

Итсвјишћу сагласност  
М. Шактић

УНИВЕРЗИТЕТ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ  
ПРИЛОЖЕЊЕ  
04 200/19 - -  
05.06.2020  
ог. јед.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу одржаној 11.03.2020. године (број одлуке 130/VII-1), и на седници Већа за природно-математичке науке на Универзитету у Крагујевцу одржаној 19.05.2020. године (број одлуке IV-01-249/3) одређена је Комисија за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под називом: „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцијом 10H2DA“ кандидата Милене Јовановић. Комисија је 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 Драгана Шеклић, научни сарадник, **предложени ментор**  
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу  
Научна област: Биологија.
3. Др Јелена Ракобрадовић, научни сарадник, **члан комисије**  
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд  
Научна област: Медицина.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада**

Малигни тумори епителног ткива, познати као карциноми, представљају једну од најчешћих болести у савременом свету. Према подацима Светске здравствене организације, у 2018. години од карцинома оболело је 18.1 милиона људи, а умрло је око 9 милиона људи. Колоректални карцином заузима друго место у популацији оболелих од карцинома, иза карцинома плућа код мушкараца и карцинома дојке код жена. Светска здравствена организација је саопштила да је 2018. године у Републици Србији дијагностиковано 6049 нових случајева оболелих од колоректалног карцинома, док је 3187 смртних случајева забележено исте године као последица ове болести, што чини 2,9% свих смртних случајева који су у вези са канцером. Према свему изнесеном, колоректални карцином представља тему од изузетне актуелности у пољу научних истраживања.

Метастазе представљају кључни проблем у третману пацијената оболелих од карцинома, те ћелијска миграција као почетни корак у формирању метастаза представља

процес од нарочитог значаја у области истраживања карцинома. Миграторни потенцијал је карактеристика ћелија карцинома, а прате га промене на нивоу ћелијског фенотипа (супресија епителних маркера и појачана експресија мезенхималних маркера), чиме ћелија прелази у мезенхимални фенотип и стиче значајан инвазивни потенцијал који помаже у расејавању ћелија из примарног тумора. Ово се постиже, у првом реду, раскидањем међућелијских адхерентних веза, услед деструкције Е-кадхерин/β-катенин комплекса што условљава повећање цитоплазматског пула β-катенина. Услед немогућности разградње, β-катенин се релоцира у нуклеус и активира експресију проинвазивних маркера Snail и протеолитичких ензима који врше деструкцију екстрацелуларног матрикса. Цитоплазматски β-катенин такође и интерагује са Snail-ом и тиме директно активира Wnt/β-катенин сигнални пут који је један од кључних у процесу миграције. Сви предходни процеси, у првом реду репресија Е-кадхерина без обзира на механизам, доводе до покретања експресије мезенхималних протеинских маркера, међу којима су и Н-кадхерин и виментин, што резултира потпуном реорганизацијом ћелијског цитоскелета. Функција многих процеса у ћелији зависи од њеног редокс статуса, а реактивне врсте кисеоника и азота могу директно или индиректно утицати на миграторни потенцијал ћелија карцинома. Супресија миграторног и инвазивног потенцијала ћелија од стране третмана се сматра једном од посебно важних одлика испитиваног лека.

Пчелињи производи су се одувек користили у исхрани људи, а већина њих је заступљена у традиционалној медицини у целом свету. Један од најцењенијих пчелињих производа је матични млеч, секрет мандибуларних и хипофарингеалних жлезда пчела радилица (врсте *Apis mellifera* L.), са основном улогом у исхрани ларви пчела. Користи се у форми дијететског суплемента у целом свету, а данас медицина млеч приhvата као стимулативно и регенеративно средство, са познатим биолошким и фармаколошким дејствима. У саставу млеча су заступљене: аминокиселине, протеини, минерали, витамини и масне киселине. Trans-10-hydroxy-2-decenoicna киселина (10H2DA) је незасићена, средњеланчана масна киселина, а у природи присутна једино у матичном млечу, са уделом од око 70% у укупној липидној фракцији матичног млеча.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације могу се сагледати кроз два дела. У првом делу, истраживања ће бити фокусирана на ефекте матичног млеча и 10H2DA на молекуларно окарактерисаним имортализованим ћелијским линијама колоректалног карцинома (HCT-116 и SW-480). Други део дисертације представља истраживања која ће се спроводити на изолованим примарним културама ћелија. Поред изолације и карактеризације ћелија изолованих из ткива оболелих од колоректалног карцинома, пратиће се степен матичности изолованих ћелија у циљу детекције матичних ћелија колоректалног карцинома.

Посебан акценат овог истраживања биће стављен на испитивања механизма и промене миграторних и инвазивних карактеристика, како имортализованих, тако и примарних ћелија под утицајем горе наведених третмана. Упоредна анализа добијених резултата на два модел система ћелијских култура би имала за циљ извођење јасног закључка о сличностима и разликама између лабораторијског модел система и ћелија које су присутне у реалним условима код оболелих од колоректалног карцинома. На основу ових поређења, може се закључивати о примењивости резултата добијених на имортализованим ћелијским линијама које се користе у предклиничким испитивањима. Добијени резултати би били употребљени у научне сврхе и публиковани у међународним часописима.

### Веза са досадашњим истраживањем

Велики број предклиничких и клиничких студија има за циљ проучавање различитих механизама настанка, развоја и лечења колоректалног карцинома. Новија

истраживања иду у прилог тврдњи да је, поред цитотоксичности, једнако важно испитати и друге, за карцином важне механизме, као што су миграција и инвазија ћелија. Рад је укључује миграцију у околну ткиву, инвазију ћелија кроз ванћелијски матрикс, а ове процесе карактерише реорганизација цитоскелета ћелије, уз појачану експресију промиграторних и супресију епителних маркера. Подаци о ефектима потенцијалних биоактивних супстанци из природних извора на механизам ћелијске миграције и инвазије су веома оскудни, па су ова истраживања од великог значаја на пољу процењивања ефеката потенцијалних лекова.

Биолошке активности млеча потврђене су бројним *in vitro* експерименталним истраживањима на различитим лабораторијским моделима. Предходне *in vivo* студије су показале инхибиторна дејства матичног млеча на раст и инвазивни потенцијал тумора. Такође, ефекти су показани на нивоу модулације имуног одговора, промени параметара редокс равнотеже и супресији нежељених токсичних ефеката стандардних антиканцерогених терапија. Компонента млеча, 10H2DA масна киселина поседује потврђене биолошке активности, међу којима су: антиинфламаторни, антибактеријски, антиканцерогени потенцијал, као и способност модулације параметара оксидационог стреса. Међутим, оскудни су литературни подаци о ефектима ових третмана на ћелијама колоректалног карцинома.

Реактивне врсте кисеоника и азота имају доказани директан или индиректан утицај на потенцијал ћелија карцинома да миграшу и инвадирају кроз екстракелуларни матрикс, стога је испитивање параметара редокс равнотеже важан аспект овог истраживања.

Мали број предклиничких истраживања се бави упоредном анализом имортализованих ћелијских линија и примарних ћелијских култура изолованих из ткива оболелих од карцинома, стога ће ова истраживања дати нови поглед на резултате испитивања у *in vitro* условима.

## **2. Образложение предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке.**

Предмет, циљеви и хипотезе ове докторске дисертације обухватају следеће:

Предмет и циљ ове докторске дисертације је испитивање антиканцерогеног дејства природних производа: матичног млеча и активне супстанце 10H2DA на имортализованим и примарним ћелијским линијама колоректалног карцинома. Испитивање ефеката млеча и киселине са аспекта цитотоксичности, као и утицаја на параметре редокс равнотеже, миграторни и инвазивни потенцијал ћелија карцинома. Испитивање односа карактеристичних епителних/мезенхималних протеинских маркера и фенотипска карактеризација ћелија.

Основне хипотезе:

- Један од најчешћих малигних тумора у Европи и свету представља колоректални карцином. Истраживање специфичних антиканцерогених биоактивних супстанци из природних извора је од изузетног значаја за потенцијални третман ове болести.
- Матични млеч као природни производ се користи у исхрани и традиционалној медицини. Незасићена масна киселина 10H2DA је присутна само у матичном млечу, за коју постоје оскудни подаци о њеном дејству на ћелије колоректалног карцинома. Познато је да ови производи показују антиканцерогене и антимиграторне ефekte, али су веома слабо испитани механизми њиховог антимиграторног деловања.

- Дугорочно *in vitro* одржавање имортализованих ћелија у култури неминовно доводи до акумулације додатних геномских и епигеномских промена, као и селекције доминантних ћелијских субпопулација. Уједно, коришћење имортализованих ћелија у истраживањима не подразумева сложеност и патофизиологију *in vivo* тумора. У том смислу, примарне ћелијске линије представљају конкретан модел за испитивање ћелијских карактеристика и ефеката индивидуалних третмана у смислу примене и дозирања.
- Корелација између имортализованих ћелијских линија карцинома и ћелија изолованих из клиничких узорака је предмет малог броја истраживања, нарочито у предклиничким студијама.
- Предклиничка испитивања углавном подразумевају испитивања цитотоксичних ефеката појединачних супстанци, док су ефекти на процесе миграције и инвазије недовољно проучени, а све у циљу што јасније стратегије у терапији карцинома.
- Симулација *in vivo* услова у предклиничким тестирањима, представља новији приступ истраживањима. С тим у вези, за испитивање инвазије поред стандардних тестова користе се и различити типови матрица који имитирају реално екстракелуларно окружење туморских ћелија. Колаген, као најзаступљенија компонента ванћелијског матрикса, нарочито у колоректалном карциному, представља једну од најбољих матрица за испитивање ћелијске инвазије.
- Корелација између експресије протеина: Е-кадхерин, цитоплазматски и нуклеарни β-катенин, Н-кадхерин, виментин и Snail је потврђена у механизма миграције и инвазије. Значај ових маркера и њихови ефекти на процесе миграције и инвазије ћелија колоректалног карцинома, третираних горе поменутим третманима, нису довољно испитани.

#### Специфични циљеви докторске дисертације:

- Праћење ефеката матичног млеча и чисте супстанце изоловане из матичног млеча: 10H2DA киселина на вијабилност имортализованих ћелијских линија колоректалног карцинома: HCT-116 и SW-480.
- Израда Етичке студије и успостављање методологије изолације и потврђивања примарне ћелијске културе из ткива колоректалног карцинома пацијената, уз потврђивање присуства епителних, мезенхималних и матичних ћелија карцинома дефинисаним протеинским маркерима.
- Праћење цитотоксичних ефеката у *in vitro* условима на примарним ћелијским линијама у присуству млеча и 10H2DA, као и цисплатине, референтног коришћеног лека у терапији колоректалног карцинома (позитивна контрола).
- Испитивање миграторног и инвазивног потенцијала третираних имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома, потврђивањем локализације и квантификације карактеристичних протеин маркера (Е-кадхерин, Н-кадхерин, виментин и Snail), протеина Wnt/β-катенин сигналног пута (цитоплазматски и нуклеарни β-катенин) укључених у процесе миграције и инвазије.
- Одређивање концентрације параметара оксидационог стреса и антиоксидационе заштите, као и утврђивање релативне генске и протеинске експресије параметара редокс статуса у третираним и контролним ћелијама.

#### Методе коришћене у изради докторске дисертације:

- I. Испитивања на имортализованим ћелијским линијама колоректалног карцинома (HCT-116 и SW-480 ћелијама):

1. Одређивање цитотоксичности MTT тестом.
2. Испитивање промена миграторног потенцијала ћелијских линија колоректалног карцинома (Transwell и Wound healing миграторним тестом).
3. Испитивање антиинвазивног потенцијала (модификована Transwell метода са употребом матрице колаген).
4. Локализација и квантификација протеина маркера епителних и стем ћелија (имунофлуоресцентна микроскопска метода/Western blot):
  - a. EpCam
  - b. CD133
  - c. виментин
5. Локализација и квантификација протеина маркера укључених у међућелијске везе и/или компоненте цитоскелета (имунофлуоресцентна микроскопска метода/Western blot):
  - a. Е-кадхерин и Н-кадхерин,
  - b. виментин
6. Локализација и квантификација протеина укључених у миграторни и инвазивни потенцијал ћелија (имунофлуоресцентна микроскопска метода/Western blot):
  - a. Snail
7. Испитивање молекуларних механизама миграције преко протеина WNT сигналног пута:
  - a. локализација и квантификација β-катенина (цитоплазматског и нуклеарног) (имунофлуоресцентна микроскопска метода/Western blot).
8. Спектрофотометријско одређивање концентрације: реактивних врста и антиоксидационих молекула - редукованог глутатиона.

II. Успостављање методологије изолације и потврђивања примарне ћелијске културе из ткива колоректалног карцинома пацијената:

1. Израда студије и пријава Етичком комитету за прикупљање узорака колоректалног карцинома од пацијената.
2. Изолација ћелија епитела карцинома и пречишћавање културе методом механичке и ензимске деградације ткива.
3. Потврђивање маркера епителних карциномских ћелија у примарној култури (EpCam и виментин) (имунофлуоресцентна микроскопска метода/проточна цитометрија).
4. Детерминација присуства матичних ћелија карцинома у изолованој примарној култури ћелија помоћу маркера CD133, Nanog и ALDH1A1 (имунофлуоресцентна микроскопска метода/проточна цитометрија).

III. Праћење биолошких ефеката на примарним ћелијским линијама у присуству одговарајућих третмана (матични млеч и 10H2DA) као и цисплатине, референтног коришћеног лека (позитивна контрола).

1. Одређивање цитотоксичности MTT тестом.
2. Испитивање промена миграторног потенцијала примарних ћелијских линија колоректалног канцера (Transwell миграторним тестом).
3. Локализација и квантификација протеина маркера одговорних за миграторни/инвазивни потенцијал ћелија и укључених у међућелијске везе (имунофлуоресцентна микроскопска метода):
  - a. Н-кадхерин и Snail.
4. Квантитативна PCR метода за испитивање релативне генске експресије:
  - a. гена укључених у миграцију-инвазију.

## Основни садржај докторске дисертације:

Докторска дисертација ће садржати следећа поглавља:

- 1) Увод
- 2) Циљ истраживања
- 3) Материјал и методе
- 4) Резултати
- 5) Дискусија
- 6) Закључци
- 7) Литература

У поглављу Увод ће бити приказане: молекуларне основе настанка, одлике и начини лечења колоректалног карцинома; метастатски потенцијал ћелија примарног карцинома кроз објашњење сигналних путева миграције и инвазије; приказ генотипских и фенотипских одлика ћелија које задобијају миграторни и инвазивни потенцијал, објашњење процеса епително-мезенхималне трансформације; оксидационо-антиоксидациони систем карциномске ћелије, продукција реактивних врста кисеоника и азота, и значај молекула глутатиона који има улогу у антиоксидационој заштити ћелије; улога редокс статуса у регулацији ћелијског кретања колоректалног карцинома; важност предклиничких тестирања у развоју потенцијалних лекова, употреба ћелијских култура у предклиничким тестирањима, као и опште одлике имортализоване ћелијске културе; опште одлике примарне ћелијске културе, сличности и разлике између имортализованих и примарних ћелијских култура; преглед карактеризације ћелијских култура и типова ћелија: епителне, мезенхималне и матичне ћелије, структура и функција њихових молекуларних маркера; преглед литературних података о пчелињим производима, матичном млечу и изолованој киселини из млеча.

Према постављеним хипотезама биће дефинисан циљ истраживања. У поглављу Материјал и методе биће детаљно објашњене методе примењене у експерименталном делу истраживања. Поглавље Резултати ће садржати добијене резултате, приказане табеларно, графички и у облику микрографија. Дискусија ће обухватати објашњење и детаљну анализу добијених резултата кроз поређење са савременим литературним подацима. На основу добијених резултата истраживања спроведених у оквиру ове докторске дисертације, биће изведени специфични и општи закључци. Списак литературних извора повезаних са истраживањима представљеним у докторској дисертацији биће дати у поглављу Литература.

### **3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема**

Предмет истраживања ове докторске дисертације је актуелан, али недовољно истражен. Добијени резултати ће значајно унапредити знања о ефектима матичног млеча и изоловане киселине из млеча на имортализованим и примарним ћелијским културама колоректалног карцинома, са посебним освртом на метастатски потенцијал испитиваних ћелија. На основу свега изнесеног, закључујемо да је предложена тема „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и 10H2DA“ кандидата **Милене Јовановић** оригинална идеја. Очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и на научним скуповима.

Комисија сматра да је потребно модификовати наслов теме, додавањем ближе одреднице за 10H2DA – „активном супстанцом“, те је коначни предлог теме докторске дисертације следећи:

**„Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA“**

#### **4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације.**

Кандидат Милена Јовановић ће у изради коначне верзије докторске дисертације обухватити све елементе савременог научно-истраживачког начина рада. Прегледом литературе и сагледавањем актуелности предмета истраживања, предложеним хипотезама, избором методологије као и обрадом резултата, кандидат ће унапредити већ постојећа научна сазнања, а уједно допринети развоју и имплементацији нових идеја на пољу науке, поштујући основне критеријуме науке и научних принципа. На основу актуелности проблематике истраживања и предложене теме, ова докторска дисертација даће допринос у унапређивању сазнања о ефектима изабраних природних производа на примарним и имортализованим ћелијским линијама колоректалног карцинома у предклиничким испитивањима. Анализом резултата добијеним на примарним културама изолованим из ткива карцинома добијених од пацијената и упоређивање са имортализованим ћелијским линијама извешће се јасан закључак о валидности примене резултата добијених у предклиничким испитивањима, што је од велике важности за сагледавање применљивости и ефеката одређене терапије код пацијената.

#### **5. Предложени ментор израде докторске дисертације**

Институт за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ментора ове дисертације предлаже др Драгану Шеклић, научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу.

Др Драгана Шеклић се активно бави научно-истраживачким радом из научне области Биологија, а такође се активно бави и научно-истраживачким радом у области Физиологије животиња и човека, ћелијске и молекуларне биологије. Др Драгана Шеклић је аутор/коаутор преко 60 публикација, од којих је 16 са SCI листе, као и већег броја саопштења на међународним и националним скуповима. Током свог истраживања, главни фокус јој је предклиничко тестирање активних супстанци природног порекла и/или хемијски синтетисаних јединиња на молекуларне механизме и сигналне путеве миграције и инвазије ћелијских линија колоректалног карцинома.

Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, као и поље истраживања предложеног ментора, сматрамо да др Драгана Шеклић испуњава Законом и одговарајућим Правилником Универзитета у Крагујевцу предвиђене услове да буде ментор ове докторске дисертације.

#### **6. Научна област дисертације**

Предложена тема докторске дисертације припада научној области Биологија, а ужо научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

## **7. Научна област чланова комисије**

Ментор и предложени чланови комисије се баве научно-истраживачким радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова објављених у међународним часописима.

Састав комисије је следећи:

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 Драгана Шеклић, научни сарадник, **предложени ментор**

Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу

Научна област: Биологија.

3. Др Јелена Ракобрадовић, научни сарадник, **члан комисије**

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Научна област: Медицина.

## **8. Кратка биографија кандидата**

Милена М. Јовановић је рођена 1985. године у Крагујевцу. Основну школу „Мирко Јовановић“ је завршила 2000. године у Крагујевцу, а Другу крагујевачку гимназију је завршила 2004. године у Крагујевцу. На Природно-математичком факултету у Крагујевцу је Основне академске студије Биологије завршила 2015. године са просечном оценом 8,92. Школске 2015/2016 је уписала Мастер академске студије Биологије које је завршила 2016. године са просечном оценом 9,88 и стекла стручни назив Мастер биолог. Године 2016/2017. је уписала Докторске академске студије Биологије на смеру Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Милена Јовановић је 2017. године изабрана у звање истраживач приправник, и од 2016. године се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију, Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Ангажована је на пројекту „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци (ПИБАС)“ (ев. бр. ИИИ41010), који је финансиран од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја, од децембра 2018. године на позицији стручно-техничког сарадника, а од децембра 2019. године као истраживач-приправник.

Милена Јовановић је од почетка својих докторских студија започела експериментална истраживања у области ћелијске и молекуларне биологије. У оквиру своје докторске дисертације је вршила испитивања механизама биолошке активности специфичних једињења животињског порекла (матични млеч врсте *Apis mellifera* L., као и чисте супстанце изоловане из матичног млеча: trans-10-hydroxy-2-decenoična киселина) у *in vitro* условима. Испитивања су реализована на имортализованим ћелијским линијама колоректалног карцинома (НСТ-116 и SW-480 ћелијска линија) и здравих фибробласта плућа (MRC-5 ћелијска линија), са аспекта: (а) праћења цитотоксичних ефеката и типа ћелијске смрти - процеси апоптозе и некрозе; (б) испитивања молекуларних механизама и маркера миграције и инвазије; (в) испитивања молекуларних механизама редокс равнотеже; (г) праћење параметара енергетског статуса; (д) испитивање експресије гена укључених у процес биотрансформације ксенобиотика. Део добијених резултата експеримената су публиковани, а остали се припремају за публиковање. Током свог ангажовања, Милена Јовановић је такође испитивала биолошке ефекте различитих биоактивних супстанци пореклом из животиња (прополиса), биљака (супстанце добијене екстракцијом из грожђа),

гљива (супстанце добијене екстракцијом из врсте *Hygrophorus eburneus*) као и новосинтетисаних хемијских хетеронуклеарних комплекса цинка ( $\left[\left\{ \text{cis-PtCl}(\text{NH}_3)(\mu\text{-pyrazine})\text{ZnCl}(\text{terpy}) \right\}] (\text{ClO}_4)_2$  (Pt-L1-Zn) и  $\left[\left\{ \text{cis-PtCl}(\text{NH}_3)(\mu\text{-4,4'-bipyridyl})\text{ZnCl}(\text{terpy}) \right\}] (\text{ClO}_4)_2$ ).

Школске 2017/2018. године колегиница је била ангажована као студент демонстратор у извођењу практичног дела наставе предмета Молекуларна биологија еукариота на Мастер академским студијама Института за биологију и екологију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу. У току школске 2016/2017. године, колегиница је више пута учествовала у промоцији научно-истраживачког рада Лабораторије на фестивалима науке.

Милена Јовановић је учествовала на више стручних усавршавања: 2018. године је учествовала на Flow Cytometry Workshop, Крагујевац, док је 2019. учествовала на 1<sup>st</sup> FoodEnTwin Workshop "Food and Environmental - Omics", у организацији Хемијског факултета у Београду као и Workshop Bioinformatics у организацији Seven Bridges Genomics.

Током 2019. и 2020. године је похађала Летњу школу Металомике, под називом "Metallomics: Food, feed and environmental applications with practical training" и Зимску школу Протеомике, под називом „Proteomics: From sample preparation to practical aspects“, у Београду, у организацији Хемијског факултета, Универзитета у Београду и FoodEnTwin пројекта (у оквиру Horizon 2020).

Милена Јовановић је узела учешће на више конференција од међународног значаја, као и на скуповима од националног значаја.

## Библиографија

У току свог научно-истраживачког рада, Милена Јовановић је публиковала пет радова, четири у међународним часописима (2-M21, 1-M22 и 1-M23) и један рад у националном часопису (1-M51). Такође је презентовала 5 радова на конференцијама међународног значаја (M34) и 2 саопштења на скуповима националног значаја (M63 и M64).

### Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20):

1. Nikodijević D, Milutinović M, Cvetković D, Ćupurdija M, **Jovanović M**, Mrkić I, Jankulović-Gavrović M, Marković S. Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cell lines. *Toxin Reviews*. 2019. doi: 10.1080/15569543.2019.1680564 **M21**, IF<sub>2018</sub>: 3.840
2. Soldatović T, Selimović E, Milivojević N, **Jovanović M**, Šmit B. Novel heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give promising antitumor activity? *Applied Organometallic Chemistry*. 2020. doi: 10.1002/aoc.5864 **M21**, IF<sub>2018</sub>: 3.259
3. Kosanić M, Šeklić D, **Jovanović M**, Petrović N, Marković S. *Hygrophorus eburneus*, edible mushroom, a promising natural bioactive agent. *EXCLI Journal*. 2020; 19; 442-457. <https://doi.org/10.17179/excli2019-205> **M22**, IF<sub>2018</sub>: 2.112
4. Milutinović M, Vasić S, Obradović A, Zuher A, **Jovanović M**, Radovanović M, Čomić LJ, Marković S. Phytochemical evaluation, antimicrobial and anticancer properties of new "Oligo Grapes" supplement. *Natural Product Communications*. 2019, pp. 1-9. doi: 10.1177/1934578X19860371 **M23**, IF<sub>2018</sub>: 0.554

### **Радови објављени у научним часописима националног значаја (М50):**

1. **Jovanović M**, Ćupurdija M, Nikodijević D, Milutinović M, Cvetković D, Rakobradović J, Marković S. 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: pp. 175-192. doi: 10.5937/KgJSci1840175J **M<sub>51</sub>**

### **Саопштења објављена на скуповима међународног значаја штампана у изводу (М34):**

1. Obradović A, Zuher A, **Jovanović M**, Milutinović M, Vasić S, Marković S. Cytotoxic and antioxidative effects of Oligo-Grapes product and ethanolic extracts of pomace and red wine on HCT-116 and SW-480 cell lines. Sixth Conference of Serbian Biochemical Society. "Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field", Belgrade 2016. Abstract book, pp. 143-145. ISBN: 978-86-7220-081-2. **M<sub>34</sub>**
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", Belgrade, 2017. Abstract book, pp. 173-175. ISBN: 978-86-7220-091-1. **M<sub>34</sub>**
3. Šeklić D, Glodović V, Stanković M, **Jovanović M**, Jovankić J, Marković S. The effects of newly synthesized platinum(IV) complex and *Phellinus linteus* extract in co-treatment on the migratory potential and redox status of colon cancer cell lines. Fourth Congress of Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology „Challenges in redox biology“, Belgrade, 2018. Abstract book, pp. 98. ISBN: 978-86-912893-4-8. **M<sub>34</sub>**
4. Šeklić D, **Jovanović M**, Marković S. Antimigratory potential of *Coprinus comatus* mushroom extract on colorectal cancer cells. 1<sup>st</sup> FoodEnTwin Workshop "Food and Environmental - Omics", Belgrade, 2019, pp. P17. **M<sub>34</sub>**
5. **Jovanović M**, Šeklić D, Petrović N, Kosanić M, Marković S. Antitumor potential of *Hygrophorus eburneus* mushroom extract on colorectal cancer cells. 1<sup>st</sup> FoodEnTwin Workshop "Food and Environmental -Omics", Belgrade, 2019, pp. 42. **M<sub>34</sub>**

### **Саопштења објављена на скуповима националног значаја штампана у целини (М63):**

1. Šeklić D, **Jovanović M**, Stanković M, Topuzović M, Marković S. Proapoptotski i antimigratori efekti *Cordyceps sinensis* i *Ganoderma lucidum* na HCT-116 ćelijama. XXIV savetovanje o biotehnologiji sa međunarodnim učešćem, Čačak, 2019. Zbornik radova, pp. 709-714. ISBN: 978-86-87611-68-9 **M<sub>63</sub>**

### **Саопштења објављена на скуповима националног значаја штампана у изводу (М64):**

1. Šeklić D, **Jovanović M**, Marković S. Pro-apoptotic and antimigratory effects of methanol extracts of *Phellinus linteus* and *Lentinus edodes* on colorectal cancer cell lines. V SePA symposium: Proteomics in the analysis of food, environmental protection and medical research. Novi Sad, 2019. Abstract book, pp. P7. ISBN: 978-86-7031-511-2 **M<sub>64</sub>**

## ЗАКЉУЧАК

На основу наведених чињеница, Комисија закључује да је тема докторске дисертације под називом „**Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA**“, добро дефинисана, актуелна и заснована на савременим научним сазнањима. Сматрамо да кандидат Милена Јовановић испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

За ментора дисертације, Комисија предлаже Др Драгану Шеклић, научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу.

Комисија предлаже наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за Природно-математичке науке у Крагујевцу, да усвоји Извештај о научној заснованости теме и подобности кандидата Милене Јовановић и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

У Крагујевцу,  
02. 06. 2020.

## КОМИСИЈА

*S. Марковић*

Др Снежана Марковић, доцент, **председник комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу.  
Ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

*D. Шеклић*

Др Драгана Шеклић, научни сарадник, **предложени ментор**  
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу.  
Научна област: Биологија.

*J. Ракобрадовић*

Др Јелена Ракобрадовић, научни сарадник, **члан комисије**  
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд.  
Научна област Медицина.