

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЉЕЊЕНО: 13.07.2026

Орг. јед.	Потпис	Вредност
05	8433	

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 27.5.2026. године (број одлуке: IV-03-272/20) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај монтелукаста на антитуморски имунски одговор у моделу карцинома дојке миша”, и испуњености услова кандидата Јоване Маринковић, магистра фармације и предложеног ментора Милене Јуришевић, ваупредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 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 монтелукаста на антитуморски имунски одговор у моделу карцинома дојке миша
1.2. Научна област докторске дисертације:
Фармацеутске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
Предмет истраживања је испитивање утицаја монтелукаста на модулацију антитуморског имунског одговора у експерименталном моделу карцинома дојке миша. Концепт пренамене лекова, такође познат и као репозиционирање лекова, укључује истраживање алтернативних примена за већ регистроване лекове, који се протежу даље од њихове првобитне предвиђене употребе. Монтелукаст је селективни антагониста цистеинил-леукотриенских рецептора 1 који се годинама користи у лечењу астме и алергијског ринитиса. Цистеинил-леукотриенски рецептори експримирани су различитим ткивима, а новија истраживања указују да и туморске ћелије експримирају ове рецепторе. У <i>in vitro</i> условима уочено је да монтелукаст делује цитотоксично, индукује апоптозу и инхибира пролиферацију туморских ћелија. Ова студија би требало да испита

антитуморски ефекат монтелукаста *in vivo* у мишјем моделу тумора дојке, али и да расветли неке од потенцијалних механизма дејства у *in vitro* и *in vivo* моделима карцинома дојке.

1.3.2. Полазне хипотезе

- Монтелукаст делује цитотоксично на ћелијске линије мишјег (4T1, EO771) и хуманог карцинома дојке (MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468);
- Монтелукаст индукује смрт 4T1 туморских ћелија претежно путем апоптозе;
- Монтелукаст инхибира прогресију ћелијског циклуса 4T1 туморских ћелија, што је праћено променама у експресији кључних молекула за регулацију ћелијског циклуса;
- Монтелукаст инхибира миграцију 4T1 туморских ћелија *in vitro*;
- Монтелукаст испољава имуномодулаторне ефекте *in vitro*;
- Апликација монтелукаста у мишјем моделу одлаже дан појаве тумора и успорава раст карцинома дојке.
- Апликација монтелукаста појачава антитуморски имунски одговор у мишјем моделу карцинома дојке.

1.3.3. План рада

План рада обухвата испитивање потенцијалног цитотоксичног ефекта монтелукаста на ћелијским линијама мишјег и хуманог карцинома дојке, његовог утицаја на апоптозу, пролиферацију, ћелијски циклус и миграцију туморских ћелија. Биће анализиран и имуномодулаторни ефекат монтелукаста *in vitro*, као и утицај апликације монтелукаста на раст мишјег карцинома дојке, али и на модулацију антитуморског имунског одговора.

1.3.4. Методе истраживања

Експериментална студија *in vitro* и експериментална студија на животињама *in vivo*.

Ћелијске линије

1. Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (*American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA*);
2. Ћелијска линија мишјег карцинома дојке EO771 (*American Type Culture Collection CRL-3461, ATCC, USA*) изолована из C57BL/6 мишева;
3. Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MCF-7 (*American Type Culture Collection HTB-22, ATCC, USA*), која представља тип хормон-зависног карцинома дојке;
4. Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MDA-MB-231 (*American Type Culture Collection HTB-26, ATCC, USA*), која представља тип троструко негативног карцинома дојке;
5. Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MDA-MB-468 (*American Type Culture Collection HTB-132, ATCC, USA*), која представља тип троструко негативног карцинома дојке са прекомерном експресијом рецептора за епидермални фактор раста (EGFR);
6. Мишје мезенхималне матичне ћелије mMSC (*Gibco Catalog number S1502-100*) изоловане из коштане сржи C57BL/6 мишева;
7. Ћелијска линија хуманих диплоидних фибробласта MRC-5 (*American Type Culture Collection CCL-171, ATCC, USA*) изолованих из плућног ткива фетуса.

Експерименталне животиње

У експериментима ће се користити женке мишева соја BALB/c, старости 6-8 недеља. Неговање животиња ће бити према прописаним условима узгоја (температура $22 \pm 2^\circ\text{C}$, влажност $55 \pm 5\%$, циклус светло-мрак од 12 сати). Рад са животињама ће се обављати уз одобрење Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (09-8513/3 30.09.2025. године). Јединке ће се методом случајног узорка одвајати по групама: првој групи ће се индуковати тумор дојке, другој групи индуковаће се тумор дојке и добијаће монтелукаст интраперитонеално (5 mg/kg) сваког дана, трећој групи индуковаће се тумор дојке и добијаће монтелукаст оралном гаважом (10 mg/kg) сваког дана.

МТТ тест за испитивање цитотоксичног деловања

Ћелије ће се излагати монтелукасту током 48 часова у двоструко опадајућим концентрацијама (100 μM -0,71 μM). Након истека инкубације у свако бунарче ће се додати МТТ раствор (5 mg

MTT у 1ml PBS-a). По истеку инкубације оптичку густину одредићемо на таласној дужини од 595 nm, користећи *Microplate multimode detector Zenyth 3100, Anthos Labtec Instruments, Austria*. Експерименти ће се радити у трипликату и поновити три пута.

Анализа апоптотске смрти

Туморским 4Т1 ћелијама у флашковима додаће се медијум са монтелукастом у концентрацији IC₅₀, која је израчуната на основу прелиминарних експеримената. Контролне ћелије неће бити фармаколошки третиране. Ћелијама ће се додати по 5 µl *Annexin-a V-FITC (BD Pharmingen, San Diego, California, USA)* и 5 µl *PI (50µg/ml PBS-a) (Sigma Aldrich, Немачка)*. На проточном цитометру анализираће се 20000 догађаја (*FACS Calibur flow cytometer, BD Biosciences, San Jose, USA*), а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (*Tree Star*).

Анализа потенцијалног про-апоптотског ефекта монтелукаста

Проточном цитометријом испитаћемо експресију про-апоптотског протеина *Bax*, анти-апоптотског протеина *Bcl-2* и проценат ћелија које садрже активну каспазу-3, на туморским 4Т1 ћелијама третираним монтелукастом (IC₅₀). Након бојења, ћелијски талог ће бити анализиран на проточном цитометру *FACS Calibur flow cytometer (BD Biosciences, San Jose, USA)*, а подаци ће се обрадити помоћу *FlowJo* програма (*Tree Star*).

Анализа фенотипа 4Т1 туморских ћелија проточном цитометријом

Проточном цитометријом испитаћемо и експресију *Ki67, p21, p16, p53*, циклина *D* и циклина *A* на туморским 4Т1 ћелијама које ће бити третиране IC₅₀ концентрацијама монтелукаста. Анализе ће се радити на *FACS Calibur flow cytometer (BD Biosciences, San Jose, USA)* а подаци ће бити обрађени у *FlowJo* програму (*Tree Star*).

Анализа потенцијала митохондријалне мембране, аутофагије и ћелијског циклуса проточном цитометријом

Проточна цитометрија ће се користити за анализу ефеката монтелукаста на потенцијал митохондријалне мембране, аутофагије и ћелијског циклуса на 4Т1 ћелијској линији након инкубационог периода од 24 часа. За процену потенцијала митохондријалне мембране, 4Т1 ћелије биће третиране *JC-10* бојом (2,5 µl) током 15-30 минута на собној температури. За анализу аутофагије, 4Т1 ћелије ће се бојити применом боје *acridine orange* (1 µg/ml) током 30 минута у мраку на собној температури. Ћелијски талог ће бити анализиран на проточном цитометру *Cytomics FC500 (Beckman Coulter, USA)*. За процену ћелијског циклуса, ћелије ће бити обојене са 2,5 µl *PI* у мраку током 15-30 минута. Профили ћелијског циклуса ће се анализирати проточном цитометријом. Процене ћелија које се налазе у G0/G1, S и G2/M фазама, биће израчунати у софтверском програму *FlowJo*.

Тест зарастања ране

У плоче са 6 бунара у трипликату ћемо гајити 4Т1 ћелије до постизања конфлуентног монослоја. Стерилним наставком за микропипету направиће се повреда у сваком од бунара. Затим ће се додати медијум са монтелукастом. Промене у ћелијском кретању биће снимане у 0, 4. и 24. часу, помоћу инвертног микроскопа на увеличању 10х. Сlike ће бити анализиране помоћу софтвера *Image J*.

Имуномодулација

Након изолације спленоцита из BALB/с мишева, ћелије ће бити постављене у микротитар плоче од 96 бунарчића. Ћелије ће бити третиране медијумом, Конканавалином А/Липополисахаридом (*ConA/LPS*) и/или монтелукастом (IC₅₀). Након инкубације од 24 h, на температури од 37°C, у атмосфери 5% CO₂, *ELISA* тестом ће бити мерене концентрације следећих цитокина у супернатанту: *TNF-α, IL-1β, IL-10, IL-17* и *IFN-γ*.

Индуковање тумора

Тумор ће се индуковати апликацијом 4Т1 ћелијске линије малигног карцинома дојке у сингени сој мишева BALB/с. Ћелије ће се убризгавати субкутано, директно у млечну жлезду број 4, у дози од 5×10⁴/50 µl медијума.

Апликација монтелукаста

Монтелукаст ће се апликовати у дози од 5 mg/kg свакодневно почев од нултог дана експеримента интраперитонеално или у дози од 10 mg/kg свакодневно почев од нултог дана оралном гаважом.

Дан појаве палпабилног тумора

Свакодневном палпацијом ће се проверавати појава тумора.

Праћење раста тумора

Од дана појаве палпабилног тумора, на свака два дана ће се нонијусом мерити пречник истог. Запремина тумора ће се израчунавати по формули: $V \text{ (mm}^3\text{)} = (L \text{ (највећи пречник)} \times W^2 \text{ (најмањи пречник)})/2$. Након израчунавања запремине, мерењем примарног тумора на аналитичкој ваги ће се мерити и маса тумора.

Ћелијски састав мононуклеарног инфилтрата примарног тумора. Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишћјих антитела (CD45, CD3, CD4, CD49b, CD8, CD11b, CD11c, GR1, F4/80, Foxp3, IFN-gamma, IL-10, PD1, Granzim) одређиваће се процентуални удео и функционални фенотип различитих популација леукоцита у примарном тумору.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ је испитивање утицаја монтелукаста на модулацију антитуморског имунског одговора у експерименталном моделу карцинома дојке миша.

У складу са основним циљем, постављени су следећи експериментални задаци:

1. Испитати цитотоксични ефекат монтелукаста *in vitro* на ћелијским линијама мишјег (4T1, EO771) и хуманог карцинома дојке (MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468);
2. Одредити релативни однос некротске и апоптотске смрти мишћјих туморских ћелија дојке (4T1) након примене монтелукаста и испитати молекулске механизме укључене у доминантан тип ћелијске смрти;
3. Испитати утицај монтелукаста на ћелијски циклус 4T1 туморских ћелија и на експресију молекула укључених у његову регулацију;
4. Анализирати утицај монтелукаста на миграцију 4T1 туморских ћелија *in vitro*, помоћу теста зарастања ране;
5. Испитати потенцијални имуномодулаторни ефекат монтелукаста *in vitro*;
6. Утврдити утицај монтелукаста на дан појаве и раст карцинома дојке.
7. Утврдити учинак апликације монтелукаста на процентуални удео и функционални фенотип различитих популација леукоцита у примарном тумору.

1.3.6. Резултати који се очекују

Монтелукаст се деценијама користи у терапији астме и алергијског ринитиса. Ово истраживање може дати значајне податке о цитотоксичном ефекту монтелукаста у *in vitro* и *in vivo* моделу карцинома дојке миша. У овој студији би било показано да примена монтелукаста одлаже појаву и успорава раст карцинома дојке. Очекује се да монтелукаст зауставља ћелијски циклус мишћјих туморских ћелија дојке у одређеној фази, као и да смањује њихов пролиферативни потенцијал *in vitro*. Такође, очекује се да ће монтелукаст остварити имуномодулаторни ефекат и модулисати антитуморски имунски одговор. Добијени резултати могли би да расветле механизме потенцијалне антитуморске активности монтелукаста и да укажу на могућност његовог коришћења у експерименталној терапији карцинома дојке.

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

У овој докторској дисертацији на *in vitro* и *in vivo* моделима биће испитан цитотоксични ефекат монтелукаста. План истраживања обухвата испитивање цитотоксичних ефеката монтелукаста на ћелијским линијама мишјег (4T1, EO771) и хуманог карцинома дојке (MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468). *In vitro* методама испитаће се и утицај монтелукаста на релативни однос

некротске и апоптотске смрти 4T1 туморских ћелија, регулацију ћелијског циклуса и миграцију 4T1 туморских ћелија. Потенцијални имуномодулаторни ефекат монтелукаста биће анализиран у *in vitro* моделу. Такође, *in vivo* испитивање ће бити спроведено на анималном моделу карцинома дојке. Може се очекивати да монтелукаст успорава раст мишијег карцинома дојке и појачава антитуморски имунски одговор. Добијени резултати могли би да расветле механизме потенцијалне антитуморске активности монтелукаста, али и да укажу на могућност коришћења овог лека у експерименталној терапији карцинома дојке.

Литература:

1. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(6):477-495.
2. Mou Y, Song Q, Zhao C, Fang H, Ren C, Song X. Meta-analysis of the relationship between montelukast use and neuropsychiatric events in patients with allergic airway disease. *Heliyon.* 2023; 9(11):e21842.
3. Tsai MJ, Chang WA, Chuang CH, et al. Cysteinyl Leukotriene Pathway and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1):120.
4. Piromkraipak P, Parakaw T, Phuagkhaopong S, et al. Cysteinyl leukotriene receptor antagonists induce apoptosis and inhibit proliferation of human glioblastoma cells by downregulating B-cell lymphoma 2 and inducing cell cycle arrest. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(8):798-806.
5. Tsai MJ, Chang WA, Tsai PH, et al. Montelukast Induces Apoptosis-Inducing Factor-Mediated Cell Death of Lung Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7):1353.
6. Jang HY, Kim IW, Oh JM. Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonists Associated With a Decreased Incidence of Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol.* 2022; 12:858855.
7. Bellamkonda K, Satapathy SR, Douglas D, et al. Montelukast, a CysLT1 receptor antagonist, reduces colon cancer stemness and tumor burden in a mouse xenograft model of human colon cancer. *Cancer Lett.* 2018; 437:13-24.
8. Rostevanov IS, Betesh-Abay B, Nassar A, et al. Montelukast induces beneficial behavioral outcomes and reduces inflammation in male and female rats. *Front Immunol.* 2022; 13:981440.
9. Vivithanaporn P, Sriwantana T, Krueaprasertkul K, Sibmooh N, Phuagkhaopong S, Wonganan P. Differential effects of montelukast and zafirlukast on MDA MB 231 triple negative breast cancer cells: Cell cycle regulation, apoptosis, autophagy, DNA damage and endoplasmic reticulum stress. *Mol Med Rep.* 2024; 30(2):141.
10. Han B, Zhang YY, Ye ZQ, et al. Montelukast alleviates inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by altering Th17 differentiation in a mouse model. *Immunology.* 2021; 163(2):185-200.

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

Карцином дојке је један од најчешће дијагностикованих типова тумора и представља други најчешћи узрок смрти изазване карциномом међу женама. Висока стопа морталитета је често последица природе карцинома дојке који има високу тенденцију ка настанку метастаза, што доводи до додатног оштећења органа, али и до резистенције на потенцијалну терапију. Монтелукаст је селективни антагониста цистеинил-леукотриенских рецептора 1 (енгл. *cysteinyl leukotriene receptor 1*; *CysLTR1*) који су дистрибуирани у различитим ткивима, попут респираторног система, леукоцита периферне крви, гастроинтестиналног система, мозга, ћелија глатких мишића, интерстицијалних плућних макрофага, базофила и слично. Бројне студије су показале и да различите туморске ћелије експримирају ове рецепторе. Сматра се да антагонисти леукотриенских рецептора, укључујући и монтелукаст, делују тако што индукују апоптозу у туморским ћелијама, доминантно услед смањене експресије *Bcl-2* протеина и фосфорилације

ERK1/2. У *in vivo* C57BL/6 моделу карцинома плућа показано је да орална примена монтелукаста значајно одлаже појаву тумора. Такође, монтелукаст инхибира пролиферацију и индукује апоптотску смрт туморских ћелија услед смањења експресије *Bcl-2* и повећања експресије *Bak*. У *in vitro* условима уочено је да монтелукаст смањује миграцију хуманих ћелија аденокарцинома плућа (A549). Монтелукаст инхибира раст ћелијских линија хроничне мијелоидне леукемије и индукује апоптозу и то тако што повећава експресију *Bax*, ослобађа цитохром С и активира каспазу-3. Додатно, монтелукаст инхибира пролиферацију и индукује апоптотску смрт ћелија хуманог троструко негативног карцинома дојке (MDA-MB-231) *in vitro*. Поред тога бројне студије су показале и да монтелукаст поседује и антиинфламаторна својства због чега може да буде значајан у терапији различитих инфламаторних стања, као што су реуматоидни артритис, експериментални аутоимунски енцефаломијелитис, различити бихевиорални поремећаји, кардиотоксичност и слично. Сматра се да има значајан утицај на инхибицију *NF-κB* и *STAT3* сигналних путева и да смањује концентрације различитих проинфламаторних цитокина.

Литература:

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers* (Basel). 2021; 13(17):4287.
2. Chen P, Ren L, Guo Y, Sun Y. Boosting antitumor immunity in breast cancers: Potential of adjuvants, drugs, and nanocarriers. *Int Rev Immunol*. 2025; 44(3):141-164.
3. Tsai MJ, Chang WA, Chuang CH, et al. Cysteinyl Leukotriene Pathway and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1):120.
4. Piromkrapak P, Parakaw T, Phuagkhaopong S, et al. Cysteinyl leukotriene receptor antagonists induce apoptosis and inhibit proliferation of human glioblastoma cells by downregulating B-cell lymphoma 2 and inducing cell cycle arrest. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(8):798-806.
5. Tsai MJ, Chang WA, Tsai PH, et al. Montelukast Induces Apoptosis-Inducing Factor-Mediated Cell Death of Lung Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):1353.
6. Chen Y, Zhang J, Wei S. Montelukast Inhibits Lung Cancer Cell Migration by Suppressing Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 Expression *In vitro*. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023; 24(10):1335-1342.
7. Zovko A, Yektaei-Karin E, Salamon D, Nilsson A, Wallvik J, Stenke L. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, inhibits the growth of chronic myeloid leukemia cells through apoptosis. *Oncol Rep*. 2018; 40(2):902-908.
8. El-Ashmawy NE, Khedr EG, Khedr NF, El-Adawy SA. Suppression of epithelial-mesenchymal transition and SIRT1/AKT signaling pathway in breast cancer by montelukast. *Int Immunopharmacol*. 2023; 119:110148.
9. Vivithanaporn P, Sriwantana T, Krueaprasertkul K, Sibmooh N, Phuagkhaopong S, Wonganan P. Differential effects of montelukast and zafirlukast on MDA MB 231 triple negative breast cancer cells: Cell cycle regulation, apoptosis, autophagy, DNA damage and endoplasmic reticulum stress. *Mol Med Rep*. 2024; 30(2):141.
10. Arai J, Goto K, Otoyama Y, et al. Leukotriene receptor antagonists enhance HCC treatment efficacy by inhibiting ADAMs and suppressing MICA shedding. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70(1):203-213.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у достављену документацију пријаве докторске дисертације кандидата Јоване З. Маринковић може да се закључи да је предложена тема научно оправдана и актуелна. Предмет истраживања је јасно формулисан. Циљеви и хипотезе истраживања су јасно и прецизно дефинисани и усклађени са предложеним планом рада. План истраживања је приказан на

прегледан начин, што омогућава остваривање дефинисаних циљева и проверу постављених хипотеза. Тиме се, у крајњем, обезбеђује поузданост и проверљивост добијених резултата.

Све је већа потреба за проналажењем нових модулатора антитуморског имунског одговора, јер је препознат значај имунотерапијских приступа у лечењу малигних болести. Предложена тема докторске дисертације је усмерена на испитивање утицаја монтелукаста на антитуморски имунски одговор у експерименталном моделу карцинома дојке миша. Монтелукаст се деценијама користи у терапији астме и алергијског ринитиса, али би резултати добијени у оквиру предложеног истраживања могли да укажу на могућност репозиционирања монтелукаста и његовог коришћења у експерименталној терапији карцинома дојке. Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јоване Маринковић предлаже да се тема Утицај монтелукаста на антитуморски имунски одговор у моделу карцинома дојке миша прихвати за даље истраживање.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Јована З. Маринковић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије фармације; 2023. године

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Јована Маринковић, рођена 23.3.1999. године у Крагујевцу, Република Србија, завршила је основну и средњу медицинску школу, смер фармацеутски техничар, као носилац дипломе „Вук Караџић“. Факултет медицинских наука- Интегрисане академске студије фармације, уписала је 2018. године, где је и дипломирала јула 2023. године. Студије је завршила са просечном оценом 9,88 и стекла звање магистра фармације. Била је добитник стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије- Доситеја. По завршетку студија је обавила приправнички стаж и положила државни стручни испит у мају 2024. године. Докторске академске студије уписала је 2023. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од јуна 2024. године је запослена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу захваљујући Јавном позиву талентованим младим истраживачима Министарства науке, технолошког развоја и иновација и од тада ради као истраживач приправник у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија. Новембра 2025. изабрана је у звање фацитатора на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

Контакт телефон: 0605230399; e-mail: jovanamarinkovic266@gmail.com

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Јована З. Маринковић је ангажована као истраживач приправник у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија. Кроз свој научноистраживачки рад бави се испитивањем биолошке активности новосинтетисаних једињења, биљних екстраката и лекова који се широко примењују. Усавршава бројне лабораторијске технике у раду са ћелијским линијама и експерименталним животињама. Аутор је три рада на SCI листи, у коме је на једном први аутор, а на осталим коаутор. На основу наведеног, комисија закључује да кандидат, Јована З. Маринковић, испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија): Marinković JZ, Jakovljević MD, Stanisavljević I, Obradović M, Mijačić K, Gajović N, Simović-Marković B, Jovanović M, Živković M, Rajković S, Jurišević M. DNA/bovine serum albumin interaction studies and immunomodulatory effects of dinuclear platinum(II) complex with aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand. J Serb Chem Soc. 2025; 90(10): 1147-1160. DOI: https://doi.org/10.2298/JSC250411049M. Категорија: M23 (Q3 Scopus). Jakovljević MD, Marinković JZ, Tomović DLj, Radić GP, Ćorović I, Pavlović S, Simović Marković B, Jovanović IP, Bukonjić A. Immunomodulatory Role of Palladium(II) Complex with Ethyl Derivative of Thiosalicylic Acid Ligand. Acta Chim Slov. 2025; 72(4):666-671. DOI: 10.17344/acsi.2025.9301. Категорија: M22 (Q3 Scopus). Nurović AI, Marinković JZ, Jakovljević MD, Soldatović TV, Stanić PB. Dinuclear copper complexes: advances from bioinorganics to medicine – a review. Reviews in Inorganic Chemistry. 2025. DOI: https://doi.org/10.1515/revic-2025-0021. Категорија: M21a (Q1 Scopus).
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 достављену документацију и научно-истраживачки рад, комисија закључује да кандидат, Јована З. Маринковић, има објављен један рад у коме је први аутор у часопису категорије M23 чиме испуњава услов за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом и 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: Милена Јуришевић
3.2. Звање и датум избора: ванредни професор, 18.06.2025. године
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање: Медицинске науке/Клиничка фармација
3.4. НИО у којој је запослен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија): 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. Категорија: M21a Marinkovic J, Jurisevic M, Jovanovic M, Milosavljevic, M, Jovanović I, Stevic SJ, Vesovic M, Nikolic M, Nedeljkovic N, Zivanovic A, Tomovic D, Bukonjic A, Radic G, Gajovic N. Silver(I)

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Complexes Bearing S-Alkyl Thiosalicylic Acid Derivatives: DNA/BSA Binding and Antitumor Activity In Vitro and In Vivo. *Pharmaceutics*. 2025; 17(10): 1340. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101340> . Категорија: **M21a**

Nikolic I, Lazovic A, Stanisavljevic I, Andjelkovic M, Popovic S, Pavlovic S, **Jurisevic M**, Mitrovic M. Duloxetine's Potential Dual Antitumor and Immunomodulatory Role in Apoptosis and Autophagy Signaling Pathways in Cancer: In Vitro and In Vivo Evidence. *Eur J Pharm Sci*. 2025;212:107165. doi:10.1016/j.ejps.2025.107165. Категорија: **M21**

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. Категорија: **M21a**

Stojkovic D, Dragicevic N, Ivanov M, Gajovic N, **Jurisevic M**, Jovanovic I, Tomovic M, Zivkovic J. New evidence for *Cotinus coggigria* extracts application in gastrointestinal ailments. *Pharmaceutics*. 2025 Jan 15;18(1):98. doi: 10.3390/ph18010098. Категорија: **M21a**

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

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. Категорија: **M21a**

Marinkovic J, **Jurisevic M**, Jovanovic M, Milosavljevic, M, Jovanović I, Stevic SJ, Vesovic M, Nikolic M, Nedeljkovic N, Zivanovic A, Tomovic D, Bukonjic A, Radic G, Gajovic N. Silver(I) Complexes Bearing S-Alkyl Thiosalicylic Acid Derivatives: DNA/BSA Binding and Antitumor Activity In Vitro and In Vivo. *Pharmaceutics*. 2025; 17(10): 1340. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101340> . Категорија: **M21a**

Nikolic I, Lazovic A, Stanisavljevic I, Andjelkovic M, Popovic S, Pavlovic S, **Jurisevic M**, Mitrovic M. Duloxetine's Potential Dual Antitumor and Immunomodulatory Role in Apoptosis and Autophagy Signaling Pathways in Cancer: In Vitro and In Vivo Evidence. *Eur J Pharm Sci*. 2025;212:107165. doi:10.1016/j.ejps.2025.107165. Категорија: **M21**

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. Категорија: **M21a**

Stojkovic D, Dragicevic N, Ivanov M, Gajovic N, **Jurisevic M**, Jovanovic I, Tomovic M, Zivkovic J. New evidence for *Cotinus coggigria* extracts application in gastrointestinal ailments. *Pharmaceutics*. 2025 Jan 15;18(1):98. doi: 10.3390/ph18010098. Категорија: **M21a**

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):

За ментора овог предлога докторске дисертације предлаже се проф. др Милена Јуришевић, ванредни професор за ужу научну област Клиничка фармација Факултета медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу. Проф. др Милена Јуришевић испуњава све захтеве предвиђене Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу. Предложени ментор се налази на листи ментора акредитованог студијског програма Докторске академске студије - фармацеутске науке Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. На основу увида у досадашње публиковане резултате може да се закључи да је научноистраживачки рад предложеног ментора у складу са предложеном темом докторске дисертације. Имајући у виду научне и стручне референце предложеног ментора, комисија сматра да предложени ментор у потпуности испуњава услове за руковођење израдом ове докторске дисертације.

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:

[унос]

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, назив часописа, 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, назив часописа, 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):

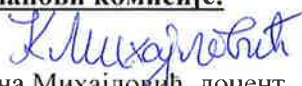
[унос]

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 Јовани Маринковић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај монтелукаста на антитуморски имунски одговор у моделу карцинома дојке миша” и да се за ментора/коментора именује Милена Јуришевић, ванредни професор Факултета медицинских

наука Универзитета у Крагујевцу / [име и презиме коментора], [звање].

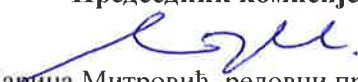
Чланови комисије:


Катарина Михајловић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Клиничка фармација

Председник комисије


Марина Митровић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинска биохемија

Члан комисије


Данијела Максимовић Иванић, научни саветник

Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић“ Универзитет у Београду

Онкологија и генетика

Члан комисије