

Институт саставан  
Др. Биљанковић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРИМАЉЕНО: 03.07.2020.			
Срп. бр.	Број	ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОСТИ	
04	270/11	-	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У У КРАГУЈЕВЦУ**

На редовној седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, одржаној 26.02.2020. године, Одлуком број 120/ХП-1, именована је Комисија за спровођење поступка избора др Јелене Кошарић, у научно звање научни сарадник у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за научну област Биологија, у следећем саставу:

- 1. Др Снежана Марковић, доцент, председник Комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
- 2. Др Марко Живановић, научни сарадник**  
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу  
научна област: Биологија;
- 3. Др Татјана Митровић, редовни професор**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу  
ужа научна област: Експериментална биологија и биотехнологија.

На основу Закона о научноистраживачкој делатности и Правилника о поступку и начину вредновања и квалитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживања и увида у резултате научноистраживачког рада, подносимо Наставно-научном већу ПМФа следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. ОПШТИ БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Др Јелена Кошарић, рођена је 16.12.1979. године у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу завршила је у Крагујевцу. Дипломске академске студије биологије уписала је на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, Институт за биологију и екологију, школске 1998/1999 године. Студије је завршила 2006. године, са просечном оценом 8,18 (осам 18/100) и положеним дипломским испитом (оцена 10 / десет), чиме је стекла звање дипломирани биолог. Специјалистичке студије уписала је 2006. године, на Природно-математичком факултету, Институт за хемију у Крагујевцу. 2007. године одбранила је специјалистички рад под називом: "Селен у људском организму и органским синтезама". Докторске академске студије Биологије уписала је школске 2009/10. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Просек оцена на докторским студијама је 9,16 (девет 16/100). Докторску дисертацију под насловом „Испитивање молекуларних механизма дејства неких органоселенских једињења на редокс статус хелија канцера колона НСТ-116 и дојке МДА-МВ-231“ одбранила је 25. септембра 2018. године на ПМФ-у Универзитета у Крагујевцу.



## Стручна усавршавања

У периоду 2016-2017. године др Јелена Кошарић је била на стручном усавршавању на Каролинска Институту у Стокхолму, у Лабораторији за медицинску биохемију и биофизику где је савладала специфичну методологију ћелијске и молекуларне биологије, коју је касније имплементирала у својој Дисертацији.

## 2. НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Др Јелена Кошарић се бави научноистраживачким радом у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију, Института за биологију и екологију ПМФ-а у Крагујевцу, где је овладала савременим техникама и методама молекуларно-биолошких анализа.

Резултати докторске дисертације су презентовани јавности као публикације у научним часописима и као презентације на конференцијама међународног значаја. **До сада су из докторске дисертације кандидата публикована два рада у међународним научним часописима категорије M23, и 1 саопштење на међународном научном скупу (M34).** Осим наведених публикација, све референце у оквиру библиографије кандидата директно су везане за методологију и област испитивања Дисертације - преклиничка тестирања хемијских биоактивних супстанци на ћелијским линијама канцера.

Др Јелена Кошарић је из области Биологија, односно из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија урадила и одбранила (25.09.2018. године) докторску дисертацију под насловом „**Испитивање молекуларних механизма дејства неких органоселенских једињења на редокс статус ћелија канцера колона НСТ-116 и дојке MDA-MB-231**“. Предмет истраживања докторске дисертације представља испитивање дејства одређених органоселенских једињења на параметре редокс статуса наведених ћелијских линија канцера, са детаљним освртом на молекуларне механизме редокс сигнализације. Сви аспекти истраживања докторске дисертације имају за резултат значајан помак на пољу преклиничког испитивања новосинтетисаних органоселенских једињења у терапији колоректалног карцинома и карцинома дојке.

### *Хипотезе дисертације*

- ❖ Антиканцерогена једињења не морају испољавати цитотоксични карактер, већ је некада важније да поседују антиинвазивни и антиметастатски потенцијал. Нпр. карциноми дебелог црева и дојке (због физичке доступности) у данашњим условима лако се третирају. Међутим, метастатски потенцијал ове две врсте канцера је изразит и сврстава их у изузетно агресивне. У том смислу, када је реч о третману канцера дојке и колона, садашња медицина исказује потребу за новим антиметастатским лековима.
- ❖ Органоселенска једињења, ОСЈ, позната су углавном по свом антиоксидационом дејству. Са друге стране, постоје и ОСЈ са изразито прооксидационим особинама. На основу претходног искуства и литературних података, у зависности од хемијске структуре могуће је предвидети оквирно дејство одређеног селено-једињења. Претпоставка је да ће ОСЈ координовано као лиганд у комплексу са паладијумом(II) реаговати цитотоксично и прооксидационо.
- ❖ Редокс равнотежа је веома осетљива, како у здравим, тако и у ћелијама канцера. Најмања промена било ког од многобројних параметара утиче на целу каскаду протеина и малих молекула у ћелији померајући ову равнотежу у једном од могућа два смера, прооксидационом и антиоксидационом. Стога, промена у хемијској структури ОСЈ, као и у концентрацији третмана, може изазвати сасвим другачији одговор на молекуларном нивоу ћелије.
- ❖ Хемијска једињења могу бити донори и/или акцептори електрона у зависности од хемијске структуре. Уколико одређено хемијско једињење поседује потенцијал да отпусти електрон, формирајући слободне радикале, може се очекивати системски одговор ћелије у супротном смеру. (Де)активација глутатионског система на нивоу генске и протеинске експресије значајно је модулисана утицајем примењеног хемијског једињења и утиче на судбину ћелије.



**Циљ докторске дисертације** је да се у *in vitro* условима испитају молекуларни механизми утицаја неких органоселенских једињења (ОСЈ) на редокс статус имортализованих ћелијских линија канцера колона НСТ-116 и дојке MDA-MB-231. Циљ је да се анализира утицај ОСЈ на: вијабилност ћелијских линија канцера; миграцију, тј. инвазивни потенцијал ћелија канцера; параметре редокс статуса; генску експресију селено-ензима глутатионског и тиоредоксин система; активност транскрипционих фактора укључених у први одговор ћелије на промене у равнотежи редокс статуса.

#### **Специфични циљеви и методологија дисертације**

- Испитивана ОСЈ:
  - (а) Фенилселенометил циклични етри [SEL1 - 2-(фенилселенометил)тетрахидрофуран и SEL2 - 2-(фенилселенометил)тетрахидропиран];
  - (б) Бициклични селено-хидантоин и његов Pd(II) комплекс [SEL3 - селено-хидантоин (лиганд) и SEL4 - паладијум(II) комплекс селено-хидантоина]
- Евалуација утицаја ОСЈ на вијабилност ћелија аденокарцинома дебелог црева (НСТ-116) и дојке (MDA-MB-231), помоћу МТТ теста;
- Испитивање ефеката ОСЈ на миграторни потенцијал НСТ-116 и MDA-MB-231 ћелија, *Transwell* миграторним тестом;
- Испитивање ефеката ОСЈ на концентрацију  $O_2^{\cdot-}$  (NBT тест), нитрита (Griess тест), глутатиона (GSH тест), и протеинску експресију индуцибилне азот моноксид синтетазе (iNOS, имунофлуоресцентни тест);
- Показати у којој мери испитивана ОСЈ утичу на генску експресију циљаних гена за селено-ензиме глутатион пероксидазе (*GPX1, 2, 3, 4, 6*), глутатион-S-трансферазе (*GST*) и тиоредоксин редуктазе (*TXNRD*) у НСТ-116 ћелијама, методом квантитивног PCR;
- Показати ефекте ОСЈ на активност транскрипционих фактора укључених у први редокс одговор НСТ-116 ћелија. Фокус је на испитивању транскрипционе активности Nrf2, HIF и NF-κB и њихове међусобне повезаности, флуоресцентном методологијом трансфекције pTRAF вектора у резолуцији једне ћелије и анализом *Operetta* системом.

#### **Резултати истраживања**

- Једињења SEL1 и SEL2 стимулишу пролиферацију испитиваних ћелија, док SEL3 и SEL4 делују цитотоксично.
- ОСЈ, углавном повећавају миграторни потенцијал НСТ-116 ћелија, док на метастатским MDA-MB-231 ћелијама делују антимиграторно.
- Резултати параметара оксидационог стреса показују да једињења SEL1 и SEL2 делују антиоксидационо, док SEL3 и SEL4 делују прооксидационо.
- Експресија иПНК за *GPX1, GPX2, GPX3, GPX4* и *GPX6* гена у НСТ-116 ћелијама значајно се мења у третману са ОСЈ. SEL1 и SEL2 индукују вишу експресију ових гена у поређењу са SEL3 и SEL4.
- Експресија иПНК за *GST* ген у НСТ-116 ћелијама се мења у зависности од врсте испитиваног ОСЈ - SEL1 повећава, SEL2 инхибира, док SEL3 и SEL4 у зависности од дозе стимулишу или супримирају експресију овог гена у односу на контролне ћелије. Експресија иПНК за *TXNRD* ген је супримирана у свим третманима ОСЈ.
- Анализа утицаја испитиваних ОСЈ на активност транскрипционих фактора у НСТ-116 ћелијама показује да SEL1-4 утичу на значајно повећање експресије Nrf2, HIF и NF-κB транскрипционих фактора.

#### **Закључци**

- Тестирана ОСЈ, у зависности од хемијске структуре, дозе и времена третмана, испољавају цитотоксични и антимиграторни потенцијал на ћелијским линијама колона НСТ-116 и дојке MDA-MB-231.



- Параметри оксидационог стреса: супероксид анјон радикал, азот моноксид, iNOS и глутатион карактеришу промене редокс статуса испитиваних ћелијских линија канцера у третману изабраним ОСЈ.
- qRT-PCR анализа генске експресије ензима важних у редокс контроли (иРНК за *GPX1*, *GPX2*, *GPX3*, *GPX4*, *GPX6*, *GST* и *TXNRD* гене) омогућила је детаљанији увид у механизам деловања ОСЈ на експресију датих гена, посебно имајући у виду њихов значај у антиоксидационој заштити ћелије.
- Флуоресцентна микроскопија у резолуцији појединачне ћелије на изучаваним ћелијским линијама уз употребу pTRAF вектора омогућила је детаљну анализу активности Nrf2, HIF и NF-κB транскрипционих фактора укључених у антиоксидациони одговор ћелије.

### **Значај резултата Дисертације**

- Употреба ОСЈ у третману канцера, у зависности од хемијске структуре једињења, не мора увек да испољи цитотоксично дејство, већ се значајан напор улаже се у креирање лекова са превасходно антимагистатским дејством. Испитивана ОСЈ показују антимигранторни, самим тим и антимагистатски потенцијал.
- Редокс равнотежа је од круцијалне важности за функционисање сваке ћелије. Обзиром да се ћелије канцера налазе константно под већим оксидационим стресом од здравих ћелија, употреба оваквих и сличних ОСЈ (посебно SEL3 и SEL4) са значајним прооксидационим ефектом могу утицати на елиминисање ћелија канцера.
- Утицај ОСЈ на активност транскрипционих фактора и гена укључених у антиоксидациону заштиту ћелије веома је важан, али у исто време може представљати мач са две оштрице. Питање је како употребом лека повећати оксидациони стрес код ћелија канцера и здравих ћелија у мери у којој ће штетити само ћелијама канцера. На основу добијених резултата Дисертације, детаљно је продискутована проблематика како употребом лека повећати оксидациони стрес код ћелија канцера и здравих ћелија у мери у којој ће штетити само ћелијама канцера.

Корисност резултата Дисертације лежи у расветљавању једног сложеног молекуларног механизма одговора ћелије на спољни утицај третмана хемијским супстанцама. Било који третман неким леком изазива каскаду веома сложених молекуларних промена унутар ћелије. Још значајнији закључак лежи у чињеници да анализа више сличних супстанци даје један модел могућег ефекта, тј. даје одређени ниво предвидивости, који свакако зависи од типа ћелије и многих других фактора. Посебан допринос оваквих истраживања јесте у чињеници да молекуларна биологија може да обезбеди повратну информацију синтетичкој хемији у смислу предлагања нових, више или мање сличних структура хемијских супстанци које се могу користити у третману канцера. Овакве студије доприносе суштинском интердисциплинарном напору у решавању великих здравствених изазова.

### **3. БИБЛИОГРАФИЈА**

Резултати научноистраживачког рада др **Јелене В. Кошарић** публиковани су у оквиру **6 библиографских јединица**, од чега **4 рада у међународним научним часописима** (у врхунским М21–1 рад, водећим М22–1 рад, међународним М23–2 рада), **1 саопштење на међународном научном скупу** (штампано у изводу М34-1) и **1 саопштење на националном научном скупу** (штампано у изводу М64–1).

#### **А. Научни радови објављени у научним часописима међународног значаја (SCI, M20):**

##### **Врхунски међународни часописи - M21 (8 бодова)**

1. Petrovic VP, Simijonovic D, Zivanovic MN, **Kosaric JV**, Petrovic ZD, Markovic S, Markovic SD. Vanillic Mannich bases: synthesis and screening of biological activity. Mechanistic insight into the reaction with 4-chloroaniline. *RSC Adv* 2014; 4: 24635-24644. ISSN: 2046-2069. IF<sup>2014</sup> 3.840. Chemistry, Multidisciplinary



#### Истакнути међународни часописи - M22 (5 бодова)

2. Čanović P, Bogojeski J, **Košarić JV**, Marković SD, Živanović MN. Pt(IV), Pd(II), and Rh(III) complexes induced oxidative stress and cytotoxicity in the HCT-116 colon cancer cell line. *Turk J Biol* 2017; 41:141-147. ISSN: 1300-0152. IF<sup>2015</sup> 1.183. Biology

#### Међународни часописи - M23 (3 бода)

3. **Košarić JV**, Cvetković DM, Živanović MN, Ćurčić MG, Šeklić DS, Bugarčić ZM, Marković SD. Antioxidative and antiproliferative evaluation of 2-(phenylselenomethyl)tetrahydrofuran and 2-(phenylselenomethyl)tetrahydropyran. *J BUON* 2014; 19(1): 283–290. ISSN: 1107-0625. IF<sup>2014</sup> 0.741. Oncology
4. Živanović MN, **Košarić JV**, Šmit B, Šeklić DS, Pavlović RZ, Marković SD. Novel Seleno-Hydantoin Palladium(II) Complex – Antimigratory, Cytotoxic and Prooxidative Potential on Human Colon HCT-116 and Breast MDA-MB-231 Cancer Cells. *Gen Physiol Biophys* 2017; 36(2):187-196. ISSN 0231-5882, IF<sup>2017</sup> 1.479. Biochemistry and Molecular Biology, Physiology

#### Б. Саопштења на научним конференцијама међународног значаја, штампана у изводу (M34)

5. Živanović MN, Cvetković DM, **Košarić JV**, Ćurčić MG, Šeklić DS, Bugarčić ZM, Marković SD. Antioxidative Effects of Novel Selenium Compounds. Congress IUBMB-FEBS Sevilla, Spain. FEBS Journal - Special Issue, 2012. str. 197. ISSN: 1742-4658

#### В. Саопштења на научним конференцијама националног значаја, штампана у изводу (M64)

6. Živanović MN, **Košarić JV**, Šeklić DS, Cvetković D, Ćurčić MG, Sukdolak S, Marković SD. Citotoksični i antioksidativni-prooksidativni efekti derivata kumarina na ćelijskoj liniji humanog kolon kancera HCT-116. Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013., knjiga sažetaka, стр. 68. ISBN: 978-86-912893-2-4.

## 4. АНАЛИЗА ПУБЛИКОВАНИХ РАДОВА


На основу публикованих радова запажа се да су окосница научноистраживачког рада др Јелене Кошарић испитивања у научној области Биологија, ужа област истраживања је ћелијска и молекуларна биологија. Истраживања докторске дисертације имају за резултат значајан помак на пољу разумевања малигну процеса и значајну примену у креирању нових побољшаних антиканцерогених лекова, као и у новом приступу лечења малигне болести.

У току свог истраживачког рада, др Јелена Кошарић се бавила тестирањем биолошких ефеката хемијских супстанци - цисплатине и новосинтетисаних органских и неорганских хемијских комплекса и њихових одговарајућих лиганата. Циљ ових истраживања је да се кроз интердисциплинарни приступ, поред синтезе и хемијске анализе новосинтетисаних хемијских комплекса, испита и њихова антиканцерогена активност на ћелијским линијама карцинома. Нови хемијски комплекси су синтетисани на Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу, а испитивана је њихова цитотоксичност, промене редокс статуса (концентрације супероксид анион радикала ( $O_2^-$ ), нитрита ( $NO_2$ ) и редукованог глутатиона (GSH), експресија гена селено-ензима глутатионског и тиоредоксин система и транскрипциони фактори који регулишу редокс статус), као и ефекти на миграцију/инвазију ћелија карцинома колоне и дојке (HCT-116 и MDA-MB-231). Испитивани су ефекти органских комплекса селена: 2-(фенилселенометил) тетрахидрофурана и 2-(фенилселенометил) тетрахидропиран, а резултати показују да ова органоселенска једињења делују антиоксидационо и стимулишу пролиферацију HCT-116 и MDA-MB-231 ћелија (**публикације број 3 и 5**). Бициклични селено-хидантоин и његов Pd(II) комплекс делују цитотоксично и прооксидационо на испитиваним ћелијским линијама канцера, док показују антимиграторни потенцијал на метастатским MDA-MB-231 ћелијама (**публикација 4**).

Др Јелена Кошарић се бавила и истраживањима карактеристика хемијских једињења и њихових лиганата на ћелијским линијама канцера дебелог црева HCT-116 и канцера дојке MDA-MB-231. Комплекси Pt(IV), Pd(II) и Rh(III) са одговарајућим лигандима, делују снажно прооксидационо, а цитотоксично дејство на хуману линију канцера дебелог црева HCT-116 најзначајније је показао Pd(II) (**публикација број 2**). Проучавањем Vanillic Mannich база, њиховом синтезом и скринингом биолошке активности, закључено је да оне показују умерен или веома слаб цитотоксични ефекат на HCT-116 ћелије, док није примећен цитотоксични ефекат у случају MDA-MB-231 ћелија. Са друге стране, испитиване супстанце су индуковале оксидациони стрес у ћелијским линијама карцинома дебелог црева и дојке (**публикација број 1**). Испитивана је антитуморска активност (цитотоксична и проапоптомска) и хемијски модификованих кумарина (**публикација број 6**) на поменутиим ћелијским линијама.

## 5. ЦИТИРАНОСТ РАДОВА

Укупна цитираност научних радова др Јелене Кошарић, за период 2014.-2020. године, у радовима са SCI листе је **53** хетероцитата, без самоцитата (Citation Index - Web of Science и Scopus). У Прилогу је Потврда добијена од Универзитетске библиотеке у Крагујевцу о цитираности радова др Јелене Кошарић (број I-01-07/32 дана 24/06/2020.).

  
Универзитетска библиотека у Крагујевцу    University library of Kragujevac

---

**ПОТВРДА О ЦИТИРАНОСТИ РАДОВА**  
(у базама података *Web of Science* и *Scopus*)

Име и презиме:    др Јелена Кошарић

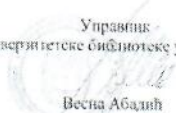
Имя установе:

Датум подношења захтева:    23.06.2020. године

Укупан број цитата (без самоцитата):    53

За достављању библиографију радова:    од 2014. до 2017. године

У Крагујевцу, 24.06.2020. године

Управник:  
Универзитетске библиотеке у Крагујевцу  
  
Весна Абадић

Улица слободне БС, 34000 Крагујевац, Тел: 034 370 207    Факс: 034 370 299    [www.lib.kragujevac.rs](http://www.lib.kragujevac.rs)



## 6. ТАБЕЛА СА КВАНТИТАТИВНОМ ОЦЕНОМ НАУЧНИХ РЕЗУЛТАТА

Значај постигнутих резултата кандидата др Јелене Кошарић потврђује већи број научних радова у водећим међународним часописима из категорија **M21 (1 публикација), M22 (1 публикација) и M23 (2 публикације)**. Укупан збир импакт фактора (IF) је 7.243. Укупан број хетероцитата је 53 за период 2014.-2020. године. Др Јелена Кошарић је одбранила докторску дисертацију под насловом: „Испитивање молекуларних механизма дејства неких органоселенских једињења на редокс статус ћелија канцера колона НСТ-116 и дојке MDA-MB-231“.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Јелене Кошарић, њену научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

Ознака групе	Укупан број радова	Вредност индикатора	Укупна вредност
M21	1	8	8
M22	1	5	5
M23	2	3	6
M34	1	0.5	0.5
M64	1	0.2	0.2
M71	1	6	6
		Укупно	25.7

НАУЧНИ САРАДНИК	ПОТРЕБНО	ОСТВАРЕНО
УКУПНО	16	25.7
M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42	10	19
M11+M12+M21+M22+M23	6	19

## МИШЉЕЊЕ И ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

На основу детаљне анализе радова и постигнутих резултата др **Јелене В. Кошарић**, Комисија закључује да се ради о кандидату који испуњава предвиђене услове према Правилнику о поступку и начину вредновања и квалитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживања за избор у звање научни сарадник за област Биологија.

Анализирајући целокупан рад кандидата, имајући у виду значај и оригиналност постигнутих резултата истраживања кандидата, предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета да прихвати овај Извештај и утврди предлог за избор др **Јелене В. Кошарић** у звање научни сарадник за научну област Биологија.

У Крагујевцу, 01.07.2020. године

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

*S. Marković*

- 
- 1 **Др Снежана Марковић, доцент, председник Комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија

*M. Živanović*

- 
- 2 **Др Марко Живановић, научни сарадник**  
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу  
научна област: Биологија

*Tatjana Mitrović*

- 
- 3 **Др Татјана Митровић, редовни професор**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу  
ужа научна област: Експериментална биологија и биотехнологија.