

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ -
БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На X редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 10.09.2021. године, на основу молбе ментора, др Сање Мијатовић, 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 **Тамаре Т. Крајновић**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: **„Ефекти изоксантохумола на третман солидног и метастатског меланома: директан утицај и интеракција са хемиотерапијом“**, 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. др Марија Марин, доцент, Биолошки факултет, Универзитет у Београду;
3. др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду.

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

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Тамаре Т. Крајновић** под насловом **„Ефекти изоксантохумола на третман солидног и метастатског меланома: директан утицај и интеракција са хемиотерапијом“** написана је на 112 страна и садржи 26 слика и 6 табела. Ненумерисани део на почетку докторске дисертације обухвата: насловну страну на српском и енглеском језику, страницу са подацима о ментору, комисији за

одбрану и датуму 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** (14 страна), **Циљеви истраживања** (1 страна), **Материјал и методе** (17 страна), **Резултати** (35 страна), **Дискусија** (13 страна), **Закључци** (1 страна) и **Литература** (23 стране).

Анализа докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације био је да се испита потенцијал пренилфлавоноида изоксантохумола (IXN) да редукује раст солидног и прогресију метастатског меланома хуманог и мишјег порекла *in vitro* и *in vivo*, уз додатно испитивање могућности комбиновања овог природног производа са комерцијалним цитостатицима који су део стандардних терапијских протокола. 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 у оквиру пројекта „Молекуларни механизми физиолошке и фармаколошке контроле инфламације и канцера“ (бр. 173013) финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Експерименти који су укључивали рад на животињама су одобрени од стране Етичког комитета Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ (решења бр.01-02/15 и бр. 07-10/15).

Резултати истраживања приказани у овој докторској дисертацији пружају сазнања о антитуморској активности IXN на модел-системима меланома *in vitro* и *in vivo*. Студија је обухватила испитивање утицаја наведеног природног једињења на вијабилитет палете ћелијских линија меланома. У циљу одређивања селективности агенса према малигном фенотипу, додатно је утврђиван ефекат IXN на вијабилитет нетрансформисаних ћелија. У оквиру *in vitro* студије, проучавани су узроци пада вијабилитета ћелија меланома (присуство различитих типова ћелијске смрти и инхибиција пролиферације), промене морфолошких карактеристика и диференцијација ћелија меланома као и молекуларна основа свих механизма антитуморског деловања агенса. Паралелно је вршена анализа утицаја IXN на покретљивост и инвазивност метастатске линије меланома и унутарћелијска основа запажених феномена. Последњи сегмент испитивања *in vitro* подразумевао је утврђивање типа интеракције између IXN и хемиотерапеутика хетерогених механизма деловања, чиме је симулирана ситуација у којој се уз конвенционално лечење конзумирају и препарати биљног порекла, и евалуиран је ефекат комбинованих третмана. Терапеутски ефекат IXN *in vivo*, примењеног самостално или у комбинацији са субтоксичном дозом паклитаксела (РСТ), испитиван је на сигненим мишјим моделима солидног и метастатског меланома. Детаљним изучавањем механизма деловања IXN у оквиру ове студије, показан је изванредан потенцијал тестираног природног производа у третману солидног и

метастатског меланома, који се заснива не само на директним цитостатским ефектима, већ и на индиректном утицају, кроз комбиновање са цитостатиком РСТ. Значај резултата ове дисертације важан је са аспекта проналажења нових терапеутских приступа у лечењу солидног и метастатског облика меланома, с обзиром на недовољну ефикасност постојећих терапеутских режима и стални раст инциденце и смртности од овог типа канцера коже.

Поглавље **УВОД** се састоји од шест потпоглавља. У првом потпоглављу су описани узроци настанка и опште карактеристике канцера, као и основни кораци сложеног процеса метастазирања. У другом потпоглављу било је речи о меланому и савременој терапији овог типа рака коже. Тема трећег потпоглавља била је употреба природних производа у терапији канцера, док су главне карактеристике флавоноида и пренилфлавоноида, полифенола који се по својој антитуморској активности издвајају из широког спектра биљних лекова, описане у четвртном и петом потпоглављу. У последњем потпоглављу фокус је стављен на пренилфлавоноид изоксантохумол, његов метаболизам и завидан антитуморски потенцијал који је до сада описан у литератури.

У оквиру поглавља **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** кандидаткиња наводи да недостатак података о утицају IXN на малигни меланом намеће потребу за додатним истраживањем његовог потенцијала и механизма дејства, као и садејства са конвенционалном терапијом у различитим фазама и модалитетима ове болести *in vitro* и *in vivo*, те су постављени следећи циљеви:

1. да се утврди антитуморски потенцијал IXN на ћелијским линијама примарног (B16) и метастатског (B16-F10) меланома мишјег порекла и високо инвазивног меланома хуманог порекла (A-375) *in vitro*;
2. да се дефинишу механизми директног деловања IXN на ћелије меланома различите инвазивности;
3. да се дефинише утицај IXN на метастатски потенцијал ћелија меланома;
4. да се испита интеракција IXN са конвенционалним хемиотерапеутицима на ћелијским линијама меланома различите инвазивности *in vitro*;
5. да се испита терапеутски потенцијал IXN и потенцијалне интеракције са конвенционалним цитостатиком паклитакселом на сингеном моделу солидног меланома *in vivo*;
6. да се испита терапеутски потенцијал IXN и потенцијалне интеракције са конвенционалним цитостатиком паклитакселом на сингеном моделу метастатског меланома *in vivo*.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** је написано систематично, детаљно и јасно. На почетку су побројани сви коришћени реагенси и раствори. Затим су наведене ћелијске линије коришћене у студији и услови њихове култивације, уз опис метода за изолацију примарних ћелија, а потом и коришћене експерименталне животиње. Детаљно су описане методе трипсинизације, одређивања броја ћелија и тестови за процену њиховог вијабилитета. Потом су наведени флуоресцентни обележивачи који су употребљени у сврху дефинисања могућих узрока пада вијабилитета ћелија методом проточне цитофлуориметрије. Објашњен је начин одређивања маркера

диференцијације ћелија меланома анализом активности ензима тирозиназе и количине пигмента меланина. Затим је описана имуноблот метода за анализу нивоа експресије протеина, којом се такође вршила анализа експресије маркера нискодиферентованог фенотипа. Уследио је приказ метода за одређивање и квантификовање пролиферативности, адхезивности, миграторности и инвазивности метастатских ћелија, као што су клоногени есеј, тест зарастања рана, трансмиграциони есеј као и тестови адхезије и инвазије уз употребу компонената ванћелијског матрикса. Описана је и изоболограм анализа којом је утврђен тип интеракције IXN са конвенционалним цитостатикима. У склопу *in vivo* студије, приказана је метода индукције солидног и метастатског меланома у C57BL/6 мишевима, затим је дат детаљан опис третмана мишева IXN, паклитакселом и комбинацијом ова два агенса, а потом представљена семиквантитативна метода за анализу параметара токсичности примењених третмана из урина животиња као и *in vivo* студија акутне токсичности. Такође, елабориране су хистолошке методе за анализу плућа изолованих из жртвованих животиња, укључујући хистохемију (бојење хематоксилином и еозином), имунохистохемију и имунофлуоресценцу. 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 3 целине, од којих је прва целина подељена у 4, друга у 2, а трећа у 5 потпоглавља. Свако потпоглавље, као и делови истог, садрже опис конкретног предмета истраживања уз навођење примењених метода, опис добијених резултата експеримената као и изведене закључке. Сви делови поглавља Резултати су јасно логички повезани и читаоцу је лако да прати ток истраживања. У оквиру прве целине поглавља Резултати, описан је директан утицај IXN на вијабилитет и присуство смрти ћелија примарног и метастатског меланома *in vitro*. У првом потпоглављу, кандидаткиња представља резултате експеримената који се тичу утицаја пренилфлавоноида IXN, његовог деривата ксантохумола (XN) и метаболита 8-пренилнарингенина (8-PN) на вијабилитет три ћелијске линије меланома различитог порекла, карактеристика и степена инвазивности. Показано је да сва три тестирана пренилфлавоноида инхибирају раст ћелија меланома. У другом потпоглављу, приказан је утицај IXN на вијабилитет примарне културе макрофага изолованих из миша. Добијени резултати су показали да ово природно једињење не испољава инхибиторни ефекат на вијабилитет примарних ћелија *in vitro*, те је, у складу са претходним резултатом, изведен закључак да IXN поседује изражену селективност за малигни фенотип. Следећа два потпоглавља и њихове подцелине, приказују резултате који се односе на присуство различитих типова програмиране ћелијске смрти као одговор ћелија примарног меланома (B16 и A-375) и метастатског меланома (B16-F10) на третман IXN, укључујући утицај експерименталног агенса на индукцију апоптозе, активацију каспаза и индукцију аутофагије. Уочено је да, у култури ћелија примарног меланома, испитивани агенс индукује апоптозу независну од активације каспаза, док аутофагија има цитопротективну улогу. Са друге стране, у култури ћелија метастатског меланома, тестирана супстанца индукује снажну аутофагију здружену са апоптозом посредованом каспазама, потврђујући да разлика у степену инвазивности

малигне ћелије корелира са различитим механизмима у одговору на истоветан третман. Друга целина поглавља Резултати се односи на дефинисање механизма деловања IXN на ћелије примарног и метастатског меланома *in vitro*. У првом потпоглављу ове целине, које је подељено на 4 подцелине, приказан је утицај испитиваног агенса на пролиферативни потенцијал и индукцију фенотипских промена ћелија примарног меланома. Резултат наведен у првој подцелини потврђује да је за редукцију броја В16 и А-375 ћелија под третманом IXN одговорна снажна инхибиција ћелијске пролиферације индукована поменутом супстанцом, као и да IXN промовише перманентне промене на унутраћелијском нивоу, доводећи до трајне трансформације фенотипа ћелијских линија примарног меланома. Друга подцелина је посвећена резултатима који описују диференцијацију В16 и А-375 ћелија након третмана тестираним пренилфлавоноидом. Добијени резултати су показали да IXN индукује атипичну диференцијацију В16 ка меланоцитима која није праћена комплетном синтезом пигмента меланина, док је морфолошка трансформација А-375 ћелија праћена депривацијом „стем“ маркера након третмана експерименталним агенсом, што указује на губитак нискодиферентованог фенотипа и плурипотентних особина ових ћелија. Наредна подцелина илуструје резултате који се односе на утицај IXN на продукцију реактивних врста кисеоника и азота, помоћу којих је установљено да тестирани дериват хмеља поседује потенцијал „сакупљача“ слободних радикала који може допринети његовом антитуморском дејству на В16 и А-375 ћелијама. У последњој подцелини овог потпоглавља анализирана је експресија протеина сигналних путева укључених у регулацију ћелијске смрти, пролиферације и диференцијације малигне ћелије. Добијени резултати су на молекуларном нивоу потврдили догађаје који се налазе у позадини претходно запажених феномена у културама В16 и А-375 ћелија. Друго потпоглавље друге целине, са своје 3 подцелине, посвећено је резултатима који описују утицај IXN на пролиферативни капацитет, покретљивост, адхезивност и инвазивност метастатске линије меланома, В16-F10. Ови резултати показују да остварени снажни цитостатски ефекат експерименталног агенса корелира са његовом способношћу да драстично смањи клоногени капацитет и без сумње редукује метастатски потенцијал В16-F10 ћелија, инхибирајући њихову адхезивност, миграторност и инвазивност, што је додатно потврђено на молекуларном нивоу, негативном регулацијом експресије протеина интегринског сигналног пута релевантног за процес метастазирања од стране IXN. Фокус последње, треће целине поглавља Резултати, био је индиректан утицај IXN односно интеракције овог природног производа са хемиотерапијом *in vitro* и *in vivo*. У првом потпоглављу ове целине приказани су резултати утицаја IXN на ефикасност три комерцијална хемиотерапеутика. Резултати комбиноване примене IXN и указали су да тестирани пренилфлавоноид поседује изванредан потенцијал да неселективно повећа осетљивост све три ћелијске линије меланома на конвенционалну терапију паклитакселом, али не и цисплатином и доксорубицином *in vitro*. Последња четири потпоглавља описују резултате који се односе на терапеутски ефекат IXN, примењеног самостално или у комбинацији са субтоксичном дозом РСТ, на сингеним мишјим моделима солидног и метастатског меланома *in vivo*, као и на појаву опште токсичности код третираних животиња. Овим резултатима је, пре свега, потврђена способност IXN да самостално и

у комбинацији са РСТ инхибира раст солидног и супримира формирање плућних метастаза меланома код третираних животиња. Наведени резултати су потврђени хистолошком анализом плућног ткива жртвованих животиња, а додатно је утврђено да ово природно једињење утиче на фенотип метастатских B16-F10 ћелија *in vivo*, доводећи до њихове диференцијације у смеру мање инвазивне форме. Такође је показано да је у метастатском моделу меланома *in vivo*, за разлику од солидног модела, самостална терапија IXN делотворнија од котретмана IXN и РСТ примењених паралелно, али да другачији временски режим давања ова два експериментална агенса у метастатском моделу меланома повећава ефикасност комбиноване терапије која по супресији болести тада превазилази ефекат самостално апликованог IXN. На основу студије акутне токсичности и биохемијских параметара урина третираних животиња, закључено је да је IXN безбедан и нетоксичан за експерименталне животиње.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** добијени резултати ове студије су на критички начин анализирани и тумачени у контексту досадашњих података из литературе који су у вези са предметом истраживања ове дисертације. На почетку се кандидаткиња осврнула на литературне податке о инциденти и терапији меланома, а затим су елабориране природне супстанце пореклом из биљака као потенцијални антитуморски агенси, са фокусом на пренилфлавоноиде, попут XN, IXN и 8-PN. Након кратког прегледа циљева истраживања, изнесени су и дискутовани остварени резултати ове докторске дисертације. Прво је истакнут утицај пренилфлавоноида, пре свега IXN, на вијабилитет ћелија меланома, као и примарних ћелија, те је наглашена висока селективност испитиваног агенса према малигном фенотипу. Потом следи анализа добијених резултата о цитоцидној основи антитуморске активности IXN на ћелијама изолованим из примарног меланома, а затим и на ћелијама метастатског меланома као и њихово међусобно поређење. У тексту су дискутовани могући узроци уочених разлика у одговору два модел-система меланома *in vitro* на третман IXN, упућујући на чињеницу да је реч о агенсу чији је механизам деловања условљен специфичношћу ћелијске линије. У наставку је разматран цитостатски ефекат овог пренилфлавоноида на ћелије меланома. Стављен је акценат на његов завидан потенцијал да изазове диференцијацију мишјих и хуманих ћелија меланома изолованих из солидних тумора али и да делује као „сакупљач“ слободних радикала, што свакако доприноси његовом антитуморском дејству. У наставку је разматран утицај IXN на пролиферативност, клоногени потенцијал, покретљивост и инвазивност високо метастатског клона мишјег меланома, уз детаљну елаборацију могућих молекуларних мета. Посебно се полемисало о интеракцијама ове природне супстанце са конвенционалним хемиотерапеутицима, са акцентом на неселективан и позитиван синергистички ефекат остварен између IXN и РСТ на свим тестираним ћелијским линијама меланома *in vitro*. У завршном делу разматран је терапеутски ефекат IXN, примењеног самостално или у котретману са РСТ, на раст солидног меланома и развој плућних метастаза *in vivo*, као и општа токсичност овог агенса у поменутих моделима. Посебна пажња посвећена је дискусији резултата који указују да различите форме, солидна и метастатска, истог типа канцера – меланома испољавају другачији одговор на исту терапију, те тиме захтевају различит терапеутски приступ и редизајнирање постојећих терапијских

протокола. Наиме, на основу добијених резултата се претпоставља да је разлика у карактеристикама и понашању метастатских ћелија меланома у односу на примарне клонове одговорна за различит одговор на исту терапију. Стога су детаљно продискутовани резултати добијени *in vivo*, који су учврстили уверење да је утицај IXN на фенотип малигне ћелије у узнапредовалом ступњу болести од есенцијалног значаја за сва описана антитуморкса својства тестираног природног деривата. Сумарно, наглашено је да добијени резултати упућују на значај различитог дизајна у лечењу солидних и метастатских тумора и подржавају концепт неагресивног приступа у терапији канцера који почива на диференцијацији пре него индукцију смрти малигнућ ћелија. На самом крају, поглавље се завршава критичким освртом на предности које би примена IXN у лечењу меланома пружила у односу на актуелне терапијске протоколе, посебно у контексту конверзије малигног фенотипа у мање инвазивну форму, чиме би учинак конвенционалног третмана био значајно оснажен, а негативне последице истог минимализоване.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** су систематично сумирани најважнији закључци изведени у складу са предметом докторске дисертације и према претходно постављеним циљевима, а формиран на основу добијених резултата и конкретне дискусије. Утврђено је да IXN супримира раст ћелијских линија меланома *in vitro*, али и да показује изражену селективност за малигни фенотип. Експериментални терапеутик индукује апоптозу независну од активације каспаза у културама В16 и А-375 ћелија, док је аутофагија цитопротективног карактера. IXN инхибира пролиферацију и остварује перманентан ефекат доводећи до атипичне диференцијације В16 ћелија ка меланоцитима и редукције „стем“ фенотипа А-375 ћелија. У В16-Ф10 метастатском клону, IXN покреће комплексну интеракцију програмираних ћелијских смрти типа I и II, уз снажну инхибицију пролиферације праћену губитком клоногеног потенцијала и израженом редукцијом метастатских особина наведених ћелија. Поред непосредног туморицидног утицаја, утврђен је и синергистички ефекат IXN и РСТ *in vitro* на свим испитиваним ћелијским линијама, који је такође потврђен *in vivo*, на сингеним мишјим моделима солидног и метастатског меланома. Проблем мање ефикасности комбиноване терапије IXN и РСТ у односу на самостално примењен IXN у метастатском моделу меланома *in vivo*, за разлику од солидног модела, превазилази се измењеним временским режимом апликације два агенса, а објашњава се способношћу IXN да конвертује В16-Ф10 ћелије у мање инвазивни фенотип, чинећи их осетљивим на деловање субтоксичне дозе РСТ.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 339 библиографских јединица. Литературни извори су актуелни и релевантни по избору и по броју. Наведени су у тексту докторске дисертације на правилан начин и на одговарајућим местима.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Krajnović T**, Kaluđerović GN, Wessjohann LA, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. **M21**
Versatile antitumor potential of isoxanthohumol: Enhancement of paclitaxel activity *in vivo*. *Pharmacol Res.* 2016; 105:62–73. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.011>
Линк ка публикацији:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816000189?via%3Dihub>
2. **Krajnović T**, Drača D, Kaluđerović GN, Dunderović D, Mirkov I, Wessjohann LA, **M21a**
Maksimović-Ivanić D, Mijatović S. The hop-derived prenylflavonoid isoxanthohumol inhibits the formation of lung metastasis in B16-F10 murine melanoma model. *Food Chem Toxicol.* 2019; 129: 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.046>
Линк ка публикацији:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691519302455?via%3Dihub>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Krajnović T**, Kaluđerović GN, Maksimović-Ivanić D, Mijatović S, Wessjohann LA. **M34**
Antimelanoma effects of isoxanthohumol. 6th EFIS-EJI South Eastern European Immunology School (SEEIS2014). September 26-29, 2014; Timisoara, Romania. Book of Abstracts p20.
2. **Krajnović T**, Maksimović-Ivanić D, Kaluđerović GN, Wessjohann LA, Mijatović S. **M34**
Antimelanoma and chemosensitizing properties of hop plant derived compound isoxanthohumol. 3rd Belgrade EFIS Symposium on Immunoregulation. May 24-27, 2015; Arandjelovac, Serbia. Book of Abstracts p82.
3. **Krajnović T**, Kaluđerović GN, Wessjohann LA, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. **M34**
Antitumor potential of isoxanthohumol: sensitization to paclitaxel *in vivo*. 3rd Congress REDOX MEDICINE (SSMFRP-2015). September 25-26, 2015; Belgrade, Serbia. Book of Abstracts p91.
4. Mijatović S, **Krajnović T**, Kaluđerović GN, Maksimović-Ivanić D. **M34**
Interplay between naturally occurring compounds and chemotherapy at intracellular level. 13th Congress of Nutrition (CONU2016). October 26-28, 2016; Belgrade, Serbia. Book of Abstracts p84-85.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Krajnović T**, Kaluđerović GN, Wessjohann LA, Maksimović-Ivanić D, Mijatović S. **M64**
Interakcija prenilflavonoida i paklitaksela na modelu melanoma *in vitro* i *in vivo*. VII Naučni sastanak Društva imunologa Srbije. April 27-28, 2016; Beograd, Srbija. Knjiga sažetaka str.45.

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње **Тамаре Т. Крајновић (Б3024/2013)** послата је на софтверску проверу оригиналности дана 27.08.2021. године. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 28.08.2021. 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, библиографских података о коришћеној литератури, општих појмова, кратких фраза и сегмената у реченицама типичним за конкретну област без могућности да се радикално преформулишу попут неопходних објашњења у легендама прилога, скраћеница, пуних назива молекула и ћелија, описа експерименталних процедура у поглављу Материјал и методе које се користе у области, а захтевају детаљан и прецизан опис, како у сврху пуног разумевања тако и могућности репродукције од стране других истраживача, 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 **Тамаре Т. Крајновић**, под насловом **“Ефекти изоксантохумола на третман солидног и метастатског меланома: директан утицај и интеракција са хемиотерапијом”**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње **Тамаре Т. Крајновић**, под насловом **“Ефекти изоксантохумола на третман солидног и метастатског меланома: директан утицај и интеракција са хемиотерапијом”**, представља оригиналан научни рад у области биологије канцера. Резултати ове студије допринели су разумевању механизма деловања IXN и пружили увид у ћелијску и молекуларну основу његовог директног антитуморског дејства као и утицаја на процес метастазирања ћелија меланома. Посебан значај овој докторској дисертацији даје сегмент истраживања, и спрам тога добијени резултати, о интеракцији поменуте природне супстанце са конвенционалним хемиотерапеутиком паклитакселом, који су доказали изванредан потенцијал IXN да сензитизује ћелије меланома на поменути цитостатик *in vivo*, са посебним акцентом на разлике солидног и метастатског модела у одговору на истоветне режиме давања експерименталног и конвенционалног агенса. Резултати о значају концептуалне промене у динамици апликације терапеутика, исходовали су сазнањима од изузетног фундаменталног, али и практичног значаја, указујући да логичком манипулацијом, без промена у дози већ само у временским оквирима, одговор на терапију може драстично да се увећа. Последње поменуто се преваходно односи на хипотезу неагресивног приступа у терапији узнатредовалих форми тумора који почива на диференцијацији малигнућ ћелија, а не на индукцији њихове смрти и уклапања овог концепта у актуелне приступе у лечењу, где конверзијом малигног

фенотипа у мање инванзивну форму, учинак конвенционалног третмана бива вишеструко оснажен. Резултати истраживања ове дисертације су објављени у међународним часописима M21 и M21a категорије, у оквиру два оригинална научна рада у којима је Тамара Т. Крајновић први аутор.

На основу претходно изложеног, Комисија сматра да су постављени циљеви истраживања ове докторске дисертације у потпуности испуњени као и да добијени резултати имају изузетан значај у области биологије тумора и експерименталне онкологије. Имајући у виду научну оправданост и актуелност у међународним оквирима, 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 **Тамари Т. Крајновић** јавну одбрану докторске дисертације под називом **“Ефекти изоксантохумола на третман солидног и метастатског меланома: директан утицај и интеракција са хемиотерапијом”**.

У Београду, 13.09.2021. године

КОМИСИЈА:

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

др Марија Марин, доцент
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник
Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију