

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о урађеној докторској дисертацији кандидата Јелене С. Петровић

Одлуком бр. 2026-35/313 од 9. јула 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације кандидата Јелене С. Петровић, мастер инжењера технологије, под насловом: „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“.

После прегледа достављене дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом, Комисија је сачинила следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Школске 2017/18 године Јелена С. Петровић, мастер инжењер технологије, уписала је докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемијско инжењерство.

- 22. јануар 2021. - Јелена С. Петровић пријавила је тему за израду докторске дисертације под називом: „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“.
- 4. фебруар 2021. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, одлуком број 35/21, именована је Комисија за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације кандидата Јелене Петровић под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“.
- 8. април 2021. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, одлуком број 35/52, усвојен је извештај Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације кандидата Јелене Петровић под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“. За менторе су именоване др Бојана Обрадовић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Јасмина Стојковска, научни сарадник Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.
- 28. април 2021. - На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду одлуком бр. 61206-1771/2-21 дата је сагласност на одлуку Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета о прихватању теме докторске дисертације Јелене С. Петровић под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“.
- 9. јул 2026. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, одлуком број 2026-35/313, именована је Комисија за оцену докторске дисертације Јелене Петровић под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“ у саставу: др Мелина Калагасидис Крушић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, др Рада Пјановић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Миодраг

Драгој, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду.

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду, члана 76. Статута Универзитета у Београду Технолошко-металуршког факултета и захтева студента, одобрено је продужење рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Ментори су др Бојана Обрадовић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Јасмина Стојковска, виши научни сарадник Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, које су на основу досадашњих објављених научних и стручних публикација и искуства компетентне да руководе израдом ове дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Јелена Петровић, мастер инжењер технологије, рођена је 7. јуна 1993. године у Београду, где је завршила основну школу и гимназију, природно-математички смер. Основне академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемијско инжењерство, уписала је 2012. године, а завршила 2016. године са просечном оценом 9,22 и оценом 10 на завршном раду. Мастер академске студије, студијски програм Хемијско инжењерство, на истом факултету започела је 2016. године, а завршила 2017. године са просечном оценом 9,63. Мастер рад под називом „Адсорпција лигнин модел једињења на честицама активног угља“ одбранила је 2017. г. и стекла звање Мастер инжењер технологије – мастер хемијски инжењер. Школске 2017/2018. године уписала је докторске академске студије на матичном факултету, на студијском програму Хемијско инжењерство. Положила је све предвиђене испите на докторским академским студијама, као и завршни испит под називом „Теоријско и експериментално истраживање 3Д система за гајење канцер ћелија базираних на микровлакнима полимерних хидрогелова“, са просечном оценом 10.

У звање истраживач-приправник изабрана је 29. марта 2018. године, а у звање истраживач-сарадник 18. новембра 2021. године. Од фебруара 2018. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду где ради истраживања везана за тематику докторске дисертације. Учествовала је у два пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, као и у пројекту *BioengineeredTumor* (бр. 7503) Фонда за науку Републике Србије и у две *COST* акције (*CA21110 – NetwOArk* и *CA22170 – TENET*).

Током докторских академских студија усавршавала се у земљи и иностранству, на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, Универзитету у Килу (Немачка), Универзитету Источног Пијемонта „Амедео Авогадро“ (Италија) и АО институту Давос (Швајцарска). Похађала је више стручних курсева, летњих школа, семинара и радионица, била је члан техничког одбора конференција *ELMINA 2018*, *YUCOMAT 2022*, *YUCOMAT 2024* и *ExcellMater Conference 2024* и учествовала у активностима промоције науке и Технолошко-металуршког факултета.

Током студија била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја током четири године студирања и добитница је награде Технолошко-металуршког факултета „Панта С. Тутунџић“ за успех у студирању. Добитница је и награде за најбољу брзу презентацију на конференцији *ExcellMater Conference 2024: Innovative Biomaterials for Novel Medical Devices* и награде за најбољу усмену презентацију на конференцији *YUCOMAT 2024*.

Током докторских академских студија учествовала је у извођењу рачунских и експерименталних вежби на Катедри за хемијско инжењерство.

Аутор је 6 радова објављених у међународним научним часописима, 4 саопштења са међународних скупова штампаних у целини, 38 саопштења са међународних скупова штампаних у изводу и 1 саопштења са националног скупа штампаног у изводу.

Говори енглески, шпански, италијански и немачки језик.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Јелене С. Петровић, мастер инжењера технологије, под називом: „Биомимични 3Д систем за гајење малигнух ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“ написана је на српском језику на 129 страна, од којих је 119 страна нумерисано и садржи 61 слику, 6 табела и 295 литературних навода. Докторска дисертација је организована у 8 целина: Увод, Теоријске основе, Циљеви истраживања, Материјали и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. На почетку дисертације дати су изводи на српском и енглеском језику, док је на крају дисертације дата биографија кандидата, као и Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу, као и Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације. По свом облику и садржају, докторска дисертација Јелене С. Петровић задовољава прописане стандарде за докторску дисертацију Универзитета у Београду.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У уводном поглављу приказан је значај развоја биомиметичних тродимензионалних (3Д) модела за гајење малигнух ћелија као савремених експерименталних система који омогућавају реалистичније проучавање биологије тумора и испитивање ефикасности антитуморских лекова у односу на конвенционалне дводимензионалне (2Д) ћелијске културе. Истакнута су ограничења постојећих *in vitro* модела, као и потреба за развојем релевантних 3Д система који ће омогућити веродостојније опонашање туморског микроокружења и унапредити претклиничка испитивања.

У поглављу Теоријске основе приказан је преглед литературних података релевантних за тему дисертације. Најпре су описане биолошке карактеристике малигнух тумора, са посебним освртом на туморско микроокружење. Затим су приказане карактеристике остеосаркома, глиома и неситноћелијског карцинома плућа, укључујући структуру и карактеристике ткива из којих потичу, као и садашње терапијске приступе у лечењу ових малигнитета. Након тога, описан је развој мултирезистенције на антитуморске лекове и механизми деловања одабраних лекова примењених у експерименталном делу дисертације. У наставку поглавља дат је преглед приступа који се користе у инжењерству тумора, са нагласком на 3Д моделе за гајење малигнух ћелија. Анализиране су предности и ограничења различитих типова 3Д система, укључујући моделе без носача ћелија, моделе засноване на носачима ћелија и моделе засноване на уређајима, и описана је њихова примена у истраживању биологије тумора и тестирању лекова. Посебна пажња посвећена је моделима заснованим на носачима ћелија са освртом на коришћене биоматеријале, методе имобилизације ћелија и карактеристике носача. Посебан део поглавља посвећен је алгинату као биоматеријалу за имобилизацију ћелија. Описани су структура алгината, механизми јонског умрежавања, стабилност добијених хидрогелова, као и могућности њихове примене као носача ћелија у 3Д културама. У оквиру модела заснованих на уређајима посебно су разматрани проточни биореактори, као и пренос масе и хидродинамички услови у овим системима. У последњем делу поглавља приказани су актуелни приступи развоју 3Д модела остеосаркома, глиома и карцинома плућа, уз разматрање њихових предности и ограничења.

У поглављу Циљеви истраживања дефинисан је основни циљ докторске дисертације који се односи на развој и валидацију једноставног, биомимичног 3Д модела за гајење малигнух ћелија, заснованог на алгинатним микровлакнима са имобилисаним ћелијама, за примену у истраживању малигнух тумора и претклиничком испитивању антитуморских лекова. У оквиру овог поглавља дефинисани су и појединачни циљеви истраживања, који су обухватили оптимизацију добијања алгинатних микровлакна са имобилисаним ћелијама, испитивање могућности гајења ћелија у статичним и проточним условима, валидацију развијеног модела кроз краткотрајне и дуготрајне културе различитих типова малигнух ћелија, као и процену применљивости овог модела за претклиничко тестирање антитуморских лекова.

У поглављу Материјали и методе детаљно су описани материјали, ћелијске линије и експерименталне методе примењени у оквиру ове докторске дисертације. Приказани су поступци добијања микровлакна са имобилисаним ћелијама на бази хидрогелова калцијум-алгината (Са-алгината) са и без додатка честица хидроксиапатита и баријум-алгината (Ва-алгината) применом једноставне методе ручног истискивања. Затим су описани услови гајења имобилисаних ћелија у статичним и проточним условима, као и поступак примене проточног биореактора. Приказане су методе карактеризације добијених 3Д модела, које су обухватиле одређивање концентрације и вијабилности ћелија, анализу морфолошких карактеристика микровлакна и ћелијских агрегата, хистопатолошку и имунофлуоресцентну анализу, као и анализе експресије гена. Описане су и методе примене развијених 3Д модела за испитивање одговора малигних ћелија на антитуморске лекове, укључујући третман 2Д и 3Д ћелијских култура цисплатином, етопозидом, винорелбином и доксорубицином, као и методе анализе цитотоксичног ефекта лекова. Такође је описан експеримент за одређивање интерстицијалне брзине медијума кроз микровлакна у проточним условима, као и методе статистичке анализе експерименталних резултата.

У поглављу Резултати приказани су експериментално добијени резултати у оквиру четири потпоглавља: Добијање микровлакна са имобилисаним ћелијама, Оптимизација услова гајења ћелија, Гајење малигних ћелија у алгинатним микровлакнима и Испитивање ефеката антитуморских лекова на 2Д и 3Д ћелијске културе.

У потпоглављу Добијање микровлакна са имобилисаним ћелијама приказани су резултати оптимизације параметара за добијање алгинатних микровлакна погодних за гајење малигних ћелија. Испитан је утицај концентрације ћелија, концентрације и састава алгината, врсте јона за гелирање, величине игле, брзине истискивања и времена гелирања на карактеристике добијених микровлакна и вијабилност имобилисаних ћелија. Показано је да се методом ручног истискивања могу добити алгинатна микровлакна пречника приближно 400–750 μm са имобилисаним ћелијама, при чему су дефинисани оптимални услови за добијање сваког од три типа алгинатних микровлакна (хидрогел Са-алгината са и без честица хидроксиапатита, хидрогел Ва-алгината). Утврђено је да умерена брзина истискивања од $\sim 2,5 \text{ m s}^{-1}$ и смицајни напони $\sim 10 \text{ kPa}$ омогућавају очување вијабилности ћелија, док већи смицајни напони (23–24 kPa) имају негативне ефекте на вијабилност ћелија.

У потпоглављу Оптимизација услова гајења ћелија испитан је утицај хидродинамичких услова на 3Д културе ћелијских линија глиома С6 и карцинома плућа NCI-H460 у алгинатним микровлакнима. Показано је да ефекат протока медијума зависи од типа ћелија и услова гајења, при чему проточни услови могу довести до повећања или смањења пролиферације у поређењу са статичним културама. Експерименталним одређивањем интерстицијалне брзине медијума показано је да део флуида пролази кроз хидрогел, док је математичким моделовањем преноса масе показано да су проточни услови значајни за транспорт молекула са малим коефицијентом дифузије ($\sim 10^{-19} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$). Истовремено је показано да развијени 3Д систем омогућава успешно гајење малигних ћелија и у статичним условима, што представља предност у погледу једноставности примене модела.

У потпоглављу Гајење малигних ћелија у алгинатним микровлакнима приказани су резултати валидације развијеног 3Д модела за краткотрајне и дуготрајне културе различитих малигних ћелијских линија. Показано је да Ва-алгинатна микровлакна омогућавају краткотрајно гајење NCI-H460 ћелија, док Са-алгинатна микровлакна са и без честица хидроксиапатита омогућавају дуготрајно гајење ћелија остеосаркома, укључујући ћелијске линије НОS, U2OS и K7M2-wt, као и сфероиде НОS ћелија. Утврђено је да имобилисане ћелије остају вијабилне и метаболички активне, задржавају карактеристичну морфологију, пролиферишу и формирају вишећелијске агрегате. Код K7M2-wt ћелија показано је формирање агрегата током 21 дана гајења, уз промене карактеристичне за развој туморског микроокружења, укључујући формирање ретикулинских влакана и повећану експресију *SOX9* гена у 3Д условима.

У потпоглављу Испитивање ефекта антитуморских лекова на 2Д и 3Д ћелијске културе приказани су резултати примене развијеног модела за процену одговора малигних ћелија на терапију одабраним стандардним антитуморским лековима. Испитан је ефекат цисплатина, етопозиде и винорелбина на NCI-H460 ћелије, као и доксорубицина на K7M2-wt ћелије. Показано је да 3Д ћелијске културе показују значајно већу отпорност на антитуморске лекове у поређењу са 2Д културама, што је потврђено

повећаним вредностима IC_{50} (половина максималне инхибиторне концентрације). Анализом експресије гена повезаних са мултирезистенцијом показано је да третман цисплатином и винорелбином доводи до повећане експресије *ABC* транспортера у 3Д условима. Математичким моделовањем транспорта доксорубицина кроз алгинатна микровлакна показано је да нема ограничења транспорта лека наводећи на закључак да су разлике у одговору 2Д и 3Д ћелијских култура последица биолошких карактеристика ћелија у тродимензионалном окружењу.

У поглављу Дискусија експериментално добијени резултати у овој докторској дисертацији су детаљно анализирани и дискутовани у односу на објављене резултате у литератури. Развијени 3Д модел заснован на алгинатним микровлакнима разматран је у контексту савремених *in vitro* модела тумора, при чему је показано да метода ручног истискивања представља једноставан и ефикасан приступ за добијање микровлакна различитог састава погодних за гајење различитих типова малигних ћелија. Метода омогућава прилагођавање састава микровлакна специфичном туморском микроокружењу, што је потврђено развојем Са-алгинатних микровлакна са честицама хидроксиапатита за гајење остеосаркома у циљу бољег опонашања састава коштаног ткива. Поређењем са литературним подацима показано је да развијени модел обезбеђује очување вијабилности, пролиферације, формирање вишећелијских агрегата и испољавање морфолошких и молекуларних карактеристика типичних за малигне ћелије, чиме представља једноставну и прилагодљиву платформу за развој различитих 3Д модела тумора.

Посебно је дискутован значај преноса масе у 3Д системима за гајење ћелија и утицај хидродинамичких услова на карактеристике имобилисаних ћелија. Применом математичког моделовања анализирани су транспорт кисеоника, трансферина и антитуморских лекова кроз алгинатна микровлакна, при чему је показано да захваљујући малим дифузионим растојањима развијени модел обезбеђује ефикасан транспорт супстанци и подржава вијабилност и пролиферацију ћелија и у статичним условима. Ови резултати су потврђени поређењем са литературним подацима и указали су да се разлике у осетљивости 2Д и 3Д култура на антитуморске лекове могу приписати пре свега биолошким карактеристикама ћелија у тродимензионалном микроокружењу, а не ограничењима у транспорту лекова. Истовремено је показано да статични услови гајења представљају једноставну и поуздану алтернативу сложенијим 3Д системима који захтевају примену биореактора.

Поређењем добијених резултата са доступним литературним подацима потврђено је да развијени модел успешно репродукује повећану резистенцију малигних ћелија на антитуморске лекове у 3Д условима, карактеристичну за туморе *in vivo*. Истовремено, уочене разлике у односу на поједине објављене 3Д моделе указале су на значај избора и на утицај типа носача, начина организације ћелија и састава микроокружења на одговор на терапију. На тај начин развијени модел је постављен у шири контекст примене савремених 3Д модела тумора и потврђен је његов потенцијал за примену у претклиничком испитивању антитуморских лекова.

У поглављу Закључак концизно су изнети постигнути резултати у истраживању и сумирани су закључци, а који одговарају постављеним циљевима дисертације.

У поглављу Литература дат је списак коришћене литературе.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Развој поузданијих *in vitro* модела тумора представља један од актуелних праваца савремених истраживања у области инжењерства тумора и претклиничког развоја антитуморских лекова. Упркос значајном напретку у развоју нових терапија, велики број потенцијалних лекова не покаже очекивану ефикасност током клиничких испитивања, што се у значајној мери повезује са ограничењима традиционалних претклиничких модела. Конвенционалне 2Д ћелијске културе не могу верно да репродукују сложеност туморског микроокружења, док тестирања на животињама *in vivo*, иако релевантнија, имају бројна практична, економска и етичка ограничења и не омогућавају увек поуздано предвиђање клиничког одговора код људи. Због тога је развој једноставних, поновљивих, поузданих и

релевантних 3Д *in vitro* модела тумора један од савремених приоритета у биомедицинским истраживањима.

Предмет ове докторске дисертације је у потпуности у складу са наведеним научним трендовима. У дисертацији је развијен оригиналан биомимични 3Д модел заснован на алгинатним микровлакнима са имобилисаним малигним ћелијама, који представља једноставну, приступачну и прилагодљиву платформу за гајење различитих типова туморских ћелија и испитивање одговора на антитуморске лекове. Оригиналност дисертације се огледа у систематичном и мултидисциплинарном приступу развоја овог модела полазећи од оптимизације методе, затим детаљне карактеризације добијених микровлакна са имобилисаним ћелијама, и на крају, испитивања применљивости модела у краткорочним студијама деловања више стандардних антитуморских лекова. На тај начин је обједињена и заокружена иницијална фаза развоја претклиничког модела, уз остварене научне доприносе у анализи и разумевању процеса, чиме је створена чврста основа за наредна истраживања у правцу примене резултата.

Један од најзначајнијих научних доприноса ове докторске дисертације је интеграција принципа хемијског инжењерства и биолошких анализа. Овај мултидисциплинарни приступ омогућио је оптимизацију методе формирања микровлакна анализом утицаја режима струјања и смицајних напона у току истискивања на преживљавање ћелија. Поред тога, испитан је утицај хидродинамичких услова гајења на имобилисане ћелије, а затим је применом математичког моделовања анализиран пренос кисеоника, трансферина и лекова кроз алгинатна микровлакна. На овај начин показано је да се развијени модел може успешно применити у статичним условима, а разлике у одговору ћелија у микровлакнима на антитуморске лекове у односу на 2Д ћелијске културе могу се поуздано приписати утицају 3Д микроокружења. Овај интегрисани приступ примене хемијско-инжењерских анализа уз биолошке методе карактеризације јасно показује значај мултидисциплинарног приступа у развоју претклиничких *in vitro* система за гајење ћелија и тестирање лекова и улогу хемијских инжењера.

Најзад, модел је испитан и валидиран за више типова малигних ћелија (остеосарком, глиом, плућни карцином), као и за више стандардних антитуморских лекова. Овако свеобухватан приступ, који превазилази фокус на један тип ћелија, представља додатну оригиналност и повећава применљивост резултата.

Пажљиво осмишљен и интегрисан приступ примењен у овој дисертацији не само да је омогућио развој и свеобухватну карактеризацију новог *in vitro* модела, већ је пружио и значајне научне увиде и поставио основу за даља примењена истраживања у области тестирања антитуморских лекова.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације Јелене С. Петровић цитирано је 295 литературних навода, од којих је највећи број новијег датума, што је омогућило преглед стања у предметној области, као и приказ актуелности теме. Кандидаткиња је прегледала и анализирала савремене научне радове из области инжењерства тумора, биоматеријала и 3Д *in vitro* система за гајење ћелија, са посебним фокусом на алгинатне хидрогелове, биомимичне моделе туморског микроокружења и њихову примену у претклиничком испитивању антитуморских лекова. Наведене референце укључују велики број аутора и садрже експерименталне резултате истраживања, описе примењених метода истраживања, анализу и дискусију добијених резултата. Из пописа литературе која је коришћена у истраживању и објављених радова које је кандидаткиња приложила, уочава се адекватно познавање разноврсних истраживања и савремених научних токова у оквиру шире научне области на коју се односи дисертација.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Сви резултати у оквиру ове докторске дисертације добијени су применом одговарајућих експерименталних и аналитичких метода, као и метода математичког моделовања, према оригиналним или унапређеним процедурама из литературе. Биомимични 3Д модели тумора добијени су ручним истискивањем суспензије малигних ћелија у раствору Na-алгината у раствору за гелирање, чиме су формирана Са-алгинатна микровлакна са и без честица хидроксиапатита, односно Ва-алгинатна микровлакна са имобилисаним ћелијама. Развијени модели примењени су за гајење различитих ћелијских линија у статичним условима и у проточном биореактору, као и за испитивање одговора 2Д

и 3Д култура на антитуморске лекове. Карактеризација развијених 3Д модела извршена је применом одговарајућих метода за анализу ћелијских култура. Вијабилност и метаболичка активност ћелија одређиване су есејем *Live/Dead* и МТТ тестом, док су хистопатолошка анализа и имунофлуоресцентна цитохемијска анализа коришћене за испитивање морфологије ћелија и вишећелијских агрегата, као и присуства синтетисаног ванћелијског матрикса. Пречник микровлакана и величина агрегата одређени су анализом микроскопских снимака. Промене у ћелијама на молекулском нивоу праћене су анализом експресије гена применом квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену (*qRT-PCR*). Интерстицијална брзина медијума кроз микровлакна одређена је комбинацијом експерименталног испитивања и математичког моделовања отпуштања сребра из микровлакана, док је транспорт кисеоника, трансферина и доксорубицина анализиран применом математичког модела који је укључио пренос масе адвекцијом и/или дифузијом и реакцију потрошње. Сви експериментални резултати статистички су обрађени применом одговарајућих статистичких метода.

3.4. Применљивост остварених резултата

У оквиру ове докторске дисертације развијен је једноставан и прилагодљив 3Д систем за гајење малигнућ ћелија заснован на алгинатним микровлакнима, који представља потенцијално значајну платформу за примену у претклиничком испитивању антитуморских лекова. При томе је практично заокружена иницијална фаза развоја претклиничког *in vitro* модела. Наиме, једноставна метода ручног истискивања ћелијске суспензије и добијања микровлакана је оптимизована уз примену више различитих типова ћелија, као и за формирање Са- и Ва-алгинатних микровлакана уз могућност инкорпорисања додатних компоненти што је илустровано примером додавања честица хидроксиапатита. Добијени 3Д модел је валидиран за гајење клинички релевантних типова малигнућ ћелија (остесаркома, плућног карцинома и глиома) при чему је показано да статични услови, без примене биореактора, успешно подржавају ћелијске културе у дужем временском периоду (21 дан). Најзад, модел је тестиран са више стандардних антитуморских лекова, при чему су добијени резултати боље одражавали резистенцију малигнућ ћелија у условима блиским *in vivo* микроокружењу у односу на стандардне 2Д културе.

На овај начин, показано је да се развијени систем може користити за формирање различитих модела тумора, као и за проучавање утицаја компоненти ванћелијског матрикса на малигне ћелије и њихов одговор на терапију. Посебна вредност овог модела огледа се у могућности његове примене за рани скрининг и поређење различитих антитуморских лекова, што може допринети избору најперспективнијих терапијских кандидата за даља *in vivo* испитивања и смањењу броја животиња у претклиничким истраживањима.

Поред примене у испитивању лекова, развијена метода добијања алгинатних микровлакана представља флексибилну платформу која се може даље унапређивати додатком различитих биоматеријала, биоактивних молекула или компоненти туморског микроокружења, чиме се отварају могућности за развој сложенијих модела за проучавање прогресије тумора, механизма резистенције и персонализованих терапијских приступа.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Спроводећи иновативна, мултидисциплинарна и интегративна истраживања током израде докторске дисертације, кандидаткиња Јелена С. Петровић, мастер инжењер технологије, показала је тежњу за усавршавањем и овладавањем различитих аналитичких метода и велику ширину у интересовањима, што се одразило на комплексност и повезаност различитих научних области у оквиру дисертације. Током истраживања, испољила је самосталност у раду, конципирању и извођењу експеримената и анализи добијених резултата, уз критичку евалуацију у односу на објављене резултате. На основу досадашњег залагања и постигнутих резултата Комисија је мишљења да кандидаткиња поседује све квалитете неопходне за самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру ове докторске дисертације остварени су следећи научни доприноси у области развоја и валидације релевантних 3D *in vitro* модела тумора заснованих на биоматеријалима и примени хемијско-инжењерских принципа за анализу параметара који утичу на поузданост претклиничког испитивања антитуморских лекова:

- развијени су и валидирани 3Д модели тумора засновани на алгинатним микровлакнима са имобилисаним малигним ћелијама, применом методе ручног истискивања, која је оптимизована за различите типове ћелија и различите саставе хидрогела;
- развијен је и валидиран нови 3D *in vitro* модел тумора заснован на алгинатним микровлакнима са имобилисаним малигним ћелијама методом ручног истискивања, који омогућава дуготрајно одржавање различитих типова малигних ћелија уз очување основних биолошких функција (вијабилност, пролиферација, синтеза ванћелијског матрикса, експресија гена повезаних са прогресијом тумора), што превазилази ограничења класичних 2D култура и омогућава поузданије опонашање туморског микроокружења *in vitro*;
- утврђени су и оптимизовани кључни параметри процеса добијања алгинатних микровлакна уз очување вијабилности имобилисаних малигних ћелија: концентрација алгината, услови гелирања (састав раствора за гелирање и време гелирања) и вредност смицајног напона током истискивања;
- развијени су математички модели преноса масе кроз алгинатна микровлакна, којима је показано да мала дифузиона растојања у развијеном систему омогућавају ефикасан транспорт кисеоника, трансферина и антитуморских лекова, чиме је потврђено да разлике у одговору 2Д и 3Д култура на терапију нису последица ограничења транспорта лекова;
- утврђено је да развијени 3Д модел репродукује повећану резистенцију малигних ћелија на антитуморске лекове у поређењу са 2Д културама, што указује на поузданију процену терапијског одговора у претклиничким истраживањима.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

У оквиру ове докторске дисертације спроведена су мултидисциплинарна истраживања која су обухватала области инжењерства тумора, биоматеријала и биологије ћелија, при чему је остварен допринос како у фундаменталном разумевању понашања малигних ћелија у тродимензионалном окружењу, тако и у развоју нових приступа за претклиничко испитивање антитуморских лекова. За разлику од већине 3Д модела тумора описаних у литератури, који се базирају на примени биореакторских система или микрофлуидних уређаја, модел развијен у овој дисертацији је значајно једноставнији и лакше прилагодљив. Његова велика предност огледа се у могућности једноставне модификације састава алгинатних микровлакна додавањем различитих компоненти или типова ћелија, што омогућава примену за различите истраживачке и биомедицинске сврхе. Осим тога, модел се успоставља методом ручног истискивања и одржава у статичној култури, што додатно поједностављује његову примену и анализу. На тај начин је показан потенцијал овог система за развој различитих модела малигних обољења, укључујући остеосарком, глиом и карцином плућа. Посебан значај ове докторске дисертације је интеграција хемијско-инжењерских анализа процеса и биолошких метода карактеризације ћелија, што омогућава директно корелисање процесних параметара и параметара у култури са одговором ћелија. Овакав интегрисани приступ, који се ретко среће у литератури, омогућава дубље разумевање кључних процеса, као и бржу оптимизацију и проналажење најповољнијих услова за гајење малигних ћелија у 3Д окружењу, као и тестирање антитуморских лекова. Конкретно, у овој докторској дисертацији је математичким моделовањем преноса масе показано да су ефекти запажени на ћелијама последица утицаја лекова, а не ограниченог транспорта у 3Д култури. Добијени резултати су показали да развијени 3Д модел успешно репродукује једну од кључних карактеристика тумора *in vivo*, односно повећану резистенцију малигних ћелија на антитуморске лекове у поређењу са 2Д културама. Истовремено, поређење са другим 3Д моделима из литературе указало је на значај избора типа носача, начина организације ћелија и састава микроокружења на терапијски одговор, што доприноси бољем разумевању ограничења и предности различитих приступа у инжењерству тумора.

Развијени 3Д систем представља приступачан и прилагодљив модел који има потенцијал за примену у истраживању биологије тумора, испитивању резистенције и ефикасној евалуацији нових антитуморских лекова, уз могућност смањења потребе испитивања на животињским моделима.

4.3. Верификација научних доприноса

Јелена С. Петровић, мастер инжењер технологије, потврдила је резултате истраживања у својој докторској дисертацији објављивањем радова у међународним часописима и саопштењима на међународним и националним конференцијама. Из дисертације су проистекли следећи радови:

1. Рад у врхунском међународном часопису – M21

1. **Petrovic, J.**, Banicevic, I., Bojic, L., Milivojevic, M., Jankovic, R., Obradovic, B., Stojkovska, J. (2026). Evaluation of a simple 3D bioengineered model: A step closer to bridging the in vitro–in vivo gap in osteosarcoma research. *Annals of Biomedical Engineering*, 54, 2732–2747. (IF=5,2) (ISSN: 0090-6964) (<https://doi.org/10.1007/s10439-026-04223-5>)
2. Panczyszyn, E., Saverio, V., Monzani, R., Gagliardi, M., **Petrovic, J.**, Stojkovska, J., Collavin, L., Corazzari, M. (2024). FSP1 is a predictive biomarker of osteosarcoma cells' susceptibility to ferroptotic cell death and a potential therapeutic target. *Cell Death Discovery*, 10, 87. (IF=7,0) (ISSN: 2058-7716) (<https://doi.org/10.1038/s41420-024-01854-2>)

2. Рад у међународном часопису - M23

1. Radonjić M.*, **Petrović J.***, Milivojević, M., Stevanović, M., Stojkovska, J., Obradović, B. (2022). Chemical engineering methods in analyses of 3D cancer cell cultures: hydrodynamic and mass transport considerations. *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, 28(3), 211-223. (IF=1,2) (ISSN: 1451-9372) (<https://doi.org/10.2298/CICEQ210607033R>)

*оба аутора су дала подједнак допринос раду. Миа Радоњић, удато Милошевић, дала је изјаву у складу са чланом 34. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“ бр. 191/2016, 212/2019, 215/2020, 217/2020, 228/21, 230/21, 241/22 и 259/24), да наведени рад неће користити као услов за одбрану докторске дисертације.

5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204 од 22. јуна 2018. године), коришћењем програма *iThenticate* 14. јула 2026. године извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидата Јелене С. Петровић, под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова” На основу извештаја провере оригиналности утврђени проценат подударности износи 9%. Овај степен подударности претежно је последица општеприхваћених појмова, личних имена и назива, устаљених стручних термина и израза. Део подударности обухвата и наводе литературе у тексту. На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Јелене С. Петровић оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јелене С. Петровић, мастер инжењера технологије, под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова“ представља значајан и оригинални научни допринос у области Технолошког инжењерства и Хемијског инжењерства, што је потврђено радовима објављеним у часописима међународног значаја. Предмет и циљеви истраживања су јасно наведени и остварени.

Кандидаткиња је показала изузетну склоност и способност за бављење научно-истраживачким радом, као и самосталност у свим фазама израде ове дисертације. Имајући у виду обим, сложеност и научни допринос постигнутих резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да прихвати овај извештај и да га заједно са поднетом докторском дисертацијом Јелене С. Петровић, мастер инжењера технологије, под називом „Биомимични 3Д систем за гајење малигних ћелија и поуздано испитивање антитуморских лекова” изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, као и да након завршетка процедуре, позове кандидаткињу на усмену одбрану дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 11. август. 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Мелина Калагасидис Крушић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Рада Пјановић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Миодраг Драгој, виши научни сарадник
Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију