

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На IX редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 12. јула 2024. године, на основу молбе ментора, др Данијеле Максимовић-Иванић, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације кандидаткиње **Сање А. Јелача**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: **„Утицај етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на фенотип малигне ћелије и микросредину тумора у мишјим сингеним моделима меланома и тумора дојке“**, у саставу:

1. др Сања Мијатовић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду;
2. проф др Зора Дајић-Стевановић, редовни професор, Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду;
3. проф др Иван Јовановић, редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу;
4. проф др Биљана Божић Недељковић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду;
5. проф др Бато Кораћ, ванредни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду;

Комисија је прегледала написану докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Сање А. Јелача** под насловом **„Утицај етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на фенотип малигне ћелије и**

микросредину тумора у мишијим сингеним моделима меланома и тумора дојке“ написана је на 137 страна и садржи 30 слика, 4 графикана и 9 табела. Ненумерисани део на почетку докторске дисертације обухвата: насловну страну на српском и енглеском језику, страницу са подацима о ментору, комисији за одбрану и датумом одбране, страницу о институцији где је урађен експериментални рад, изјаву захвалности, сажетак на српском и енглеском језику, листу скраћеница и садржај докторске дисертације, док се на крају дисертације налазе: биографија аутора, изјава о ауторству, изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада као и изјава о коришћењу. Нумерисани део докторске дисертације (основни текст) подељен је у седам поглавља: **Увод** (17 страна), **Циљеви истраживања** (1 страна), **Материјал и методе** (19 страна), **Резултати** (37 страна), **Дискусија** (12 страна), **Закључци** (1 страна) и **Литература** (31 страна).

Анализа докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације је био испитивање антитуморског потенцијала етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на моделима меланома и тумора дојке различитог порекла и степена инвазивности *in vitro* и *in vivo*. Поред директног утицаја на туморске ћелије, *in vivo* је испитиван и утицај на системски и локални антуморски имунски одговор, имајући у виду важност овог аспекта у процени ефикасности потенцијалне терапије. Експериментални део ове докторске дисертације урађен је у Одељењу за имунологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију (ИБИСС), Универзитета у Београду у оквиру пројекта под називом „Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“ (бр. 06/2018) финансираног од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије и Народне Републике Кине. Програма рада ИБИСС-а (Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије) за 2020., 2021., 2022., 2023. и 2024. годину омогућио је додатно финансирање овог истраживања (бр. 451-039/2021-14/200007, 451-03-68/2022-14/200007, 451-03-47/2023-01/200007 и 451-03-66/2024-03/200007). Експерименти који су укључивали рад на животињама су одобрени од стране Етичког комитета ИБИСС-а, као и од стране националне комисије Управе за ветерину, Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије (бр. 323-07-12008/2020-05).

Резултати истраживања представљени у овој докторској дисертацији пружају детаљна сазнања о хемијском саставу и антитуморској активности етанолног екстракта вирка на моделима меланома различите инвазивности и најагресивнијој форми тростуко негативних тумора дојке, како *in vitro* тако и *in vivo*. Студија је обухватила испитивање утицаја овог екстракта чији је хемијски састав детаљно анализиран, на вијабилитет различитих ћелијских линија меланома и тумора дојке хуманог и мишијег порекла. У циљу одређивања потенцијалне селективности према малигном фенотипу, додатно је анализиран ефекат третмана на вијабилитет примарних ћелија изолованих из перитонеума миша. У оквиру *in vitro* студије, проучавани су узроци смањења

вијабилитета ћелија меланома и тумора дојке укључујући присуство различитих типова ћелијске смрти и инхибицију пролиферације, а анализирана је и молекуларна основа механизма антитуморског деловања екстракта. Паралелно је спроведена анализа утицаја третмана на покретљивост и инвазивност 4T1 ћелија, односно анализа ефекта третмана на њихове метастатске карактеристике. У оквиру ове студије, показан је и изванредан потенцијал екстракта вирка који се у случају ниско инвазивног меланома и тумора дојке заснива не само на директним цитоцидним и цитостатским ефектима, већ и на индиректном утицају, модулацијом имунског одговора против тумора. Од највећег значаја су резултати који истичу улогу микросредине тумора у остваривању потпуног учинка примењених терапија у лечењу малигнух болести.

Поглавље **УВОД** се састоји од шест потпоглавља. У првом потпоглављу су размотрени узроци појаве и опште карактеристике малигнух болести, као и кључни кораци у сложеном процесу метастазирања. У следећа два потпоглавља обрађени су типови малигнух болести које карактерише лак и брз прелазак у агресивније форме попут меланома и тумора дојке, уз преглед актуелних терапеутских приступа. У четвртном потпоглављу обрађена је тема имунологије тумора са аспекта локалног имунског одговора присутног у микросредини тумора, а потом и системског имунског одговора уз детаљно објашњење функција свих ћелија урођене и стечене имуности које остварују протуморске или антитуморске функције у сложеној мрежи догађаја који прате овај тип болести. Употреба природних производа, посебно биљних биоактивних компоненти у терапији малигнух тумора је размотрена у петом потпоглављу. У последњем, шестом потпоглављу, фокус је стављен на ботаничке особине *Alchemilla vulgaris* agg. и њену употребу у народној и званичној медицини.

У оквиру поглавља **ЦИЉЕВИ** кандидаткиња указује на оскудност литературних података о антитуморским својствима вирка, што намеће потребу за темељним истраживањем потенцијала ове биљке да успори или заустави развој одређених типова малигнух болести *in vitro* и *in vivo*. Узимајући то у обзир, постављени су следећи циљеви:

1. Фитохемијска карактеризација етанолног екстракта *A. vulgaris*.
2. Испитивање антитуморског потенцијала етанолног екстракта *A. vulgaris* на ћелијским линијама меланома (A375, 518A2, FemX, B16F1 и B16F10) и тумора дојке (MCF-7, MDA-MB-361, MDA-MB-468, MDA-MB-231 и 4T1) хуманог и мишјег порекла *in vitro*.
3. Дефинисање механизма путем којих етанолни екстракт *A. vulgaris* остварује своје ефекте на ћелијске линије мишјег меланома различитог степена инвазивности (B16F1 и B16F10) и мишјег тумора дојке (4T1) *in vitro*.
4. Испитивање утицаја етанолног екстракта *A. vulgaris* на метастатски потенцијал 4T1 ћелија *in vitro*.
5. Испитивање антитуморског потенцијала и токсичности етанолног екстракта *A. vulgaris* на мишјим сингеним моделима солидног меланома различитог степена инвазивности (B16F1 и B16F10) и тумора дојке (4T1) *in vivo*.

6. Испитивање утицаја етанолног екстракта *A. vulgaris* на системски имунски одговор и микросредину тумора у моделима ниско инвазивног меланома (B16F1) и тумора дојке (4T1) *ex vivo*.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** је детаљно, систематично и јасно написано. На почетку су наведени сви употребљавани реагенси, раствори и антитела коришћена за имуноблот анализу и проточну цитофлуориметрију. Затим су описани услови екстракције биљног материјала и методе за одређивање фитохемијског састава екстракта вирка, са акцентом на методу течне хроматографије ултра виоских перформанси (UHPLC) и масене спектрометрије високе резолуције (HRMS). Следе опис коришћених ћелијских линија и услови њиховог узгоја, методе изолације примарних ћелија, као и опис експерименталних животиња. Методе трипсинизације, одређивања броја ћелија и тестови за процену вијабилитета ћелија су детаљно објашњене. Наведени су и флуоресцентни обележивачи коришћени у сврху дефинисања узрока смањења вијабилитета ћелија методом проточне цитофлуориметрије и флуоресцентне микроскопије. Описана имуноблот метода је коришћена за анализу експресије протеина и маркера пролиферације и ћелијске смрти, као и метастатских одлика ћелија. Представљене су методе за одређивање и квантификацију деобног потенцијала, адхезивности, миграторности и инвазивности метастатских ћелија, укључујући клоногени есеј, тест зарастања рана, трансмиграциони есеј, као и тестове адхезије и инвазије на подлози која симулира ванћелијски матрикс. У оквиру *in vivo* студије, описана је метода индукције солидног меланома ниске и високе инвазивности у соју мишева C57BL/6, као и индукције солидног тумора млечне жлезде у BALB/C мишевима. Детаљно је описан и третман мишева етанолним екстрактом вирка. Представљена је и семиквантитативна метода за анализу параметара токсичности у урину животиња. Елабориране су хистолошке методе за анализу ткива тумора, јетре и бубрега жртвованих животиња, укључујући бојење хематоксилином и еозином, као и одговарајућа имунофлуоресцентна бојења. Објашњена је припрема једноћелијских суспензија слезина и тумора за анализу системског и локалног имунског одговора методом проточне цитофлуориметрије. На крају, наведени су статистички тестови који су коришћени за анализу свих добијених података.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** садржи прегледан и детаљан приказ резултата ове докторске дисертације представљених у оквиру девет целина, од којих је прва целина неподељена, друга садржи три потпоглавља, трећа четири, четврта два, док се пета састоји од једног потпоглавља. Шеста и седма целина садрже по два потпоглавља, док се осма и девета састоје од по четири. Свако потпоглавље, као и његови делови, представља детаљан опис конкретног предмета истраживања, примењених метода, добијених резултата и изведених закључака. Сви делови поглавља **Резултати** су структурирани на логичан начин, омогућавајући читаоцу да лако прати и разуме ток истраживања. У оквиру прве целине овог поглавља, приказан је квалитативни хемијски састав етанолног екстракта вирка са детерминисаних укупно 45 једињења, углавном из

класе полифенола. Уз то, приказани су резултати укупног садржаја фенола, флавоноида и деривата дихидроксициметне киселине. Друга целина се тиче утицаја етанолног екстракта вирка на ћелије меланома и тумора дојке *in vitro*. У првом потпоглављу, кандидаткиња представља резултате експеримената који се тичу утицаја екстракта вирка на вијабилитет пет ћелијских линија меланома различитог порекла, карактеристика и степена инвазивности. Показано је да третман инхибира раст свих ћелија меланома. У склопу другог потпоглавља, приказан је утицај екстракта вирка на вијабилитет четири различите ћелијске линије хуманог тумора дојке, као и једне мишје линије. Добијени резултати су показали да овај екстракт доводи до пада вијабилитета свих испитиваних типова ћелија. Треће потпоглавље се тиче ефекта третмана на примарне ћелије перитонеалног ексудата миша. Установљено је да *A. vulgaris* екстракт показује селективност према малигном фенотипу *in vitro* без достизања IC₅₀ вредности у култури примарних ћелија, чак ни при највећим употребљеним дозама. Следећа целина приказује део резултата везаних за утицај третмана на пролиферацију и виталност ћелија меланома *in vitro*. Прво потпоглавље ове целине представља остварени ефекат и потенцијални механизам деловања екстракта на ниско инвазивној ћелијској линији мишјег меланома (B16F1). Уочено је да, у култури ових ћелија, испитивани екстракт инхибира пролиферацију, убрзава старење и индукује ћелијску смрт типа II – аутофагију. Са друге стране, како је приказано у оквиру другог потпоглавља треће целине, у култури ћелија високо инвазивног меланома (B16F10), екстракт доводи до инхибиције пролиферације и индукције апоптозе, потврђујући да разлика у степену инвазивности малигне ћелије корелира са различитим механизмима у одговору на истоветан третман. Треће потпоглавље приказује утицај третмана на продукцију реактивних кисеоничних и азотних врста у културама B16F1 и B16F10. Показана је стимулација продукције реактивних врста кисеоника и азота код обе ћелијске линије уз приказивање додатних експеримената који потврђују да су ове реактивне врсте медијатори антитуморског деловања вирка. У склопу четвртог потпоглавља треће целине показан је утицај третмана на сигналне путеве укључене у регулацију ћелијске смрти и пролиферацију. Установљено је да третман остварује различит утицај на молекуле који учествују у низводном делу ових путева код ове две ћелијске линије меланома, пружајући објашњење за уочене разлике у ефектима третмана. У складу са тим, четврта целина обрађује утицај екстракта вирка на раст солидног меланома ниске и високе инвазивности *in vivo*. У оквиру првог и другог потпоглавља ове целине анализиран је ефекат третмана на раст солидних тумора и дато је потенцијално објашњење шта би могло бити у основи показаног смањења волумена тумора у оба модела. Следећа целина, пета, обрађује резултате везане за утицај екстракта вирка на виталност 4T1 ћелија мишјег тумора дојке и програмиране смрти типа I и II у остваривању његовог дејства праћеног снажном продукцијом реактивних једињења кисеоника и азота. У оквиру шесте целине представљени су резултати који се тичу утицаја екстракта вирка на пролиферацију и метастатски потенцијал 4T1 ћелија. Прво потпоглавље показује да третман снажно супримира пролиферативни капацитет, као и метастатски потенцијал 4T1 ћелија кроз смањену способност формирања колонија, адхезивност, миграторност и инвазивност. Као континуитет, у другом потпоглављу приказан је експресиони профил протеина релевантних за процес

метастазирања, а добијени резултати су потврдили претходна запажања. Седма целина је посвећена делу резултата који се тичу утицаја екстракта вирка на раст солидног тумора дојке *in vivo*. У оквиру првог потпоглавља ове целине показано је да третман смањује раст тумора млечне жлезде, док се у склопу другог потпоглавља указује на веома значајан потенцијал вирка да спречи појаву спонтаних метастаза у овом моделу *in vivo*. Фокус претпоследње, осме целине поглавља **Резултати**, стављен је на приказивање утицаја екстракта вирка на системски имунски одговор, као и микросредину тумора у моделима ниско инвазивног меланома (B16F1) и тумора дојке (4T1) *ex vivo*. Прво и друго потпоглавље ове целине, обрађују утицај на системски и локални имунски одговор у моделу B16F1. Резултати су показали да на системском нивоу третман ревитализује ефикасан антитуморски имунски одговор подржавајући функционални капацитет ћелија са важном улогом у одбрани од тумора, док у микросредини остварује утицај кроз јачање свих релевантних сегмената и бројчано и функционално. У склопу трећег и четвртог потпоглавља осме целине, приказани су резултати везани за утицај на системски и локални антитуморски имунски одговор у моделу 4T1. И на системском и на локалном нивоу, третман је утицао на све сегменте имунског одговора почевши од заступљености и зрелости дендритских ћелија преко повећаног броја и ефикасности Т лимфоцита. Овим резултатима је, пре свега, показано да поред директног утицаја на туморске ћелије, екстракт вирка има потенцијал да и индиректно, модулацијом имунског одговора, супримира раст солидних тумора ниско инвазивног меланома и тумора дојке. Последња, девета целина показује одсуство системске токсичности након примене третмана код C57BL/6 и BALB/C мишева. У оквиру првог и другог потпоглавља ове целине наведени су резултати хистопатолошке анализе ткива јетре и бубрега у оба модела који указују на одсуство токсичних ефеката на поменута ткива. У склопу трећег потпоглавља показано је да се тежине животиња нису мењале током читавог трајања експеримента, што додатно указује на одсуство токсичности. И на крају, четврто потпоглавље последње целине поглавља **Резултати** у коме је елабориран утицај третмана на биохемијске параметре урина, показује одсуство разлика између третираних и контролних животиња, чиме се заокружује низ података о безбедности и нетоксичности екстракта вирка за експерименталне животиње у примењеном опсегу доза.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** резултати ове студије су критички анализирани и тумачени у светлу постојећих података из литературе који су повезани са предметом истраживања у овој дисертацији. На почетку се кандидаткиња осврнула на уопштене литературне податке о антитуморском потенцијалу биљних препарата, екстраката и изолованих природних компоненти као и о учесталости њихове примене у лечењу тумора. Истакнута је дугогодишња употреба вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) у народној медицини на територији Балкана у лечењу различитих патолошких стања, али и оскудност података о његовој антитуморској активности. Затим је кандидаткиња обрадила проблематику актуелних приступа у терапији меланома и тумора дојке, уз осврт на њихова ограничења и потребу за проналажењем алтернативних приступа у лечењу. Уједно су елабориране природне супстанце пореклом из биљака као потенцијални антитуморски агенси, са фокусом на различите полифеноле, обзиром да

је ова класа секундарних метаболита била најзаступљенија у коришћеном етанолном екстракту вирка. После кратког прегледа циљева, представљени су и дискутовани резултати ове докторске дисертације. Прво је истакнуто да је хемијском анализом састава екстракта вирка утврђено присуство 45 једињења која припадају различитим класама метаболита, претежно фенолима. Продискутовани су бројни повољни утицаји полифенолних једињења на здравље људи захваљујући њиховом широком спектру биолошких активности попут антиоксидативних, антипролиферативних, анти-инфламаторних дејстава, као и њихов утицај на активности бројних ензима и рецептора ћелија, чиме обликују низ биолошких процеса. Наведени су и конкретни примери оваквих једињења која су присутна у екстракту (нпр. кверцетин, изокверцетин, рутин, елагинска киселина, итд.) и пронађена је веза њихових раније показаних ефеката са конкретним резултатима ове докторске дисертације. Даље је истакнут утицај екстракта вирка на вијабилитет ћелија меланома и тумора дојке и повучена је паралела са подацима из литературе. Наглашена је селективност испитиваног екстракта према малигном фенотипу. Потом следи анализа добијених резултата о цитотоксичној и цитостатској активности екстракта вирка на ћелијама меланома ниске и високе инвазивности (B16F1 и B16F10). У тексту су разматрани могући узроци уочених разлика у одговору ове две ћелијске линије меланома *in vitro* на третман екстрактом вирка. Напоменуто је да је примењени третман снажно стимулисао продукцију реактивних врста кисеоника и азота код обе ћелијске линије меланома. Даље, кандидаткиња наглашава постојећа ограничења *in vitro* студија у релевантности података који се на овај начин добијају и указује на значај испитивања ефеката екстракта вирка *in vivo*. Образлаже се коришћење два модела солидног меланома индукованог ниско и високо инвазивним ћелијама како би се стекао увид у разлике у одговору на примењен третман у различитим фазама болести. Управо се овде наглашава и прва важна разлика у резултатима добијеним *in vitro* и *in vivo* и додатно истиче важност целовитог приступа који је омогућен *in vivo* експериментима. Наиме, осим супротног резултата када је у питању осетљивост ове две ћелијске линије на примењени третман, уочена је и разлика у механизму деловања екстракта вирка у култури и у ткиву тумора. Затим кандидаткиња образлаже резултате који се тичу ефекта третмана на 4T1 ћелије тумора дојке, односно механизма његовог деловања у култури. У наставку је разматран утицај екстракта вирка на деобни капацитет, клоногени потенцијал, покретљивост и инвазивност 4T1 ћелијске линије тумора дојке, уз детаљну анализу ових резултата на молекуларном нивоу. Анализиран је и утицај на волумен тумора *in vivo* уз посебно наглашавање изостанка спонтаних метастаза код животиња третираних екстрактом вирка. Потом су елаборирани резултати ефеката екстракта на системски и локални антитуморски имунски одговор код ниско инвазивног меланома и тумора дојке. Детаљно су продискутовани добијени резултати уз повлачење паралела са подацима из литературе. Овде је још једном наглашен значај микросредине и свих њених конституената у одговору на примењену терапију. На самом крају поглавља **Дискусија**, прокоментарисан је изостанак токсичности код експерименталних животиња током *in vivo* студије. Сумарно, наглашено је да добијени резултати упућују на то да *A. vulgaris* заслужује већу пажњу научне заједнице због својих потенцијалних антитуморских својстава која остварије не само директним

деловањем на туморске ћелије, већ и модулацијом имунског одговора против тумора, стимулишући како системски, тако и локални антитуморски имунски одговор, без испољавања токсичних ефеката према здравим ткивима.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** су систематично приказани најважнији закључци усклађени са предметом докторске дисертације и постављеним циљевима, а истовремено формиран на основу добијених резултата и дискусије. Установљено је да етанолни екстракт надземног дела вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) сакупљен на природном станишту у југоисточној Србији испољава сложен хемијски састав у коме је идентификовано 45 једињења, пре свега флавоноида и флавоноидних гликозида, фенолних киселина и танина. Етанолни екстракт *A. vulgaris* смањује вијабилитет свих ћелијских линија меланома и тумора дојке хуманог и мишјег порекла *in vitro* уједно показујући значајну селективност према малигном фенотипу. У култури В16F1 ћелија екстракт *A. vulgaris* индукује програмирану ћелијску смрт типа II – аутофагију, док је детектована аутофагија додатно потврђена на нивоу експресије релевантних протеина за процес аутофагије. Такође, етанолни екстракт *A. vulgaris* индукује апоптозу независну од активације каспаза у култури В16F10 ћелија која је додатно потврђена на нивоу експресије релевантних протеина за реализацију процеса апоптозе. У култури 4T1 ћелија етанолни екстракт *A. vulgaris* изазива апоптозу зависну од активације каспаза и деструктивну аутофагију. Истовремено, екстракт инхибира пролиферацију преживелих ћелија у културама В16F1, В16F10 и 4T1 ћелија. Поред тога, показано је примењени третман индукује снажну продукцију реактивних врста кисеоника и азота у културама В16F1, В16F10 и 4T1 ћелија што може бити одговорно за цитотоксичне ефекте третмана. Поред снажне инхибиције пролиферације 4T1 ћелија, етанолни екстракт *A. vulgaris* значајно смањује клоногени потенцијал, адхезивност, миграторност и инвазивност ових ћелија *in vitro* чиме драстично смањује њихове метастатске карактеристике што је додатно потврђено негативном регулацијом експресије протеина релевантних за процес метастазирања. Поред утврђене ефикасности *in vitro* етанолни екстракт *A. vulgaris* значајно смањује раст солидног меланома ниске и високе инвазивности као и тумора дојке *in vivo* не доводећи до системске токсичности. Уз директно деловање на туморске ћелије етанолни екстракт *A. vulgaris* стимулише снажан антитуморски имунски одговор, системски и локално, у моделима ниско инвазивног меланома (В16F1) и моделу тумора дојке (4T1).

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 482 библиографске јединице. Литературни извори су пажљиво одабрани, актуелни и релевантни. Правилно су наведени у тексту и позиционирани на одговарајућим местима.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Jelača S**, Dajić-Stevanović Z, Vuković N, Kolašinac S, Trendafilova A, Nedialkov P, Stanković M, Tanić N, Tanić N.T, Acović A, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Beyond traditional use of *Alchemilla vulgaris*: Genoprotective and antitumor activity in vitro. *Molecules* 2022, 27(23), 8113. IF=4.6
<https://doi.org/10.3390/molecules27238113>
Линк ка публикацији:
<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/23/8113> **M22**
2. **Jelača S**, Jovanovic I, Bovan D, Jovanovic M.Z, Jurisevic M.M Dunderović, D Dajic-Stevanovic Z, Arsenijevic N, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Dual role of *Alchemilla vulgaris* L. extract in breast cancer regression: Reestablishment of effective immune response. *Pharmaceuticals* 2024, 17(3), 286. IF=4.3
<https://doi.org/10.3390/ph17030286>
Линк ка публикацији:
<https://www.mdpi.com/1424-8247/17/3/286> **M21**

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Jelača S**, Drača D, Dajić-Stevanović Z, Jovanović I, Pavlovic S, Gajovic N, Mijatović S, Arsenijević N, Maksimović-Ivanić D. *Alchemilla vulgaris* agg. ethanol extract enhances the antitumor immune response in syngeneic mouse melanoma model. yEFIS 1st Symposium – Shaping the Future of Immunology in Europe. November 10-11, 2022; Berlin, Germany. Book of Abstracts P027 **M34**
2. **Jelača S**, Drača D, Dajić-Stevanović Z, Jovanović I, Tanić N, Mijatović S, Arsenijević N, Maksimović-Ivanić D. Antitumor properties of *Alchemilla vulgaris* agg. First Serbian molecular medicine congress, Foca, 2022. Book of Abstracts page 129 **M34**
3. **Jelača S**, Drača D, Dajić-Stevanović Z, Mijatović S, Jovanović I, Jovanovic M, Jurišević M, Arsenijević N, Maksimović-Ivanić D. Antitumor potential of *Alchemilla vulgaris* L. in ortotopic mouse breast cancer model. 6th European Congress of Immunology (ECI), online on 1-4 September 2021. Book of Abstracts P-0885 **M34**
4. **Jelača S**, Drača D, Dajić-Stevanović Z, Jovanović I, Pavlovic S, Gajovic N, Mijatović S, Arsenijević N, Maksimović-Ivanić D. Multiple effects of *Alchemilla vulgaris* L. extract on melanoma cells and tumor microenvironment. 6th European Congress of Immunology (ECI), online on 1-4 September 2021. Book of Abstracts P-0889 **M34**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Јелача С**, Дајић-Стевановић З, Вуковић Н, Трифуновић С, Драча Д, Танић Н, Арсенијевић Н, Танић Н, Мијатовић С, Максимовић-Иванић Д. Антитуморска својства екстракта биљака са територије Балкана. Симпозијум „Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима“. Крагујевац, Србија 2019. Књига сажетака страна 16 **M64**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње **Сање А. Јелача (Б3004/2018)** послата је на софтверску проверу оригиналности дана 3. јула 2024. године. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 3. јула 2024. године.

Електронском провером оригиналности ове докторске дисертације утврђено је да подударање текста износи 16%. Овај степен подударности последица је навођења личних имена и афилијација ментора, комисије и аутора, општих појмова, листе скраћеница, уобичајено коришћених синтагми, назива ћелијских линија, назива реагенаса и хемијских једињења, методологије која се користи у области, а захтева детаљан и прецизан опис у сврху могућности репродукције од стране других истраживача, као и коришћења терминологије типичне за област истраживања. Такође, преклапања постоје у деловима текста који се не могу радикално мењати попут пуног назива молекула, гена, протеина, као и фраза укључених у текст легенди прилога, што је у складу са чланом 9. Правилника. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину. Подударности са наведеним изворима у највећем броју случајева износе мање од 1%.

На основу свега наведеног, овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње **Сање А. Јелача**, под насловом „**Утицај етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на фенотип малигне ћелије и микросредину тумора у мишјим сингеним моделима меланома и тумора дојке**“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње **Сање А. Јелача**, под насловом „**Утицај етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на фенотип малигне ћелије и микросредину тумора у мишјим сингеним моделима меланома и тумора дојке**“, представља оригиналан научни рад у области биологије малигних болести. Значај резултата приказаних у овој докторској дисертацији огледа се у доказаној ефикасности укупног етанолног екстракта надземних делова биљке *Alchemilla vulgaris* agg. у третману солидних меланома различитог степена инвазивности, као и у моделу троструко негативног карцинома дојке *in vitro* и *in vivo*. Овај истраживачки рад омогућио је поређење одговора ћелија различитог порекла, инвазивности и метастатског потенцијала на примењени третман. Студија не само да даје увид у ефикасност екстракта наведене биљке, већ и у постојаност његовог учинка током различитих фаза малигне болести. Посебно су важни резултати који указују на значај туморске микросредине за успех примењене терапије. Третман показује антитуморска својства кроз директно деловање на туморске ћелије али и модулацију имунског одговора, стимулишући како системски тако и локални антитуморски имунски одговор, без изазивања токсичних ефеката на здрава ткива.

Резултати истраживања ове дисертације су објављени у међународним часописима М22 и М21 категорије, у оквиру два оригинална научна рада у којима је Сања А. Јелача први аутор.

На основу претходно изложеног, Комисија закључује да су истраживачки циљеви ове докторске дисертације у потпуности остварени и да добијени резултати имају значајан допринос области биологије тумора и експерименталне онкологије. Узимајући у обзир научну оправданост и значај на међународном нивоу, као и квалитет и допринос ове докторске дисертације научним сазнањима, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај и одобри кандидаткињи **Сањи А. Јелача** јавну одбрану докторске дисертације под називом „Утицај етанолног екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.) на фенотип малигне ћелије и микросредину тумора у мишјим сингеним моделима меланома и тумора дојке“.

У Београду, 16. јул 2024. године

КОМИСИЈА:

др Сања Мијатовић, научни саветник
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију

проф др Зора Дајић-Стевановић, редовни професор
Универзитет у Београду – Пољопривредни факултет

проф др Иван Јовановић, редовни професор
Универзитет у Крагујевцу – Медицински факултет

проф др Биљана Божић Недељковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

проф др Бато Кораћ, ванредни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет