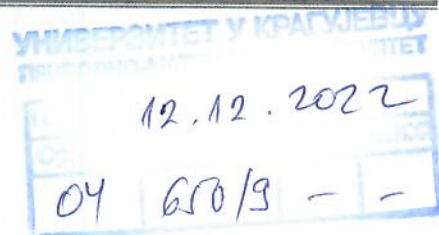




Природно-математички факултет
Наставно-научно веће



ДОПИС

са седнице Већа Катедре Института за биологију и екологију
одржане 07. 12. 2022. године

Веће катедре Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу на седници одржаној 07. 12. 2022. године разматрало је Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Данијеле Никодијевић. Веће Катедре није дефинисало никакве примедбе и сагласно је да се процедура прихватања извештаја настави.

У Крагујевцу,
07. 12. 2022. године

Управник Института за биологију и екологију

Проф. др Милан Станковић

ПРИЈЕМАК	12.12.2022
ОЦЕНА	04
БРОЈ	620/10
СТАТУС	-
РЕЗУЛТАТ	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ
ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-
МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Данијеле Д. Никодијевић

Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, на предлог Наставно-научног већа Природно-математичког факултета (Одлука број 500/IX-1 од 12.10.2022. године), на седници одржаној 16.11.2022. године, донело је одлуку број IV-01-865/10 о именовану председника и чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”, кандидата **Данијеле Никодијевић**, мастер биолога (ментор дисертације је доц. др Милена Милутиновић (Одлука број IV-01-388/5 од 16.05.2019.)), у следећем саставу:

1. **Др Милош Матић**, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, **председник Комисије**;
2. **др Ана Подолски-Ренић**, виши научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Институт од националног значаја за Републику Србију, научна област: Биологија, **члан**;
3. **Др Данијела Цветковић**, научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија, **члан**.

Кандидат **Данијела Д. Никодијевић**, мастер биолог, је у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, доставила рукопис докторске дисертације под насловом „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”. На основу приложене документације и рукописа, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Опис докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације приказана су испитивања антитуморског дејства отрова пчеле (*Apis mellifera* L.) и доминантно присутне активне супстанце у отрову - мелитина, као и отрова змије (*Vipera ammodytes* L.) и активне супстанце присутне у овом отрову - L-аминокиселинске оксидазе на ћелијским линијама карцинома дебелог црева (HCT-116, SW-480 и HT-29). Антитуморска својства одабраних третмана испитивана су кроз праћење молекуларних механизма цитотоксичности, апоптозе, као и метаболизма третмана у ћелијама карцинома дебелог црева. Добијени резултати су од великог значаја за област истраживања и доприносе бољем разумевању процеса апоптозе и биотрансформације, с обзиром да поремећаји у њиховој регулацији представљају молекуларно-биолошку основу за настанак и прогресију малигних болести, али такође могу бити искоришћени и за креирање нових хемопревентивних и/или хемотерапеутских супстанци из природних извора.

Рукопис докторске дисертације обухвата више целина: Апстракт, Увод, Циљ, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке, Литературу, Прилог и Биографију кандидата са библиографијом.

Апстракт је сажетак докторске дисертације који на почетку приложене дисертације указује на главни циљ истраживања, коришћени модел систем, најбитније резултате, значај добијених резултата, као и могућност и перспективу будућих истраживања у овој области. Написан је на српском и енглеском језику уз додатак кључних речи које истичу главне појмове.

У оквиру **Увода**, приказани су најпре литературни подаци о учесталости, етиологији, и молекуларним основама настанка карцинома дебелог црева, као и видовима лечења ове болести. Детаљно су описане ћелијске линије пореклом из карцинома дебелог црева, коришћене као модел систем у *in vitro* истраживањима у овој дисертацији. Увод дефинише опште одлике апоптотског сигналног пута, као и значај индукције апоптозе као једне од главних стратегија антитуморске терапије. Посебно су истакнути молекуларни и биохемијски маркери укључени у процес апоптозе који су касније праћени на генском и протеинском нивоу, као и механизми њихове регулације. Посебно поглавље увода заузима опис процеса биотрансформације ксенобиотика кроз фазе, који заправо представља вид метаболизма антитуморског лека који улази у ћелије, са нагласком на спрегу ових сигналних молекула са развојем резистенције. У уводу је јасно дефинисана проблематика развоја резистенције у туморским ћелијама и објашњени су молекули који представљају потенцијалну терапијску мету у циљу смањења могућности за развој резистенције или њеног потпуног превазилажења. Такође, за боље разумевање механизма дејства антитуморског лека, описана је и улога редокс равнотеже, као система који регулише многе физиолошке процесе у ћелији. Објашњене су опште одлике реактивних врста кисеоника и глутатиона, као параметара редокс статуса који су у директној или индиректној веза са апоптотским сигналним путем и биотрансформацијом. Последње поглавље Увода говори о коришћеним третманима, који припадају групи биотоксина, отрову пчеле и отрову змије, њиховом саставу и одабраним једињењима пореклом из ових отрова - мелитину и L-аминокиселинској оксидази. Бољем разумевању самог настанка и

улоге отрова у природи доприноси и кратки опис врста које их продукују и упознавање са грађом отровних апарата (пчела - *Apis mellifera*; змија - *Vipera ammodytes*). Затим су наведени и досадашњи литературни извори који говоре о истраживањима везаним за отрове ових али и других врста животиња, као и чистих супстанце које воде порекло из отрова пчеле и змије. Јасно је дат преглед литературе о биолошким активностима испитиваних отрова и досадашња примена у лечењу различитих болести, али је указано и на недостатке у литературним налазима и потребу за даљим и детаљнијим испитивањима. Увод је написан на основу задовољавајућег броја литературних навода и садржи довољан број адекватних слика које олакшавају разумевање текста.

На Увод се наставља поглавље које истиче главни Циљ истраживања дисертације. Истакнути су општи циљеви, који обухватају: Испитивање антитуморског потенцијала, односно цитотоксичности отрова пчеле (*Apis mellifera*) и отрова змије (*Vipera ammodytes*), као и чистих једињења које су саставни део ових отрова (мелитин из пчелињег и L-аминокиселинска оксидаза из змијског отрова), на ћелијским линијама карцинома дебелог црева (HCT-116, SW-480 и HT-29); Испитивање проапоптотске активности третмана и дефинисање молекуларних механизма апоптозе у ћелијским линијама карцинома дебелог црева; Испитивање процеса биотрансформације третмана у ћелијама карцинома дебелог црева. Поред општих, дефинисани су и специфични циљеви за сваки испитивани молекуларни механизам посебно.

Поглавље **Материјал и методе истраживања** садржи основне податке узорковања и прибављања одговарајућих третмана, складиштење, растварање и припрему за лабораторијска истраживања, као и детаљно објашњене ћелијско-молекуларне анализе спроведене током експерименталног дела истраживања. За израду докторске дисертације коришћене су савремене методе молекуларне биологије, где су одговарајући биомолекули праћени на транскрипционом и протеинском нивоу методама PCR у реалном времену, имуноцитохемијом, као и бројним колориметријским методама за одређивање концентрације циљаних параметара или активности одговарајућих ензима. Све коришћене методе у оквиру истраживања описане су детаљно, од припреме преко извођења експеримента, поткрепљеним референцама, до обраде резултата. У делу овог поглавља који описује статистичку обраду резултата, наведени су коришћени програми и главни критеријуми за приказивање резултата.

Добијени **Резултати** приказани су у оквиру истоименог поглавља. Резултати су приказани графички или табеларно у зависности од методе. Поједине методе, попут имуноцитохемије и методе за одређивање типа ћелијске смрти приказани су, поред табеларног приказа, и микрографијама добијеним на флуоресцентном микроскопу. Добијени резултати показују да отров пчеле, мелитин, отров змије и L-аминокиселинска оксидаза значајно смањују вијабилност ћелија карцинома дебелог црева (HCT-116, SW-480 и HT-29), и показују селективност обзиром на слабију цитотоксичност на здравим кератиноцитима (HaCaT ћелије). Проапоптотску активност су изазвали отров пчеле, мелитин, и L-аминокиселинска оксидаза, док је укупан отров змије индуковао висок ниво некрозе. Проапоптотско дејство испитиваних супстанци је даље потврђено њиховим дејством на промене одговарајућих биомаркера апоптозе, који указују на покретање спољашњег и/или унутрашњег апоптотског пута у зависности од ћелијске линије. L-аминокиселинска оксидаза показује прооксидациону активност и доводи до редокс зависне модулације процеса апоптозе на свим испитиваним ћелијским линијама, док под утицајем отрова пчеле и мелитина не долази до промене испитиваних параметара редокс

статуса. Испитивани третмани показују значајне ефекте на експресију гена прве и друге фазе процеса биотрансформације, као и на експресију ABC транспортера на транскрипционом и протеинском нивоу. Отров пчеле и мелитин доводе до инхибиције метаболичких гена, као и П-гликопротеина у испитиваним линијама, што даје могућност за даља испитивања у смеру комбинованих третмана са одговарајућим цитостатиком са циљем смањења резистенције. L-аминокиселинска оксидаза изазива повећање експресије метаболичких гена, што указује на могућ метаболизам путем ових ензима у туморским ћелијама. Међутим, присутна је значајна инхибиција протеинске експресије П-гликопротеина, што овом третману даје могућност даљег испитивања као блокатора експресије и/или активности овог мембранског транспортера који се највише доводи у везу са развојем резистенције у туморским ћелијама.

У поглављу **Дискусија** истакнути су оригинални резултати истраживања, њихов значај, као и поређење са досадашњим доступним литературним подацима и актуелним сазнањима из ове области. Објашњења ефеката третмана на испитиване молекуларне процесе су јасна и поткрепљена литературним наводима.

У **Закључку** су наглашени најбитнији резултати истраживања, истакнут је њихов значај и могућност примене добијених резултата. У закључцима су истакнуте и главне разлике у осетљивости ћелијских линија пореклом из истог органа, као и разлике у дејству чистих супстанци у односу на укупне отрове.

Литература садржи све цитиране литературне наводе у тексту докторске дисертације. Наводи су поређани по азбучном редоследу и технички уредно сређени.

Поглавље **Прилози** садржи податке и детаљније информације везане за резултате вијабилности третираних ћелија, детаље о статистичким подацима и добијеној корелацији приказаној у резултатима, као и додатне слике гелова који приказују састав испитиваних отрова.

Поред наведених обавезних поглавља докторске дисертације, рукопис садржи још и идентификациону страницу са основним подацима везаним за дисертацију, као и приложен списак коришћених скраћеница и сепарате радова објављених из дисертације. На крају дисертације налазе се изјаве кандидата о оригиналности, истовестности штампане и електронске верзије, као и изјава о искоришћавању дисертације, потписане од стране кандидата.

2. **Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата **Данијеле Д. Никодијевић** под насловом: „**Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева**” је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Предмет истраживања докторске дисертације јесте испитивање антитуморског дејства отрова пчеле, мелитина, отрова змије и L-аминокиселинске оксидазе на ћелијским линијама карцинома дебелог црева. С обзиром на све већу учесталост карцинома дебелог црева, као и бројне нуспојаве хемиотерапеутика који су тренутно у употреби, све више се прибегава испитивању супстанци природног порекла у циљу развоја нових антитуморских лекова. Највише испитиване у тој области су биљке, међутим отрови различитих врста животиња могу бити вредан извор активних супстанци са потенцијално добрим анти-туморским својствима. Истраживања животињских

продуката, у овом случају отрова, су у односу на друге природне изворе активних супстанци тек у зачетку. Проапоптотски ефекат цитостатика је најповољнији вид његовог цитотоксичног дејства у преклиничкој и клиничкој пракси, те је испитивање нових супстанци са циљем проналаска најадекватнијег агенса од велике важности. Томе у прилог иду и добијени резултати о селективности деловања третмана, односно слабије цитотоксично дејство третмана на здравим хуманим ћелијама. Посебно су актуелна испитивања процеса апоптозе и биотрансформације (метаболизма) због њихове спреге са развојем резистенције туморских ћелија, као једног од највећих проблема у терапији ове болести. Добијени резултати су од великог значаја за област истраживања, обзиром да су у оквиру ње први пут испитивани молекуларни механизми цитотоксичног дејства и метаболизам отрова и у њима присутних биоактивних супстанци на молекуларном нивоу у ћелијама карцинома дебелог црева, а самим тим и сагледавање ових третмана као потенцијалних модулятора и/или блокатора молекула одговорних за развој резистенције. Резултати дисертације указују на потенцијалну могућност искоришћавања третмана за креирање нових хемопреентивних и/или хемотерапеутских супстанци из природних извора.

На основу увида у резултате приказане у оквиру докторске дисертације кандидата **Данијеле Д. Никодијевић**, Комисија је закључила да ова докторска дисертација представља значајан научни допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

С обзиром на доступне литературне податке из области предложене докторске дисертације, као и претходно постављене циљеве, предмет истраживања и добијене резултате, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом: „**Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева**” резултат оригиналног научног рада кандидата **Данијеле Д. Никодијевић**, што потврђује и позитиван извештај ментора о провери оригиналности докторске дисертације који је поднет на основу Извештаја о провери на плагијаризам број IV-01-883/4 од 25.11.2022. године који је Природно-математичком факултету доставио Универзитет у Крагујевцу. Оригиналност докторске дисертације потврђују и публиковани радови у међународним часописима са SCI листе и саопштења на међународним и националним скуповима.

4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат **Данијела Д. Никодијевић**, бави се научно-истраживачким радом из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. У фокусу њеног истраживачког рада су животињски отрови као извор биоактивних супстанци са потенцијалним антитуморских дејством. Као резултат њеног дугогодишњег научног рада, проистекле су многе публикације од којих је 10 научних радова публиковано у међународним часописима (SCI листа): 5 радова у категорији M21, 2 рада у M22 и 3 у M23 категорији. У националним часописима публиковала је 4 рада (Категорије M24, M51 и M52), 11 саопштења штампаних у изводу на међународним скуповима (M34) и 5 саопштења на домаћим научним скуповима штампаних у изводу (M64), што укупно чини

30 библиографских јединица.

Библиографски подаци кандидата Данијеле Д. Никодијевић

1. Радови у категорији M21

- 1.1. **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Cvetković DM, Ćupurdija MĐ, Jovanović MM, Mrkić IV, Jankulović-Gavrović MĐ, Marković SD. Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cell lines. *Toxin Reviews*. 2019; 40(4): 1272-1279.
ISSN: 1556-9543. IF₂₀₁₈: 3.84
DOI: 10.1080/15569543.2019.1680564
- 1.2. Milutinović MG, Maksimović VM, Cvetković DC, **Nikodijević DD**, Stanković MS, Pešić MS, Marković SD. Potential of *Teucrium chamaedrys* L. to modulate apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 240(2019): 1-10.
ISSN: 0378-8741. IF₂₀₁₉: 3.690
DOI: 10.1016/j.jep.2019.111951
- 1.3. Milutinović M, Ćurović D, **Nikodijević D**, Vukajlović F, Predojević D, Marković S, Pešić S. The silk of *Plodia interpunctella* as a potential biomaterial and its cytotoxic effect on cancer cells. *Animal Biotechnology*. 2020; 31(3):195-202.
ISSN: 1049-5398. IF₂₀₁₀: 2.282
DOI: 10.1080/10495398.2019.1575848
- 1.4. **Nikodijević D**, Jovankić J, Cvetković D, Anđelković M, Nikezić A, Milutinović M. L-amino acid oxidase from snake venom: Biotransformation and induction of apoptosis in human colon cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 910(2):174466.
ISSN: 0014-2999. IF₂₀₂₁: 5.195
DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174466
- 1.5. Marković KG, Grujović MŽ, Koraćević MG, **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Samedo-Lemsaddek T * Djilas MD. Colicins and microcins produced by Enterobacteriaceae: characterization, mode of action, and putative applications. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19: 11825.
ISSN: 1660-4601. IF₂₀₂₁: 4.614
DOI: 10.3390/ijerph191811825

2. Радови у категорији M22

- 2.1. Grujović MŽ, Mladenović KG, **Nikodijević DD**, Ćomić LjR. Autochthonous lactic acid bacteria-presentation of potential probiotics application. *Biotechnology Letters*. 2019: 1-13.
ISSN: 0141-5492. IF₂₀₁₈: 2.154
DOI: 10.1007/s10529-019-02729-8

2.2. Milutinović MG, Milivojević NN, Đorđević NM, **Nikodijević DD**, Radisavljević SR, Deković Kesić AS, Marković SD. Gold(III) complexes with phenanthroline-derivates ligands induce apoptosis in human colorectal and breast cancer cell lines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022; 111(12): 3215-3223. M22
ISSN: 0022-3549. IF₂₀₂₁: 3.784
DOI: 10.1016/j.xphs.2022.09.021.

3. Радови у категорији M23

3.1. Cvetković D, Jovankić J, Milutinović M, **Nikodijević D**, Grbović F, Ćirić A, Topuzović M, Marković S. The anti-invasive activity of *Robinia pseudoacacia* L. and *Amorpha fruticosa* L. on breast cancer MDA-MB-231 cell line. *Biologia*. 2019; 74(5): 1-14.
ISSN: 0006-3088 IF₂₀₁₉: 0.811
DOI: 10.2478/s11756-019-00257-4

3.2. Mladenović KG, Grujović MŽ, **Nikodijević DD**, Čomić LjR. The hydrophobicity of enterobacteria and their co-aggregation with *Enterococcus faecalis* isolated from Serbian cheese. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2020. 39(4): 227-233.
ISSN: 2186-3342. IF₂₀₁₈: 2.488
DOI: 10.12938/bmfh.2020-004

3.3. Jovankić JV, Cvetković DM, Milutinović MG, **Nikodijević DD**, Nikezić AG, Grbović FJ, Vuković NL, Vukić MD, Jakovljević DV, Marković SD. The impact of medicinal plant *Ocimum minimum* L. on fatty acid synthesis process in breast cancer cells. *Biologia*. 2021; 77: 489–501.
ISSN: 0006-3088. IF₂₀₂₀: 1.350
DOI: 10.1007/s11756-021-00939-y

4. Радови у категорији M24

4.1. Jovankić JV, **Nikodijević DD**, Blagojević SZ, Radenković NM, Jakovljević DZ, Grbović FJ, Cvetković DM. The biological activity of *Ocimum minimum* L. flowers on redox status parameters in HCT-116 colorectal carcinoma cells. *Kragujevac Journal of Science*. 44 (2022) 155–168. M24
ISSN: 1450-9636
DOI: 10.5937/KgJSci2244155J

5. Категорија M51

5.1. Jovanović MM, Ćupurdija MĐ, **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Cvetković DM, Rakobradović JD, Marković SD. Effects of royal jelly on energy status and expression of apoptosis and biotransformation genes in normal fibroblast and colon cancer cells. *Kragujevac Journal of Science*. 2018; 40: 175-192.
ISSN: 1450-9636
DOI: 10.5937/KgJSci1840175J

- 5.2. Milutinović MG, **Nikodijević DD**, Stanković MS, Cvetković DM, Marković SD. Altered apoptosis and biotransformation signaling in HCT-116 colorectal carcinoma cells induced by *Teucrium chamaedrys* L. extract. *Kragujevac Journal of Science*. 2019; 41(2019): 77-86. ISSN: 1450-9636
DOI: 10.5937/KgJSci1941077M

6. Категорија M52

- 6.1. **Nikodijević D**, Milutinović M, Cvetković D, Stanković M, Živanović M, Marković S. Effects of *Teucrium polium* L. and *Teucrium montanum* L. extracts on mechanisms of apoptosis in breast and colon cancer cells. *Kragujevac Journal of Science*. 2016; 38: 147-159. ISSN: 1450-9636
DOI: 10.5937/KgJSci1638147N

7. Саопштења у категорији M34

- 7.1. **Nikodijević D**, Milutinović M, Cvetković D, Stanković M, Marković S. Effects of different *Teucrium* species on mechanism of apoptosis in colon and breast cancer cell lines. Third Congress of the Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology "Redox Medicine. Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease". September 25-26, 2015, Belgrade; P17. ISBN: 978-86-912893-3-1
- 7.2. Milutinović M, Stanković M, Cvetković D, **Nikodijević D**, Marković S. Effects of different plants used in traditional medicine for digestive disorders on metabolic enzymes in colon cancer cell lines. Third Congress of the Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology "Redox Medicine. Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease". September 25-26, 2015, Belgrade; P49
ISBN: 978-86-912893-3-1
- 7.3. Jovankić J, Cvetković D, Milutinović M, **Nikodijević D**, Živanović M, Grbović F, Marković M. Molecular mechanisms of redox status and antitumor activity of extracts of invasive plant species (*Robinia pseudoacacia* and *Amorpha fruticosa*) in MRC-5 and MDA-MB-231 cell lines. Serbian Biochemical Society Sixth Conference "Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of field". November 18, 2016, Belgrade; 123-125.
ISBN: 978-86-7220-081-2.
- 7.4. **Nikodijević D**, Jovanović M, Milutinović M, Cvetković D, Ćupurdija M, Jovankić J, Marković S. Effects of the bee products on energy status and relative expression of biotransformation and apoptosis genes in healthy and colon cancer cells. Seventh Conference of Serbian Biochemical Society "Biochemistry of Control in Life and Tehnology", 11 november, 2017, pp. 173-175, Belgrade, Serbia.
ISBN: 978-86-7220-091-1 (FOC)

- 7.5. Cvetkovic MD, Cvetkovic MA, Milošević ZM, Ninković MS, Milutinović GM, **Nikodijević DD**, Jovankić VJ and Marković DS. The role of molecular mechanisms of neoangiogenesis as tumor markers in the treatment individualization of breast cancer patients. 3rd Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation "Challenges in anticancer research: translation of knowledge to improve diagnosis and treatment". Belgrade, 6-7th October 2017. page 49-50.
ISBN: 978-86-919183-1-6
- 7.6. Milutinović M, **Nikodijević D**, Stanković M, Cvetković D, Marković S. Anti/pro-oxidant and proapoptotic activities of *Centaurium erythrea* extracts on colon cancer cells. The Fourth International Congress of Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology Belgrade, 28-30 September 2018. page 75, p29.
ISBN: 978-86-912893-4-8 (SSMFRP)
- 7.7. Milutinović M, **Nikodijević D**, Cvetković D, Jovankić J, Stanković M, Marković S. Proapoptotic activity of *Gentiana punctata* L. on colorectal cancer cells. 9th Conference of Serbian Biochemical Society "Diversity of Biochemistry", Belgrade, Serbia. November 14-16. 2019, pp. 135. ISBN: 978-86-7220-101-7 (FOC)
- 7.8. Nikezić A, Jovankić J, **Nikodijević D**, Milutinović M, Blagojević S, Planojević N, Grbović F, Marković S. Anticancer potential of *Alchemilla vulgaris* L. on triple negative breast cancer cell lines. 10th Conference of Serbian Biochemical Society "Biochemical Insights into Molecular Mechanisms", Kragujevac, Serbia. September 24. 2021, pp. 110.
ISBN 978-86-7220-108-6 (FOC)
- 7.9. Jovankić JV, **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Nikezić AG, Planojević NP, Blagojević SZ, Cvetković DM. Anti-obesity drug Orlistat (Xenical®) induces antiangiogenic potential in breast cancer cell lines. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021., pp. 53.
ISBN: 987-86-919183-3-0
- 7.10. **Nikodijević D**, Jovankić J , Cvetković D, Nikezić A, Blagojević S, Planojević N, Milutinović M. Bee venom and melittin induce apoptosis in colon cancer cell lines by Caspase 8 activation. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021, P48, page 75.
ISBN 978-86-919183-3-0
- 7.11. Cvetković D, Cvetković A, **Nikodijević D**, Jovankić J, Milutinović M, Stojić V, Zdravković N, Mitrović S. Determination of VEGF and CXCR4 in Tumor and Peritumoral Tissue of Patients with Breast Cancer as a Predictive Factor. 2021 BIEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Kragujevac, Serbia 25-27.10.2021. Page 1. M34
ISBN: 978-1-6654-4261-9

8. Саопштења у категорији M63

- 8.1. Milutinović M, **Nikodijević D**, Stanković M, Maksimović V, Marković S. Antitumorski potencijal listova i plodova biljke *Ligustrum vulgare* L. na SW480 ćelijama kolorektalnog karcinoma. XXIV savetovanje o biotehnologiji sa međunarodnim učešćem, 15-16. mart 2019. godine, Čačak, Srbija. Zbornik radova 2, str. 757-764.

9. Саопштења у категорији M64

- 9.1. Cvetković D, Milutinović M, **Nikodijević D**, Jovankić J, Filipović N i Marković S. Efekat elektrohemioterapije na ćelijskim linijama karcinoma dojke. Drugi kongres biologa, Kladovo, Srbija, 25-30.09.2018. Knjiga sažetaka, strana 268. ISBN: 978-86-81413-08-1.
- 9.2. Milutinović M, Ćurović D, Cvetković D, **Nikodijević D**, Vukajlović F, Predojević D, Jovankić J, Pešić S, Marković S. Svila moljca *Plodia interpunctella* kao potencijalni biomaterijal i citotoksični agens na HCT-116 ćelijama karcinoma kolona. Drugi kongres biologa, Kladovo, Srbija, 25-30.09.2018. Knjiga sažetaka, strana 277. ISBN: 978-86-81413-08-1
- 9.3. **Nikodijević DD**, Jovankić JV, Radenković NM, Cvetković DM, Milutinović MG. Uticaj otrova pčele na redoks ravnotežu u ćelijskim linijama karcinoma debelog creva. Treći Kongres biologa Srbije, 21-25.9.2022., str. 300, Zlatibor, Srbija. M64 ISBN: 978-86-81413-09-8
- 9.4. Jovankić JV, **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Radenković NM, Nikezić AG, Cvetković DM. Citotoksični efekat Simvastatina na MDA-MB-231 ćelijama karcinoma dojke. Treći Kongres biologa Srbije, Zlatibor, Srbija 21-25.9.2022. str. 310. M64 ISBN 978-86-81413-09-8.

5. **Оцена о испуњености обима и квалитета докторске дисертације у односу на пријављену тему**

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације, Комисија је утврдила да су у потпуности испуњени планирани обим и циљеви истраживања, да су методологија и добијени резултати резултати веома значајни и актуелни у области Биологије и да у потпуности одговарају пријављеној теми „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”. Добијени резултати представљају оригинални научни допринос у ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

6. **Научни резултати докторске дисертације**

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру теме докторске дисертације под насловом „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”,

публиковани су у виду 2 рада у научним часописима са SCI листе категорије M21, као и у виду 3 саопштења од међународног и националног значаја.

Резултати из теме ове докторске дисертације публиковани су у следећим часописима од међународног значаја:

1. **Nikodijević DD**, Milutinović MG, Cvetković DM, Ćupurdija MĐ, Jovanović MM, Mrkić IV, Jankulović-Gavrović MĐ, Marković SD. Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cell lines. *Toxin Reviews*. 2019; 40(4): 1272-1279.
DOI: 10.1080/15569543.2019.1680564
ISSN: 1556-9543
(IF = 3,84 за 2018. годину; **M21**)
2. **Nikodijević D**, Jovankić J, Cvetković D, Anđelković M, Nikezić A, Milutinović M. L-amino acid oxidase from snake venom: Biotransformation and induction of apoptosis in human colon cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 910(2):174466.
DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174466
ISSN: 0014-2999
(IF = 5,195 за 2021. годину; **M21**)

Као и на конференцијама од међународног и националног значаја:

1. **Nikodijević D**, Jovankić J, Cvetković D, Nikezić A, Blagojević S, Planojević N, Milutinović M. Bee venom and melittin induce apoptosis in colon cancer cell lines by Caspase 8 activation. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021, P48, page 75. **M34**
ISBN 978-86-919183-3-0
2. **Nikodijević D**, Jovanović M, Milutinović M, Cvetković D, Ćupurdija M, Jovankić J, Marković S. Effects of the bee products on energy status and relative expression of biotransformation and apoptosis genes in healthy and colon cancer cells. Seventh Conference of Serbian Biochemical Society "Biochemistry of Control in Life and Tehnology", 11 november, 2017, pp. 173-175, Belgrade, Serbia. **M34**
ISBN: 978-86-7220-091-1 (FOC)
3. **Nikodijević DD**, Jovankić JV, Radenković NM, Cvetković DM, Milutinović MG. Uticaj otrova pčele na redoks ravnotežu u ćelijskim linijama karcinoma debelog creva. Treći Kongres biologa Srbije, 21-25.9.2022., str. 300, Zlatibor, Srbija. **M64**
ISBN: 978-86-81413-09-8

7. **Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Обзиром на актуелност теме, резултати докторске дисертације имају велики значај у испитивању нових антитуморских лекова пореклом из природних извора, повећавају значај коришћења животињских отрова као извора медикамената, доприносе развоју адекватне терапије и тиме дају допринос дисертације како у научном, тако и у практичном смислу. Такође, резултати докторске дисертације имају значајан допринос у испитивању хемијског састава, научној потврди лековитости и биолошке активности отрова пчеле и поскока, као и чистих једињења заступљених у отровима. Обзиром на њихове показане активности у оквиру резултата докторске дисертације, постоје велике могућности за њихову широку примену у неколико научних области, као и практичну примену у биомедицини, фармацији, козметичкој и прехранбеној индустрији. Резултати докторске дисертације јасно указују на антитуморски потенцијал испитиваних третмана и могућу примену у новим терапијским процедурама у оквиру биомедицинских наука, попут могућности њиховог коришћења као додатака хемиотерапији или суплемената исхрани. Највећа практична применљивост резултата би могла бити способност третмана да супримирају појаву настанка резистенције туморских ћелија, што захтева додата и детаљнија испитивања у *in vivo* и *in vitro* условима.

8. **Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Данијеле Д. Никодијевић** представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „**Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева**”, и публиковани у виду научних радова у међународним научним часописима и саопштењима на конференцијама од међународног и националног значаја. Докторска дисертација је написана на 151 страни, садржи укупно 47 слика, 73 графикона и 14 табела. Литературу чини 230 библиографских јединица. Резултати ће бити презентовани, поред публикованих радова и саопштења, и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог Извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата **Данијеле Д. Никодијевић** под насловом „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”, резултат оригиналног истраживачког рада и да је заснована на савременим научним сазнањима са фундаменталним теоријским значајем у науци и широком потенцијалном применом у пракси. Квалитет научних резултата ове дисертације верификован је публикавањем два научна рада у часописима са SCI листе високе категорије M21, као и у оквиру три саопштења на међународним и националним конференцијама.

Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. На основу наведених чињеница, предлажемо Наставно научног већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију кандидата **Данијеле Д. Никодијевић** под насловом „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у ћелијским линијама карцинома дебелог црева”, и спроведе у даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,
02.12.2022.

Чланови комисије:

Милош Матић

Др Милош Матић, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, председник Комисије;

Ана Подолски-Ренић

Др Ана Подолски-Ренић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Институт од националног значаја за Републику Србију, научна област: Биологија, члан;

Данијела Цветковић

Др Данијела Цветковић, научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија, члан.



ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Предмет: Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Данијеле Никодијевић

На основу увида у писани материјал Извештаја Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у хелијским линијама карцинома дебелог црева“ кандидата Данијеле Никодијевић, студента ДАС Биологије, обавештавам вас да Извештај задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о докторским академским студијама Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,
02.12.2022. године

Руководилац ДАС Биологије

др Невена Ђукић, редовни професор

**ЗАХТЕВ
ЗА ДАВАЊЕ САГЛАСНОСТИ НА
ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ**

**УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ/ ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

да у складу са чл. 40. Закона о високом образовању и чл. 46. Статута Универзитета да сагласност на Извештај Комисије о оцени урађене докторске дисертације/докторског уметничког пројекта:

Назив: „Ефекти пчелињег и змијског отрова на сигналне путеве апоптозе и биотрансформације у хелијским линијама карцинома дебелог црева”
Научна/уметничка област (текст): Биологија
Ужа научна/ Ужа уметничка област (текст): Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија
Ментор/ментор и коментор: др Милена Милутиновић, доцент

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме и име кандидата: Никодијевић Д. Данијела
Назив завршеног факултета: Природно-математички факултет
Одсек, група, смер: Биологија
Година дипломирања: 2015
Назив студијског програма докторских академских студија: Докторске академске студије биологије
Научна/уметничка област: Биологија
Датум одобравања теме: 16.05.2019.
Факултет и место: Природно-математички факултет, Крагујевац
Назив и седиште организације у којој је кандидат запослен: Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевац
Радно место: истраживач-сарадник

**ПОТВРЂУЈЕМО ДА КАНДИДАТ ИСПУЊАВА УСЛОВЕ УТВРЂЕНЕ ЧЛ. 40 ЗАКОНА О
ВИСОКОМ ОБРАЗОВАЊУ И ЧЛ. 46. СТАТУТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

У прилогу вам достављамо:

- Извештај комисије о оцени урађене докторске дисертације/докторског уметничког пројекта;
- Одлуку Научно-наставног већа Природно-математичког факултета о прихватању извештаја комисије о оцени урађене докторске дисертације/докторског уметничког пројекта;
- Потпуни извештај о провери оригиналности докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта и
- Оцену ментора о извештају о провери оригиналности докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта

Крагујевац
15. 12. 2022.



ДЕКАН
Марија Станић

Проф. др Марија Станић