, ради бољег поређења са ефектима у условима блокаде PDL/PD-1 и IL33/ST2.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуте области. На основу података из литературе и добијених резултата аутор је израдио и оригинално шематски приказао уз помоћ две слике (фигуре) потенцијални механизам одговоран за повољан адитивни ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке. Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 312 најновијих библиографских јединица из стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима и доказима:

Симултана блокада IL-33/ST2 и PDL/PD-1 сигналних путева:

- одлаже појаву палпабилног тумора у експерименталном моделу карцинома дојке и колоне;
- успорава раст примарног тумора дојке и колоне;
- појачава акумулацију NK ћелија у туморску микросредину;
- интензивира пролиферацију а инхибира апоптозу NK ћелија у туморској микросредини;
- повећава експресију miRNA-150 и miRNA-155 у NK ћелијама;
- појачава транскрипциону активност NF κ B и STAT3 у NK ћелијама;
- повећава експресију NKG2D, FasL, IL-17, IFN- γ , док смањује експресију KLRG-1 и Foxp3, у NK ћелијама слезине;
- повећава експресију NKp46, NKG2D, FasL, перфорина, док смањује експресију KLRG-1 и Foxp3 у NK ћелијама туморске микросредине;

- појачава цитотоксичност NK ћелија, преко перфорин/гранзим В пута апоптозе;
- појачава акумулацију и активацију NKT, дендритских ћелијама, макрофага и Т лимфоцита;
- смањује заступљеност мијелоидних супресорских ћелија и Т регулаторних лимфоцита као и њихову активност, у слезини и у тумору;
- активира NK ћелија независно од IDO и iNOS

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати приказани у овом раду по први пут показују да блокада IL-33/ST2 и PDL/PD-1 синергистички делује на успоравање појаве, раста и развоја карцинома дојке и колона, побољшава антитуморски имунски одговор кроз појачану цитотоксичност NK ћелија претежно преко унутрашњег пута апоптозе, повећану експресију активационих маркера и смањује експресију имуносупресивних маркера. Такође, смањена је и заступљеност имуносупресивних популација у слезини и примарном тумору. Описани резултати нуде сасвим нови приступ имунотерапији карцинома дојке.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у међународном часопису категорије M23:

Jovanović M, Gajović N, Jurišević M, Sekulić S, Arsenijević N, Jocić M, Jovanović M, Lukić R, Jovanović I, Radovanović D. Anti PD1 therapy activates tumoricidal properties of NKT cells and contributes to overall deceleration of tumor progression in a model of murine mammary carcinoma. *Vojnosanit Pregl.* 2021. doi: 10.2298/VSP210126039J. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марине Јовановић под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“, урађена под менторством др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија, Онкологија представља оригинални научни рад и има научни значај због потенцијално новог терапеутског приступа карциному дојке.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD-1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“, кандидата др Марине Јовановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



2. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



3. **Доц. др Милан Јовановић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан



У Крагујевцу, _____ године