

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 14.04.2026. године, на основу молбе ментора, Ивана Копривице, виши научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, и Биљане Божић Недељковић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Наталије Р. Јонић, истраживач сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, под насловом: **„Ефекат модулације арил-угљоводоничног рецептора на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1“**, у саставу:

1. др Драгица Мићановић, научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду
2. др Сергеј Томић, научни саветник, Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду
3. др Марија Ракић, научни сарадник, Биолошки факултет, Универзитет у Београду

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација Наталије Р. Јонић под насловом **„Ефекат модулације арил-угљоводоничног рецептора на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1”** обухвата 108 страница текста и 35 слика. Текст се састоји од 7 поглавља и то: Увод (15 страна), Циљеви рада (3 стране), Материјал и методе (18 страна), Резултати (37 страна), Дискусија (11 страна), Закључци (3 стране) и Литература (21 страна).

Предмет докторске дисертације је испитивање ефекта модулације арил-угљоводоничног рецептора (engl. Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) помоћу АГТ-5, новосинтетисаног једињења дизајнираног да модулира АНР активност, на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1 (ДТ1), као и утврђивање механизма деловања АГТ-5.

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је на Одељењу за имунологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду, а процедуре које су укључивале рад са животињама су одобрене од стране Управе за ветерину Министарства

пољопривреде, шумарства и водопривреде (решење бр. 323-07-07629/2022-05).

Резултати истраживања које је кандидат Наталија Р. Јонић приказала у овој дисертацији пружају нова сазнања о потенцијалу АГТ-5 да утиче на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом и да контролише развој аутоимунског дијабетеса. С обзиром на то да је ДТ1 хронична болест која се најчешће јавља код деце и за коју за сада не постоји одговарајући лек, научно и социолошки је оправдана потрага за новим терапијским модалитетима. Резултати ове докторске дисертације су прво показали да *in vitro* примена АГТ-5 на изоловане имунске ћелије не узрокује цитотоксичне ефекте и доводи до повећаног присуства толерогених фенотипова ћелија, а потврђено је и да АГТ-5 своје ефекте остварује услед интеракције са АНР. Следеће је тестирана орална примена АГТ-5 у хомеостатским условима код здравих мишева *in vivo*, кад је показана стимулација Трег ћелија у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом. Финално, утврђено је да АГТ-5 ефикасно ублажава патогенезу ДТ1 и да је његов механизам деловања преваходно усмерен на стимулацију регулаторне гране имунског одговора. Наиме, АГТ-5 је увећао удео толерогених дендритских и регулаторних Т (Трег) ћелија дуж осе црево-панкреасни лимфни чворови-панкреас. Третман са АГТ-5 је утицао и на урођени имунски систем црева – повећао је заступљеност IL-22- и IL-2-продукујућих урођених лимфоидних ћелија типа 3 (ILC3), чиме се подржава очување цревне баријере и толерогено окружење у цревима. АГТ-5 је додатно тестиран *in vitro* на људским ћелијама пореклом из тонзила, где је на сличан начин увећавао присуство супресивних дендритских ћелија, Трег ћелија и ILC3.

АНАЛИЗА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Увод докторске дисертације има четири дела у којима је дат приказ савремених знања о патогенези ДТ1, значају имунског система црева, као и функцији арил-угљоводоничног рецептора (engl. Aryl hydrocarbon receptor, АНР). У првом делу истакнута је озбиљност и хроничитет ДТ1 са подацима о инциденци ове болести преузете од Интернационалне Федерације за Дијабетес. Такође је детаљно описана етиологија и патогенеза ДТ1. Посебно су истакнути сви чиниоци који доприносе развоју ове болести, како генски тако и средински. Такође, детаљније су описане и ћелије урођене и стечене имуности које учествују у индукцији апоптозе β ћелија панкреаса и њихови медијатори као што су цитокини IFN- γ , IL-17, TNF, IL-1 β . Даље, наведени су сви животињски модели ове болести са њиховим предностима и манама, и детаљно је описан модел ДТ1 где се болест индукује хемијским путем (вишеструким малим дозама стрептозотоцина), а који је коришћен у овој докторској дисертацији. У другом делу приказани су потенцијални терапијски приступи за лечење ДТ1. Трећи део увода детаљно обрађује значај имунског система црева у патогенези ДТ1, генералну функцију мукозне баријере црева, као и кључну улогу коју ILC3 имају у њеном одржавању. У четвртом делу су објашњени механизми активности АНР, који препознаје бројне факторе средине и нарочито је високо експримиран у цреву. Како је модулација АНР потенцијални приступ терапији различитих инфламацијских болести, описан је и новосинтетисани АНР лиганд – АГТ-5, ради истраживања ефеката који се остварују модулацијом АНР током аутоимунског одговора у ДТ1.

У оквиру поглавља **Циљеви истраживања** кандидат полази од тога да: (а) ДТ1 је хронична инфламацијска болест на чији развој утичу средински фактори, а чији допринос се често манифестује у цревима, (б) АНР је транскрипциони фактор који има високу експресију у мукозним ткивима и чијом модулацијом су до сада постигнуте

антиинфламацијски ефекти у различитим животињским моделима инфламацијских болести, и (в) АГТ-5 је показао способност да интерагује са местима везивања АНР, као и да поседује повољне фармакокинетичке особине и добру биолошку доступност. У складу са овим разматрањима, кандидат јасно износи да хипотеза истраживања гласи да орална примена АГТ-5, модулатора активности АНР, превасходно у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом може да атенуира проинфламацијски имунски одговор усмерен против аутоантигена β ћелија панкреаса као и развој ДТ1. Како би се ова хипотеза тестирала, постављено је 5 специфичних циљева истраживања. Први специфични циљ подразумева испитивање *in vitro* ефекта АГТ-5 на макрофаге изоловане из перитонеума здравих мишева соја C57BL/6. У ово испитивање спадају потврђивање интеракције АГТ-5 са мишјим АНР кроз мерење експресије Cyp1a1, као и одређивање утицаја АГТ-5 на вијабилност и заступљеност популација макрофага. Реализација другог специфичног циља подразумева испитивање *in vitro* ефекта АГТ-5 на CD4⁺ Т лимфоците изоловане из мезентеричних лимфних чворова здравих C57BL/6 мишева. У ово испитивање спадају процена диференцијације Th1, Th17 и Трег субпопулација CD4⁺ Т лимфоцита; процена пролиферације Трег ћелија и њихове способности продукције цитокина IL-10; одређивање експресије маркера супресивних способности Трег ћелија. Као трећи специфични циљ постављено је испитивање *in vivo* ефекта АГТ-5 на CD4⁺ Т лимфоците у мезентеричним лимфним чворовима здравих C57BL/6 мишева. У ово испитивање спадају одређивање заступљености Th1, Th17 и Трег субпопулација Т лимфоцита, као и одређивање заступљености Трег ћелија које експримирају CYP1A1. Четврти специфични циљ подразумева испитивање ефекта *in vivo* терапијског третмана АГТ-5 на развој ДТ1 код C57BL/6 мишева којима је ДТ1 индукован вишеструком применом малих доза стрептозотоцина. У ово испитивање спадају праћење клиничког тока ДТ1; одређивање морфологије Лангерхансових острваца и функције β ћелија; одређивање заступљености популација антиген-предентујућих ћелија и њихова функционална карактеризација у панкреасу, панкреасним лимфним чворовима и ламини проприји танког црева; одређивање заступљености ILC3 и њихова функционална карактеризација у ламини проприји танког црева; одређивање заступљености Th1, Th17 и Трег субпопулација CD4⁺ Т лимфоцита и CD8⁺ Т лимфоцита у панкреасу, панкреасним лимфним чворовима и ламини проприји танког црева; мерење експресије Cyp1a1 у CD4⁺ Т лимфоцитима и CD8⁺ Т лимфоцитима у ламини проприји танког црева; процена функције толерогених дендритских ћелија у панкреасу и ламини проприји танког црева на основу експресије ензима индоламин 2,3-диоксигеназе (IDO1); и процена функције Трег ћелија у панкреасу и ламини проприји танког црева на основу експресије маркера супресивних способности. Као пети специфични циљ постављено је испитивање *in vitro* ефекта АГТ-5 на имунске ћелије изоловане из хуманих тонзила. У ово испитивање спадају мерење заступљености дендритских ћелија које експримирају инхибиторни рецептор ИЛТ3; одређивање заступљености ILC3; и одређивање заступљености и пролиферације Трег ћелија.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** описане су методе имунологије и молекуларне биологије које су коришћене у реализацији постављених циљева. Прво су наведени раствори и реагенси коришћени током израде експеримената, а онда је описан третман мишева АНР модулатором АГТ-5. Коришћена су два приступа: (а) здраве јединке мишева соја C57BL/6 су примале АГТ-5 у трајању од пет дана, док је контролна група мишева истог соја добијала уљану емулзију која је садржала једнаку количину ДМСО као емулзија АГТ-5; (б) мишеви којима је индукован ДТ1 је давана суспензија АГТ-5 или ДМСО у трајању од 20 дана, почевши од прве дозе стрептозотоцина. Описано је изазивање ДТ1 вишеструким малим дозама стрептозотоцина у трајању од 5 дана. Одређивање броја ћелија у узорцима је вршено методом бојења трипан плавим. Даље је

описано изоловање ћелија перитонеалне шупљине, мононуклеарних инфилтрата панкреаса, мезентеричних и панкреасних лимфних чворова, и ламине проприје танког црева миша, као и изоловање ћелија хуманих тонзила. Такође, описано је изоловање ћелија из коштане сржи миша и њихова диференцијација у дендритске ћелије *in vitro*. Описана су два начина пречишћавања CD4⁺ Т лимфоцита, магнетном сепарацијом, или сортирањем FACS (engl. Fluorescence-Activated Cell Sorting) технологијом. Вијабилност ћелија је одређивана МТТ методом. Заступљеност, тип и функционално стање ћелија имунског система мерени су методом проточне цитофлуориметрије. За мерење пролиферације ћелија хуманих тонзила је коришћена флуоресцентна боја CFSE. У циљу одређивања експресије различитих гена детаљно су описане методе изоловања РНК, реакције реверзне транскрипције, и квантитативне реакције ланчаног умножавања у реалном времену. Ради анализе Western blot методом за одређивање количине протеина, описано је изоловање протеина из периотнеалних макрофага и из CD4⁺ Т лимфоцита, као и утврђивање концентрације протеина помоћу Lowry методе. Методом ЕЛИСА је одређивана функција *in vitro* диференцираних дендритских ћелија мерењем секреције цитокина, као и испитивана функција β ћелија *in vivo* мерењем концентрације инсулина у серуму. У циљу утврђивања присуства инсулина у панкреасним острвцима коришћена је техника калупљења ткива у парафину и детекција ових молекула имунохистохемијском методом на парафинским пресецима панкреаса. Бојењем парафинских пресека хематоксилином испитиван је степен инфламације панкреасних острваца на хистолошким пресецима панкреаса.

У поглављу **Резултати**, кандидат је јасно и прегледно приказао резултате спроведених истраживања. Руководећи се постављеним циљевима резултати су подељени у пет целина, у којима су на прегледан начин и графички документовано изнети добијени експериментални подаци.

У првом делу приказани су резултати добијени испитивањем ефеката АГТ-5 на вијабилност, пролиферацију и диференцијацију имунских ћелија *in vitro*. Прво је потврђена способност АГТ-5 да модулише активност АНР на мишјим макрофагима *in vitro*, мерењем експресије CYP1A1 ензима који се последично транскрибује услед активације АНР. Следеће је показано да АГТ-5 не узрокује цитотоксичност макрофага, као и да не остварује фаворизацију при диференцијацији макрофага ни ка М1 ни ка М2 подтипу, већ да индукује стимулацију целе популације макрофага. Посматрајући утицај АГТ-5 на диференцијацију Т лимфоцита *in vitro*, утврђено је да АГТ-5 повећава удео Трег у односу на удео Th17, као удео Трег у односу на удео Th1 ћелија. У присуству АГТ-5, Трег ћелије су више пролиферисале, а одликовале су се и повећаном продукцијом антиинфламацијског цитокина IL-10 и повећаном експресијом инхибиторног рецептора CTLA-4. Механизам којим је дошло до повећања удела IL-10-продукујућих Трег ћелија је објашњен уоченим повећањем експресије STAT3 протеина, укљученог у сигнални пут који доводи до продукције овог цитокина. У присуству СН-223191, антагонисте АНР, спречено је АГТ-5-индуковано повећање заступљености Трег ћелија, што је потврдило да је за забележене ефекте заслужна модулација активности АНР од стране АГТ-5.

У другој целини кандидат потврђује да АГТ-5 свој утицај остварује и *in vivo* у хомеостатским условима код здравих мишева, при чему је орална примена АГТ-5 у мезентеричним лимфним чворовима, као главним дренажућим лимфним органима цревног тракта, довела до пораста удела Трег ћелија, смањена удела Th1 ћелија, као и пораста удела Трег ћелија које експримирају CYP1A1.

У трећем делу приказани су резултати добијени испитивањем оралне примене АГТ-5 на развој ДТ1 индукованог вишеструким малим дозама стрептозоцина код мишева соја C57BL/6. Показано је да АГТ-5 ублажава клиничку слику код дијабетичних мишева, снижавајући гликемијске вредности у крви. Ово је било у складу са повољнијом

хистолошком сликом панкреаса, тј. утврђено је да су ћелије имунског система инфилтрирале у мањи број острваца (инсулитис) у односу на контролну групу животиња, а и експресија инсулина у панкреасним острвцима је била већа као последица дејства АГТ-5. Ови резултати су значајни јер показују да је АГТ-5 успео да одржи бројност и функцију β ћелија спречавањем инфилтрације ћелија имунског система.

У четвртој целини резултата испитани су ћелијски и молекулски механизми који стоје у основи дејства АГТ-5 на развој ДТ1. Посматрајући урођени имунски одговор, и у панкреасу и у панкреасним лимфним чворовима је установљено да АГТ-5 третман није значајно утицао на промену заступљености класичних антиген-презентујућих ћелија, док је повећао заступљеност толерогених дендритских ћелија. У панкреасу је забележено и смањено присуство $CD8^+$, $CD4^+$, Th1, и Th17 ћелија, док је удео Трег ћелија био повећан. У панкреасним лимфним чворовима удео $CD8^+$ и Th1 ћелија је био смањен, док је заступљеност Th17 и Трег ћелија остала непромењена. Посматрајући утицај АГТ-5 на имунски одговор у ламини проприји танког црева дијабетичних мишева, утврђена је смањена заступљеност $CD11b$ -експримирајућих, а непромењена заступљеност $CD11c$ -експримирајућих антиген-презентујућих ћелија, док је присуство толерогених дендритских ћелија било повећано. Додатно, утврђено је да третман АГТ-5 смањује експресију костимулационих молекула $CD80$ и $CD86$ на свим посматраним антиген-презентујућим ћелијама. Испитујући способност АГТ-5 да модулише ILC3, које се одликује високом експресијом АНР, у ламини проприји танког црева је уочено смањење заступљености укупних и $IL-17^+$ ILC3, док је забележен повећан удео $IL-22^+$ и $IL-2^+$ ILC3. Посматрајући утицај АГТ-5 на адаптивни имунски одговор у ламини проприји танког црева, уочено је повећање удела $CD8^+$ Т лимфоцита, док је удео $CD4^+$ ћелија остао непромењен. На основу уоченог повећања заступљености $CYP1A1$ -експримирајућих $CD8^+$ и $CD4^+$ Т лимфоцита се може закључити да је АГТ-5 своје ефекте у цреву остварио управо интеракцијом са АНР. Додатно, у ламини проприји танког црева дијабетичних мишева након третмана АГТ-5 је уочено и повећање удела Th1 ћелија, док није било ефекта на заступљеност Th17 ћелија. Третман са АГТ-5 је у овом ткиву довео и до повећања заступљености укупних и $CYP1A1^+$ Трег ћелија. Кандидат је следеће детаљније анализирао утицај АГТ-5 на функцију антиинфламацијских субпопулација ћелија урођеног и адаптивног имунског одговора. Тако је у ламини проприји танког црева дијабетичних животиња третираних АГТ-5 забележен већи удео толерогених дендритских ћелија које експримирају IDO1. Додатно, инкубирање *in vitro* диференцираних дендритских ћелија са АГТ-5 је довело до повећања заступљености $IDO1^+$ дендритских ћелија, док је експресија костимулационих молекула $CD40$, $CD80$ и $CD86$, као и продукција TNF и IL-10 била смањена. Примена инхибитора IDO1, 1-метил триптофана, је спречила све забележене ефекте АГТ-5 на дендритским ћелијама *in vitro*, што је потврдило да АГТ-5 остварује своје ефекте управо дејством на IDO1. АГТ-5 је довео и до повећаног присуства $CYP1A1^+$ диференцираних дендритских ћелија. Анализирајући утицај АГТ-5 третмана на функцију Трег ћелија дијабетичних мишева, у ламини проприји танког црева је утврђено повећање заступљености $CD73^+$ Трег ћелија, док је у панкреасу животиња третираних АГТ-5 уочено повећање заступљености $CD39^+$ Трег ћелија, а продукција IL-10 и гранзима Б од стране Трег ћелија није била промењена ни у ламини проприји ни у панкреасу.

У петом делу резултата кандидат прелази на испитивање антиинфламацијског утицаја АГТ-5 на хумане имунске ћелије изоловане из тонзила *in vitro*. АГТ-5 је довео до повећања удела дендритских ћелија које су експримирали инхибиторни молекул ILT3, а дошло је и до повећања удела ILC3 у оквиру укупне популације ILC. Додатно, у присуству растућих концентрација АГТ-5 утврђено је и дозно-зависно повећање удела Трег фенотипа, као и њихове пролиферације.

У поглављу **Дискусија** кандидат објашњава значај добијених резултата о ефектима АГТ-5 на развој ДТ1 и у складу са већ објављеном литературом дискутује о потенцијалу модулације АНР у терапији аутоимунског дијабетеса. У почетном делу дискусије кандидат објашњава комплексну контекст-зависну природу активације АНР и потоњег преноса сигнала, који између осталог врло зависе од природе препознатог лиганда. Због тога даље образлажава *in silico* и *in vitro* тестове који су потврдили да новосинтетисани молекули АГТ-5 има способност модулације АНР, као и да не испољава токсичне ефекте. У даљој дискусији, кандидат се осврће на функцију мукозне баријере црева и истиче значај комуникације између удаљених органа, као што су панкреас и црево. Имајући то у виду, кандидат претпоставља да би модулација имунског одговора у цревима могла да се одрази и на панкреас. Након тога коментарише параметре који су указивали на успех оралног третмана АГТ-5 у ублажавању развоја ДТ1, поредивши добијене резултате са подацима пореклом из доступне литературе о примени других модулатора АНР у третману експерименталног ДТ1.

Најважнији део дискусије посвећен је освртању на механизме дејства АГТ-5 на имунопатогенезу ДТ1 *in vivo*. Кандидат сматра да АГТ-5 може остварити своје дејство на смањење инфилтрације имунских ћелија у панкреас иницијално промовишући толерогену средину у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом, која се даље преноси и у регион панкреаса (у панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреасних острваца) путем индуковања толерогених дендритских ћелија и Трег ћелија. У складу са литературним подацима, кандидат детаљно дискутује значај промена у фенотипу, заступљености и активности антиген-презентујућих ћелија, ИЛ3, проинфламацијских подтипова Т лимфоцита и Трег ћелија које су биле узроковане третманом АГТ-5 и које су омогућиле успешнију борбу против аутоимунског одговора. Додатно, кандидат пореди ефекте АГТ-5 на њихову заступљеност *in vivo* и *in vitro* и дискутује о сличностима и разликама у његовом дејству.

Кандидат такође сматра да способност АГТ-5 да индукује толероген фенотип и на изолованим имунским ћелијама хуманог порекла подржава потенцијал тестирања АГТ-5 у будућим претклиничким студијама.

У поглављу **Литература** са 243 библиографске јединице релевантним по избору и броју, уз навођење најскоријих литературних података, види се озбиљан и студиозан приступ проблематици од стране кандидата.

БИБЛИОГРАФИЈА

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Jonić N**, Koprivica I, Chatzigiannis CM, Tsiailanis AD, Kyrkou SG, Tzakos EP, Pavić A, Dimitrijević M, Jovanović A, Jovanović MB, Marinho S, Castro-Almeida I, Otašević V, Moura-Alves P, Tzakos AG, Stojanović I. Development of FluoAHLR: A Novel Synthetic Fluorescent Compound That Activates AHR and Potentiates Anti-Inflammatory T Regulatory Cells. *Molecules*, 29(13):2988. 2024. **M21** категорија, <https://doi.org/10.3390/molecules29132988>
2. **Jonić N**, Koprivica I, Kyrkou SG, Bistas VP, Chatzigiannis C, Radulović N, Pilipović I, Jovanović A, Jovanović MB, Dimitrijević M, Tzakos AG, Stojanović I. Novel AHR ligand AGT-5 ameliorates type 1 diabetes in mice through regulatory cell activation in

the early phase of the disease. *Frontiers in Immunology*, 15:1454156. 2024. **M21** категорија, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1454156>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Jonić N**, Chatzigiannis CM, Koprivica I, Savić A, Gajić D, Saksida T, Pejnović N, Tzakos A, Stojanović I. Novel aryl hydrocarbon receptor antagonist promotes macrophage pro-inflammatory phenotype. 6th European Congress of Immunology; 2021 Sep 1-4; Virtual Meeting. *European Journal of Immunology*, vol. 51 no. S1 p. 207. doi:10.1002/eji.202170200. **M34** категорија, <https://radar.ibiss.bg.ac.rs/handle/123456789/4883>
2. **Jonić N**, Koprivica I, Chatzigiannis C, Tsailanis A, Kyrkou S, Tzakos EP; Pavić A, Dimitrijević M, Jovanović A, Jovanović MB, Marinho S, Castro-Almeida I, Otašević V, Moura-Alves P, Tzakos A, Stojanović I. A novel aryl hydrocarbon receptor ligand inhibits the development of Type 1 diabetes by enhancing the function of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. 7th European Congress of Immunology: ECI 2024; 2024 Sep 1-4; Dublin, Ireland. *European Journal of Immunology*; Vol. 54; Sep. Issue, p. 372-373. doi:10.1002/eji.202470200. **M34** категорија, <https://radar.ibiss.bg.ac.rs/handle/123456789/7017>

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Jonić N**, Chatzigiannis C, Koprivica I, Marinho S, Moura-Alves P, Pavić A, Dimitrijević M, Jovanović A, Jovanović M, Otašević V, Pejnović N, Tzakos A, Stojanović I. Novosintetisani fluorescentni AhR ligand podstiče povećanje udela T regulatornih ćelija i ublažava kliničku sliku dijabetesa tipa 1 kod C57BL/6 miševa. Naučni skup Svetski dan imunologije 2023; 2023 Apr 27; Belgrade, Serbia. **M64** категорија, <https://radar.ibiss.bg.ac.rs/handle/123456789/5731>
2. **Jonić N**, Chatzigiannis C, Koprivica I, Marinho S, Moura-Alves P, Pavić A, Otašević V, Pejnović N, Tzakos A, Stojanović I. Novel aryl hydrocarbon receptor modulator promotes immunosuppressive immune response by stimulating T regulatory cells in the gut. CoMBoS2 - the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia; 2023 Oct 6-8; Belgrade, Serbia. Abstract Book - Trends in Molecular Biology; Special Issue, 2023. p. 38. ISBN:978-86-7078-173-3. **M64** категорија, <https://radar.ibiss.bg.ac.rs/handle/123456789/6295>

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Наталије Р. Јонић**, број индекса М3021/2020 послата је дана 12. маја 2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности нам је достављен истог дана.

На основу извршене анализе коришћењем програма iThenticate, утврђен је проценат подударности од 18%. Детаљном анализом добијеног Извештаја и поклапања по сегментима, уочено је подударање са Internet 7% (2174 речи) и у свим другим случајевима мање од 1%. Добијени индекси подударности односе се на лична имена, опште појмове и нашироко коришћене синтагме, називе, скраћенице цитокина и испитиваних молекула, називе реагенаса, широко коришћене скраћенице, коришћење стандардних израза и формулација из области истраживања. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину. Уочене подударности су

прихватљиве.

Када се све изнето узме у обзир, а у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Наталије Р. Јонић**, под насловом **“Ефекат модулације арил-угљоводоничног рецептора на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1”**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Анализа докторске дисертације кандидата **Наталије Р. Јонић** под насловом „**Ефекат модулације арил-угљоводоничног рецептора на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1**” показује да је она у својој докторској тези успешно реализовала постављене циљеве истраживања кроз свеобухватан и одлично конципиран експериментални рад. Докторска дисертација представља оригиналан научни рад у области имунологије који истражује имуномодулацијске ефекте АГТ-5, ради ублажавања патогенезе ДТ1 путем модулације АНР, са посебном пажњом усмереном на ефекте остварене на имунским ћелијама у цревној мукози. С обзиром на то да лек за ДТ1 не постоји, предмет ове докторске дисертације је од изузетног значаја за напредак науке у правцу проналажења потенцијалних терапијских приступа. Детаљно изучавање механизма дејства АГТ-5 довело је до сазнања да АГТ-5 преваходно делује стимулаторно на регулаторну грану имунског одговора и на тај начин доприноси очувању функције β ћелија панкреаса и продукције инсулина. Ови резултати указују на потенцијалну примену АГТ-5 у лечењу ДТ1 у људи.

Самосталност у планирању и експерименталној реализацији истраживања, као и у тумачењу и критичком разматрању резултата које је кандидат у раду показао, говоре о добром познавању научне области којој обрађена проблематика припада. Као резултат, истраживања приказана у овој дисертацији су публикована у два научна рада. Комисија са задовољством констатује да је имала прилику да анализира вредан и оригиналан научни допринос младог истраживача. Имајући у виду квалитет докторске дисертације кандидата **Наталије Р. Јонић** „**Ефекат модулације арил-угљоводоничног рецептора на имунски одговор у лимфоидним ткивима повезаним са гастроинтестиналним трактом у мишјем моделу дијабетеса типа 1**”, допринос ове дисертације у смислу приближавања открићу правог терапијског модалитета ДТ1, перспективу даљих истраживања у овој области, те креативност и личне квалитете кандидата, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном Већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај реферат и одобри јавну одбрану докторске дисертације и стицање академског звања доктора биолошких наука.

КОМИСИЈА:

У Београду, 13.05.2026. године.

др Драгица Мићановић, научни сарадник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић” – Институт од националног значаја
за Републику Србију, Универзитет у Београду

др Сергеј Томић, научни саветник,
Институт за примену нуклеарне енергије,
Универзитет у Београду

др Марија Ракић, научни сарадник,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду