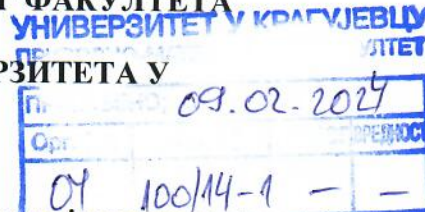




НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ



Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата
Милене М. Јовановић

Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, на предлог Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу (број одлуке: 440/IV-1 од 27.09.2023. године), на седници одржаној 18.10.2023. године, донело је одлуку број IV-01-776/7 о именовању председника и чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA”, кандидата Милене М. Јовановић, мастер биолога, (ментор дисертације је др Драгана Шеклић (одлука број: IV-01-466/8 од 15.07.2020. године), у следећем саставу:

1. **Др Наташа Здравковић**, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, научна област: Медицинске науке, ужа научна област: Интерна медицина, гастроентерохепатологија, **председник Комисије**
2. **Др Емина Малишић**, виши научни сарадник, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, научна област: Медицинске науке, ужа научна област: Онкологија, **члан**;
3. **Др Милош Матић**, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, научна област: Биологија, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, **члан**;
4. **Др Марко Живановић**, виши научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија, **члан**;
5. **Др Андрија Ћирић**, доцент, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, научна област: Хемија, ужа научна област: Аналитичка хемија, **члан**.

Кандидат Милена М. Јовановић, мастер биолог, је у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, доставила рукопис докторске дисертације под насловом „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA”. Комисија је имала детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво је

прегледала и проценила научни допринос, дала корисне предлоге и сугестије и на тај начин побољшала квалитет докторске дисертације. На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације достављеног 31.01.2024. године и Оцене ментора поменутог извештаја, чланови Комисије су констатовали да је утврђено подударање текста искључиво последица понављања устаљених израза у оквиру методологије, навођења литературних података, затим општих података о кандидату, установама и члановима Комисије, као и приложеног сепарата радова које је кандидат публиковао као први аутор. На основу приложене документације и рукописа, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Опис докторске дисертације

Предмет научних истраживања у оквиру докторске дисертације је испитивање *in vitro* антитуморских утицаја пчелињих производа матичног млеча и активне супстанце матичног млеча, незасићене масне киселине 10H2DA на хумане ћелијске линије колоректалног карцинома (SW-480 и HCT-116), као и процену ефеката на здравим фибробластима плућа (MRC-5). Анализа ефеката матичног млеча и киселине 10H2DA су се односила на миграторни и инвазивни потенцијал, епително-мезенхимску транзицију (EMT) и заступљеност матичних ћелија у популацији имортализованих ћелијских линија колоректалног карцинома.

У оквиру ове дисертације, истраживања третмана на ћелијским линијама су упоређена са испитивањима наведених третмана и на примарној ћелијској култури изолованој из узорака ткива добијених од пацијената са колоректалним карциномом. У примарним културама детектоване су најзаступљеније ћелијске популације, као и промене заступљености ових популација, маркера EMT-а и матичности у третману. Детерминисан је и агресивни фенотип примарне ћелијске културе који је карактерише присуство одлика EMT-а и матичности као и миграторни/ инвазивни потенцијал.

Добијени резултати су од великог научног значаја за област истраживања и доприносе разумевању антитуморског механизма деловања пчелињих производа како на имортализованим тако и на примарним ћелијским културама колоректалног карцинома.

Рукопис обухвата 164 странице текста који садржи следећа поглавља: Сажетак, Увод, Циљеве истраживања, Материјал и методологију истраживања, Резултате, Дискусију, Закључке, Литературу плус Прилоге, и биографију кандидата. Текст рукописа дисертације садржи 20 слика, 8 шема, 44 графикана, 6 табела, 272 литературних навода, као и 21 јединицу прилога.

Сажетак је приказан на почетку рукописа на српском и енглеском језику и написан је према научним и техничким критеријумима за писање сажетог приказа научног текста. Пружа скраћени увид у главне циљеве истраживања, коришћену методологију, добијене резултате, са посебним аспектом на чињенице које су проистекле на основу спроведених истраживања.

У Уводу је приказан преглед литературе са аспекта карактеристика и категоризације колоректалног карцинома са посебним освртом на одлике, класификацију и хетерогеност на ћелијском нивоу. Дат је преглед карактеристичних маркера најзаступљенијих типова ћелија: епителних, мезенхимских и матичних ћелија. Показано је да се ове ћелијске популације међусобно корегулишу на нивоу различитих маркера и фенотипски су присутне у процесу ЕМТ-а. ЕМТ процес одговоран је за стицање миграторног/инвазивног потенцијала карциномских ћелија и ови процеси и њихова регулација у карциномској ћелији су детаљно описани. Поред миграторног/инвазивног капацитета карциномске ћелије који је регулисан ЕМТ-ом, овај процес стоји у основи опредељења ћелије за тип миграције/инвазије. Даље, описан је важан тип ћелијске популације у оквиру карцинома - матичне ћелије, њихова улога, значај у одржавању, напредовању и прогресији колоректалног карцинома. Дат је осврт на везу између ЕМТ-а и матичности у карциному чиме је описан агресивни фенотип карциномских ћелија. У уводу је дат преглед досадашњих истраживања и примене природних производа у третману колоректалног карцинома. Описане су карактеристике матичног млеча и његове активне супстанце 10H2DA, и досадашња истраживања ових супстанци као потенцијалних третмана на различитим типовима карцинома.

У поглављу **Циљ истраживања** су на основу постављених хипотеза изведени циљеви истраживања ове докторске дисертације: Детерминација биоактивних компоненти матичног млеча; одређивање садржаја активне супстанце, незасићене масне киселине 10H2DA и анализа фенолног профила матичног млеча; испитивање ефеката матичног млеча и 10H2DA на ћелијским линијама колоректалног карцинома (HCT-116, SW-480) и на ћелијској линији здравих фибробласта (MRC-5); анализа ефеката цитотоксичности и миграторног потенцијала ћелија са освртом на индивидуалну и колективну миграцију; анализа ефеката на инвазивни потенцијал ћелија кроз матрицу хидрогел; детерминација молекуларних механизма антимигрантоног/антиинвазивног дејства матичног млеча и 10H2DA преко промена у експресији протеина укључених у ЕМТ: Е-кадхерин и цитоплазматски β -катенин, нуклеарни β -катенин, SNAIL, N-кадхерин, виментин и α -SMA на ћелијским линијама; испитивање ефеката третмана на промену маркера матичности (NANOG и ALDH1B1) у ћелијским линијама колоректалног карцинома; анализа узорака добијених од пацијената са CRC-ом; изолација примарне ћелијске културе; одређивање заступљености епителног, мезенхимског и матичног фенотипа у примарној ћелијској култури; анализа ефеката 10H2DA, изабраног третмана са најбољим дејством, на промену процентуалне заступљености горе-поменутих фенотипова у примарним културама CRC-а; анализа заступљености популације агресивнијег фенотипа у контролним и третираним узорцима изолованим из примарних култура CRC-а.

У поглављу **Материјал и методологија истраживања** дат је опис методологије припреме узорка матичног млеча и активне супстанце матичног млеча, незасићене масне киселине 10H2DA. Наведени су експериментални модел системи који су искоришћени у истраживањима: имортализоване ћелијске линије колоректалног карцинома, као и примарна ћелијска култура добијена из ткивних

узорака пацијената оболелих од колоректалног карцинома. Дат је преглед апарата и инструмената који су коришћени приликом израде дисертације, као и преглед коришћених хемикалија. Све примењене методе у оквиру истраживања описане су детаљно, од припреме преко извођења експеримената применом адекватних протокола уз навођење методских референци, до обраде резултата. У делу овог поглавља који описује и статистичку обраду, наведени су коришћени програми и главни критеријуми за приказивање резултата. Примењен методолошки приступ и његова концепција испуњавају све научне и техничке критеријуме. Добијени подаци су анализирани употребом софтверских пакета SPSS (верзија вер. 17, 2008, IBM, USA). За потребе анализе резултата добијених микрографија, коришћен је програм ImageJ. За обраду резултата за методе ћелијског кретања (RTCA), генске експресије (qPCR) и протеинске експресије (проточне цитометрије) коришћени су пратећи софтверски пакети који су расположиви уз дату опрему. Добијене вредности испитиваних параметара биле су статистички обрађене помоћу основне дескриптивне статистике.

У поглављу **Резултати** су добијени подаци истраживања ове докторске дисертације систематично приказани и документовани у виду табела, графика, микрографија и фотографија. Резултати истраживања су подељени у две целине које се односе на приказ резултата експеримената спроведених на имортализованим ћелијским линијама, а затим и на примарним ћелијским културама. У првом делу студије извршена је процена цитотоксичних ефеката на имортализованим ћелијским линијама изолованих из различитих стадијума колоректалног карцинома, и утврђено је да испитивани третмани не показују цитотоксичност, па је услед тога изостало поређење ефеката третмана са хемиотерапеутиком (цисплатином). Надаље фокус испитивања је на типу ћелијске миграције испитиваних линија, миграторном и инвазивном потенцијалу, степену ЕМТ-а и присуству матичних одлика. Такође су констатоване разлике у ћелијском одговору имортализованих ћелијских линија из различитих стадијума на испитиване третмане матичним млечом и активном супстанцом млеча 10H2DA у погледу миграторног и инвазивног механизма. Матични млеч, а пре свега 10H2DA, показали су позитивне ефекте на супресију ЕМТ-а и матичности, као кључних механизма одговорних за миграторни/инвазивни потенцијал и агресивно понашање у имортализованим ћелијским линијама.

На основу података добијених из дела студије који се односи на анализу ефеката на примарној ћелијској култури, одлике ћелијских популација и њихова заступљеност у почетним/напредним стадијумима колоректалног карцинома корелирају са карактеристикама и степеном прогресије колоректалног карцинома. Применом третмана киселине 10H2DA уочено је смањење ЕМТ-а и матичности у примарној ћелијској култури преко модификације нивоа експресије регулатора ЕМТ-а и матичности, а третман је и супримирао проценат агресивног фенотипа епителних ћелија у почетним/напредним стадијумима колоректалног карцинома.

У поглављу **Дискусија** истакнути су оригинални резултати истраживања, њихов значај, као и поређење са досадашњим доступним литературним подацима и актуелним сазнањима из ове области кроз свеобухватни синтетски приказ. Упоређени су резултати фенолног састава и удела 10H2DA у испитиваном узорку матичног млеча са

литературним подацима. Дата је веза изолованих фенолних једињења са процесима миграције и инвазије у колоректаном карциному. Анализирана је разлика у особинама испитиваних ћелијских линија у смислу миграторног/инвазивног потенцијала, типа миграције, ЕМТ-а и матичности. Ове разлике корелирају са заступљеношћу испитиваних протеинских маркера. У поређењу са литературним подацима, испитиване ћелијске линије се према поменутих параметрима могу категорисати у смислу агресивности и метастатског потенцијала и описују стадијуме коме припадају. Матични млеч, а пре свега 10H2DA, показали су позитивне ефекте на смањење ЕМТ-а и регулаторне маркере матичности у имортализованим ћелијским линијама. Такође, третман 10H2DA у почетним/напредним стадијумима колоректалног карцинома смањивао је проценат агресивног фенотипа епителних ћелија, што корелира са претходно добијеним литературним подацима добијеним у *in vivo* студијама.

Поглавље **Закључци** представља приказ закључака изведених на основу најбитнијих резултата истраживања и истакнут је њихов значај. Констатоване су разлике у ћелијском одговору на испитиване третмане у погледу степена супресије миграторног/инвазивног, ЕМТ и матичног потенцијала ћелијских линија изолованих из различитих стадијума колоректалног карцинома. Матични млеч, а пре свега 10H2DA, показали су позитивне ефекте на супресију ЕМТ-а и матичности у имортализованим ћелијским линијама, што корелира са супресијом агресивног фенотипа у овим ћелијама. Одлике и заступљеност ћелијских популација у примарној култури у почетним/напредним стадијумима, корелирају са карактеристикама и степеном прогресије колоректалног карцинома. Третман 10H2DA у почетним/напредним стадијумима колоректалног карцинома смањивао је проценат агресивног фенотипа епителних ћелија.

Поглавље **Литература** садржи 272 библиографске јединице цитиране у тексту докторске дисертације. Наводи су поређани по азбучном редоследу и испуњавају све техничке критеријуме. Цитирање литературе је спроведено према основним академским правилима.

Поглавље **Прилози** садржи податке и детаљније информације везане за графиконе вијабилности, детаљан опис узорака добијених од испитиваних пацијената са колоректалним карциномом, као и резултате фенотипизације узорака на протеинском нивоу добијене на проточној цитометрији за сваког пацијента понаособ.

Биографија наводи личне податке кандидата **Милене М. Јовановић**, мастер биолога, студента докторских академских студија биологије, истраживача сарадника на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, о досадашњем научно-истраживачком раду и достигнућима током студија.

Поред наведених обавезних поглавља докторске дисертације, приложени рукопис садржи и идентификациону страницу са основним подацима везаним за дисертацију. На крају рукописа се налазе и изјаве кандидата о оригиналности, истовестности штампане и електронске верзије, као и изјава о коришћењу дисертације потписане од стране кандидата.

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

Докторска дисертација кандидата **Милене М. Јовановић** под називом: **„Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA”** припада научној области Биологија, ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Предмет ове докторске дисертације су антимиграторни и антиинвазивни ефекти матичног млеча и активне супстанце млеча киселине 10H2DA на имортализоване ћелијске линије колоректалног карцинома, као и на примарној ћелијској култури изолованој из ткива пацијената оболелих од колоректалног карцинома.

Прегледом постојеће литературе, утврђено је да, упркос великом броју публикација које се баве анализом хемијског састава матичног млеча, не постоје подаци о садржају незасићене масне киселине 10H2DA у матичном млечу узоркованом са подручја Србије, као и његовом фенолном профилу. Поред тога, како се матични млеч користи у људској исхрани од давнина, и показује многобројна благотворна дејства, не постоје подаци о утицају овог пчелињег производа на миграторни и инвазивни потенцијал ћелијских линија колоректалног карцинома SW-480 и HCT-116, као и на примарној ћелијској култури изолованој из ткива пацијената оболелих од колоректалног карцинома. Додатно, досадашњи литературни подаци о ефектима активне супстанце млеча киселине 10H2DA, на поменутим испитиваним модел системима су оскудни и уочен је нарочит недостатак истраживања на пољу утицаја ових производа на матичне одлике ћелија колоректалног карцинома.

Значај овог истраживања се огледа у анализи хемијског састава матичног млеча узоркованог са територије Србије. Такође од великог значаја су подаци добијени у компаративној анализи ефеката млеча и његове активне супстанце 10H2DA на имортализованим ћелијским линијама колоректалног карцинома изолованих из два различита стадијума ове болести, као и на примарној ћелијској култури изолованој из ткива пацијената оболелих од колоректалног карцинома почетних и напредних стадијума.

Резултати ове докторске дисертације су показали значајне супресивне ефекте оба тестирана третмана на миграторни и инвазивни потенцијал испитиваних модел система, маркере EMT-а и одлике матичности, што до сада није истраживано. Добијени резултати су показали да третман киселином 10H2DA има изразит потенцијал у супримирању агресивности напредних стадијума колоректалног карцинома, што указује на обећавајућа својства овог природног пчелињег производа за унапређивање антитуморске терапије.

На основу актуелности проблематике којом се бавила докторска дисертација кандидата Милене М. Јовановић, као и резултата и закључака који су проистекли из ње, Комисија је донела закључак да приложена докторска дисертација представља значајан допринос области изучавања карциномских болести.

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

Увидом у доступне литературне податке из области достављеног рукописа докторске дисертације, као и предмет, циљеве и резултате истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под називом „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA” резултат оригиналног научног рада кандидата Милене М. Јовановић, што је верификовано научним публикацијама и позитивном Оценом ментора о извештају о провери оригиналности докторске дисертације.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације (број: IV-01-964/6 од 31.01.2024. године), који је Природно-математичком факултету доставио Универзитет у Крагујевцу, и Оцене ментора поменутог извештаја, у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија је констатовала да је утврђено подударање текста последица понављања устаљених израза у оквиру методологије, затим навођења општих података о кандидату, установама и члановима Комисије, као и приложеног сепарата рада које је кандидат публиковао као први аутор.

4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат **Милена М. Јовановић**, бави се научно-истраживачким радом у ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, са фокусом на испитивања утицаја различитих природних производа и хемијски синтетисаних једињења на механизме миграције и инвазије ћелија различитих типова карцинома. Аутор је и коаутор **30** научних публикација од којих је: једанаест радова у научним часописима међународног значаја са SCI листе ($M_{21} - 8$, $M_{22} - 2$, $M_{23} - 1$), петнаест саопштења на међународним научним скуповима штампаних у целини ($M_{33} - 14$), пет саопштења на међународним научним скуповима штампаних у изводу ($M_{34} - 5$) један научни рад у националном часопису ($M_{51} - 1$), једно саопштење на националном научном скупу штампано у целини ($M_{63} - 1$) и једно саопштење на националном научном скупу штампано у изводу ($M_{64} - 1$).

Библиографски подаци кандидата Милене М. Јовановић

Публиковани радови у врхунским међународним часописима (M_{21}):

1. **Jovanović MM, Šeklić DS, Rakobradović JD, Planojević NS, Vuković NL, Vukić MD, Marković SD.** Royal jelly and trans-10-hydroxy-2-decenoic acid inhibit migration and invasion of colorectal carcinoma cells. *Food Technology and Biotechnology*, 2022, 60(2), 213-224. DOI: 10.17113/ftb.60.02.22. ISSN: 1330-9862. IF₂₀₂₀ 3,918

2. **Jovanović M**, Virijeвић K, Grujović M, Ćirić A, Petrović I, Arsenijević D, Živanović M, Ljujić B, Šeklić D. *Armillaria ostoyae* extracts inhibit EMT of cancer cell lines *via* TGF- β and Wnt/ β -catenin signaling components. *Food Bioscience*, 2024, 57, 103250. DOI: 10.1016/j.fbio.2023.103250. ISSN: 2212-4292. IF₂₀₂₂ 5,2
3. Šeklić D, Đukić T, Milenković D, **Jovanović M**, Živanović M, Marković Z, Filipović N. Numerical modelling of WNT/ β -catenin signal pathway in characterization of EMT of colorectal carcinoma cell lines after treatment with Pt(IV) complexes. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 226(46), 107158. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.107158. ISSN: 0169-2607. IF₂₀₂₂ 6,1
4. Živanović M, Gazdić Janković M, Ramović Hamzagić A, Virijeвић K, Milivojević N, Pecić K, Šeklić D, **Jovanović M**, Kastratović N, Mirić A, Đukić T, Petrović I, Jurišić V, Ljujić B, Filipović N. Combined biological and numerical modeling approach for better understanding of the cancer viability and apoptosis. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6), 1628. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061628>. ISSN: 1999-4923. IF₂₀₂₂ 5,4
5. Šeklić DS, **Jovanović MM**, Virijeвић KD, Grujić JN, Živanović M, Marković SD. *Pseudevernia furfuracea* inhibits migration and invasion of colorectal carcinoma cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 284, 114758. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114758. ISSN: 0378-8741. IF₂₀₂₂ 5,4
6. 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 ISSN: 1556-9543. IF₂₀₂₀ 4,266
7. 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, 34(19), e5864. DOI: 10.1002/aoc.5864 ISSN: 0268-2605. IF₂₀₂₀ 4,105
8. 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. DOI: 10.17179/excli2019-2056. ISSN: 1611-2156. IF₂₀₂₀ 4,068

Публиковани радови у истакнутим међународним научним часописима (M22)

1. **Jovanović MM**, Marković KG, Grujović MŽ, Pavić J, Mitić M, Nikolić J, Šeklić D. Anticancer assessment and antibiofilm potential of *Laetiporus sulphureus* mushroom originated from Serbia. *Food Science & Nutrition*, 2023, 00, 1–10. DOI: 10.1002/fsn3.3577. ISSN: 2048-7177. IF₂₀₂₂ 3,9
2. Šeklić D, **Jovanović M**. *Platismatia glauca*—Lichen species with suppressive properties on migration and invasiveness of two different colorectal carcinoma cell lines. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 00, e14096. DOI: 10.1111/jfbc.14096 ISSN: 0145-8884. IF₂₀₂₂ 4,0

Публиковани радови у међународним часописима (M23)

1. 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, 14(6), 1934578X1986037. DOI: 10.1177/1934578X19860371 ISSN: 1934-578X. IF₂₀₁₉ 0,4

Публиковани рад у националном часопису (M51):

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, 175-192. DOI: 10.5937/KgJSci1840175J. ISSN: 1450-9636.

Саопштења на међународним скуповима штампана у целини (M33):

1. **Jovanović M**, Virijeвић K, Arsenijević D, Pecić K, Šeklić D. Expression of β -catenin marker in colorectal cancer cells after treatment with royal jelly. The 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. Online, 2022, 12(1), 23. ISSN 1420-3049. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13531>
2. **Jovanović M**, Virijeвић K, Pavić J, Arsenijević D, Pecić K, Kastratović N, Živanović M, Šeklić D. Antimigratory activity of royal jelly on HCT-116 colorectal cancer cells. The 3rd International Electronic Conference on Foods; Food, Microbiome, and Health: Biology and life sciences forum. Online, 2022, 18(1), 60. ISSN 2304-8158 - EISSN 2673-9976 <https://doi.org/10.3390/Foods2022-12951>



3. **Jovanović M**, Grujović M, Mladenović K, Mitić M, Nikolić J, Milivojević N, Šeklić D. Phenolic profile and effects of edible mushroom *Laetiporus sulphureus* extract on cervical cancer cell line. ISPEC 7th International Conference on Agriculture, Animal Sciences and Rural Development. Online, 2021- MUS/TURKEY, pp. 917-923. ISSUED: 23/09/2021 ISBN: 978-625-7720-61-8
4. **Jovanović M**, Virijeвић, K. Grujić, J. Živanović M, Šeklić, D. Extract of edible mushroom *Laetiporus sulphureus* affects redox status and motility of colorectal and cervical cancer cell lines. The 2nd International Electronic Conference on Foods - Future Foods and Food Technologies for a Sustainable World. Online, 2021, 6(1), 82. ISSN 2304-8158. <https://doi.org/10.3390/Foods2021-11028>
5. Virijeвић K, Marković B, Grujić J, **Jovanović M**, Kastratović N, Živanović M, Nikolić D, Filipović N. Electrospun poly(lactic acid)-chitosan nanofibers for wound healing application. Engineering Proceedings, 2023, 31(1), 24. <https://doi.org/10.3390/ASEC2022-13785> EISSN 2673-4591
6. Pecić K, **Jovanović M**, Arsenijeвић D, Pavić J, Grujović M, Mladenović K, Virijeвић K, Živanović M, Šeklić D. *Laetiporus sulphureus* affects migration and superoxide anion radical levels in HeLa cervical cancer cells. 3rd International Electronic Conference on Foods (Food, Microbiome, and Health—A Celebration of the 10th Anniversary of Foods' Impact on Our Wellbeing), Biology and Life Sciences Forum. 2022, 18(1), 6. <https://doi.org/10.3390/Foods2022-12933> EISSN 2673-9976
7. Arsenijeвић D, **Jovanović M**, Pecić K, Grujović M, Marković K, Šeklić D. Effects of *Laetiporus sulphureus* on viability of HeLa cells in co-culture system with *Saccharomyces boulardii*. 3rd International Electronic Conference on Foods (Food, Microbiome, and Health—A Celebration of the 10th Anniversary of Foods' Impact on Our Wellbeing), Biology and Life Sciences Forum. 2022, 18(1), 69. doi.org/10.3390/Foods2022-13028 ISSN 978-1586034993
8. Šeklić D, **Jovanović M**, Milivojević N, Živanović M, Marković S. Cordyceps sinensis edible mushroom reduces migration of colorectal adenocarcinoma cells. ISPEC 7th International Conference on Agriculture, Animal Sciences and Rural Development, Online, 2021- MUS/TURKEY, pp. 924-928. ISSUED: 23/09/2021 ISBN: 978-625-7720-61-8
9. Šeklić D, **Jovanović M**, Virijeвић K, Grujić J, Živanović M, Marković S. Effects of edible mushrooms *Phellinus linteus* and *Lentinus edodes* methanol extracts on colorectal cancer. The 2nd International Electronic Conference on Foods - Future

Foods and Food Technologies for a Sustainable World. Online, 2021, 6(1), 85. ISSN 2304-8158. <https://doi.org/10.3390/Foods2021-11055>

10. Šeklić D, **Jovanović M**, Milivojević N, Živanović M. Platinum(IV) complex and its corresponding ligand suppress cell motility and promote expression of Frizzled-receptor in colorectal cancer cells. 1st International Conference on Chemo and BioInformatics. Kragujevac, Serbia, 2021, pp. 288-291. ISBN 978-86-82172-01-7. DOI:10.46793/ICCB121.288S
11. Đukić T, Šeklić D, **Jovanović M**, Živanović M. Using numerical modeling to analyze the behavior of cancer cells after diverse co-treatments. 2nd International Conference on Chemo and Bioinformatics. Kragujevac, Serbia, 2023, pp. 355-358. ISBN: 978-86-82172-02-4. DOI: 10.46793/ICCB123.355DJ
12. Šeklić D, Đukić T, Živanović M, **Jovanović M**, Filipović N. Numerical modelling in assessment of different colorectal cancer cell lines behavior in treatment with cisplatin. The 21st IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering, Kragujevac, Serbia, 2021, pp. 42-43. ISBN: 978-1-6654-4261-9
13. **Jovanović M**, Virijeвић K, Arsenijeвић D, Pecić K, Šeklić D. Bee product royal jelly suppress EMT and invasiveness of HCT-116 cells. The 4th International Electronic Conference on Foods. Online, 2023, 26(1), 80. EISSN 2673-9976 <https://doi.org/10.3390/Foods2023-15064>
14. **Jovanović M**, Virijeвић K, Arsenijeвић D, Pecić K, Šeklić D. Royal jelly suppresses invasive potential of colorectal cancer cells by attenuating vimentin and Snail. The 4th International Electronic Conference on Applied Sciences. Online, 2023, 56(1), 186. EISSN 2673-4591. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15961>

Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (М₃₄):

1. 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.
2. 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. 6th 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.

3. Šeklić D, Glođović 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. 4th 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.
4. Šeklić D, **Jovanović M**, Marković S. Antimigratory potential of *Coprinus comatus* mushroom extract on colorectal cancer cells. 1st FoodEnTwin Workshop (Food and Environmental -Omics), Belgrade, 2019, pp. P17. ISBN 978-86-7220-099-7
5. **Jovanović M**, Šeklić D, Petrović N, Kosanić M, Marković S. Antitumor potential of *Hygrophorus eburneus* mushroom extract on colorectal cancer cells. 1st FoodEnTwin Workshop (Food and Environmental -Omics), Belgrade, 2019, pp. 42. ISBN 978-86-7220-099-7

Саопштења на националним научним скуповима штампана у целини (M₆₃)

1. Šeklić D, **Jovanović M**, Stanković M, Topuzović M, Marković S. Proapoptotski i antimigratorni efekti *Cordyceps sinensis* i *Ganoderma lucidum* na HCT-116 ćelijama. XXIV savetovanje o biotehnologiji sa međunarodnim učešćem, Čačak, 2019. *Conference Proceeding*, pp. 709-714. ISBN: 978-86-87611-68-9.

Саопштења на националним научним скуповима штампана у изводу (M₆₄)

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.

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

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације, Комисија је утврдила да планирани обим и циљеви истраживања, научни садржај, предмет и примењена методологија, као и представљени резултати и њихов значај са становишта актуелности у области Биологије, у потпуности одговарају пријављеној теми „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних хелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и

активном супстанцом 10H2DA". 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 називом „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA", публиковани су у виду 1 рада у научним часописима са SCI листе категорије M21, као и у виду научног рада у националном часопису M51 и 5 саопштења од међународног значаја.

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

Научни рад у врхунском међународном часопису (M₂₁):

1. Jovanović MM, Šeklić DS, Rakobradović JD, Planojević NS, Vuković NL, Vukić MD, Marković SD. Royal jelly and trans-10-hydroxy-2-decenoic acid inhibit migration and invasion of colorectal carcinoma cells. *Food Technology and Biotechnology*, 2022, 60(2), 213-224. DOI: 10.17113/ftb.60.02.22. ISSN: 1330-9862. IF₂₀₂₀ 3,918

Научни рад у националном часопису (M₅₁):

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, 175-192. DOI: 10.5937/KgJSci1840175J. ISSN: 1450-9636.

Саопштења на међународним скуповима штампана у целини (M₃₃):

1. Jovanović M, Virijeвић K, Arsenijević D, Pecić K, Šeklić D. Expression of β -catenin marker in colorectal cancer cells after treatment with royal jelly. The 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. Online, 2022, 12(1), 23. ISSN 1420-3049. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13531>
2. Jovanović M, Virijeвић K, Pavić J, Arsenijević D, Pecić K, Kastratović N, Živanović M, Šeklić D. Antimigratory activity of royal jelly on HCT-116 colorectal cancer cells. The 3rd International Electronic Conference on Foods; Food, Microbiome, and Health: Biology and life sciences forum. Online, 2022,

18(1), 60. ISSN 2304-8158 - EISSN 2673-9976
<https://doi.org/10.3390/Foods2022-12951>

3. **Jovanović M**, Virijević K, Arsenijević D, Pecić K, Šeklić D. Bee product royal jelly suppress EMT and invasiveness of HCT-116 cells. The 4th International Electronic Conference on Foods. Online, 2023, 26(1), 80. EISSN 2673-9976
<https://doi.org/10.3390/Foods2023-15064>
4. **Jovanović M**, Virijević K, Arsenijević D, Pecić K, Šeklić D. Royal jelly suppresses invasive potential of colorectal cancer cells by attenuating vimentin and Snail. The 4th International Electronic Conference on Applied Sciences. Online, 2023, 56(1), 186. EISSN 2673-4591. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15961>

Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (М₃₄):

1. 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.

7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на чињеницу да је колоректални карцином болест модерног доба, представља тему од велике актуелности у научним истраживањима. Агресивност карцинома зависи и присуство метастаза су најчешћи узрок леталног исхода малигнитета, и представљају значајан проблем у третману оболелих од карцинома. Стога су механизми ћелијске миграције и инвазије, пут ка ћелијској агресивности и могу сматрати почетним корацима у формирању метастаза, процеси од нарочитог значаја у области истраживања карцинома. Такође, присуство матичних одлика у карциномским ћелијама умногоме доприноси агресивном понашању карцинома, па се последњих година истиче неопходност испитивања и у овој области. Начин исхране у великој мери утиче на појаву колоректалног карцинома, а употреба пчелињих производа даје обећавајуће антитуморске резултате на *in vitro* и *in vivo* модел системима.

С тим у вези, резултати ове докторске дисертације имају значајан допринос у сагледавању хемијског састава матичног млеча са једне стране, као и анализи антимигранаторног и антиинвазивног потенцијала матичног млеча и активне компоненте млеча, киселине 10H₂DA са друге стране. Резултати ове дисертације доприносе објашњавању механизма деловања испитиваних пчелињих производа у смислу регулације EMT процеса и за њега везаних маркера, који стоји у основи миграаторног и

инвазивног потенцијала, као и матичних одлика присутних у карциномским ћелијама. С обзиром на ћелијски специфичне одговоре на испитиване дозе третмана, добијене у овом истраживању, потребне су додатне анализе ефеката 10H2DA, како би се унапредили антитуморски ефекти овог третмана на агресивне, миграторне и инвазивне форме колоректалног карцинома. Добијени резултати су од великог значаја у погледу заштите здравља људи, као и за област истраживања.

8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Милене М. Јовановић** представљени су у оквиру докторске дисертације под називом **„Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA”**, и у виду научног радова публикованог у међународном научном часопису као и у виду конгресних саопштења са међународних скупова публикованих у зборницима радова. Рукопис докторске дисертације садржи 164 странице текста, 20 слика, 8 шема, 43 графикана и 4 табеле, док литературу чини 272 библиографских јединица, као и 21 јединицу прилога. Резултати ће бити презентовани 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 **Милене М. Јовановић** под називом **„Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA”**, резултат оригиналног истраживачког рада и да је заснована на савременим научним сазнањима са фундаменталним теоријским значајем у науци и потенцијалном применом у пракси. Квалитет научних резултата ове дисертације је верификован публикавањем научног рада у часопису са SCI листе категорије M21, као и у виду научног рада у националном часопису M51 и 6 саопштења од међународног значаја.

Докторска дисертација је урађена под менторством др Драгане Шеклић, научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу.

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-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију кандидата **Милене М. Јовановић** под називом **„Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и**



примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA", и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,
4.02.2024.

Чланови комисије:

Др Наташа Здравковић, ванредни професор
Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука
ужа научна област: Интерна медицина, гастроентерохепатологија
председник Комисије

Др Емина Малишић, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд
ужа научна област: Онкологија

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

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

Др Андрија Тирић, доцент
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
ужа научна област: Аналитичка хемија

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 Милене М. Јовановић

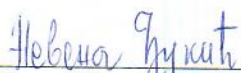
Веће Катедре Института за биологију и екологију 24. 01. 2024. год., није прихватило претходни Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Милене М. Јовановић, због садржајних (методолошких), а не процедуралних пропуста - **коригован Извештај** је поново у процедури са новим датумом који из претходно наведених разлога **прелази рок за достављање Извештаја од 60 дана** (Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу је на седници 18.10.2023. год. донело одлуку бр. IV-01-776/7 о именовању председника и чланова Комисије за оцену и одбрану).

Обзиром да се ради о кандидату који је своју дисертацију пријавио 15.07.2020. и пре ступања на снагу претходног Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу (април, 2022) – **оцена испуњености услова оцењује се према прописима који су важили у време пријаве докторске дисертације**, а то је најмање **један рад** студента који је повезан са садржајем докторске дисертације у којем је он први аутор, објављен у часопису са SCI листе – што кандидат наводи као доказ о испуњености услова за одбрану докторске дисертације.

На основу увида у писани материјал Извештаја Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA“, кандидата Милене М. Јовановић, 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, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.**

Руководилац ДАС Биологије

У Крагујевцу,
05. 02. 2024. године


др Невена Ђукић, редовни професор



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
ДЕКАНУ ФАКУЛТЕТА

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA	
Кандидат	Милена М. Јовановић	
Ментор	Др Драгана Шеклић, научни сарадник	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	31.01.2024.	

1. Као ментор предложене докторске дисертације, изјављујем да је докторска дисертација под насловом „Молекуларни механизми миграције и инвазије имортализованих и примарних ћелијских линија колоректалног карцинома у третману матичним млечом и активном супстанцом 10H2DA“ оригинално дело кандидата Милене Јовановић.
2. Као ментор ове докторске дисертације изјављујем да су у горе наведеној дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора, што потврђује и попис литературе који садржи 272 референце цитираних у тексту.
3. На Универзитету у Крагујевцу је софтвером за проверу оригиналности утврђен индекс сличности од 6%. Степен подударања је последица понављања устаљених израза у оквиру методологије, навођења литературних података, затим општих података о кандидату, установама и члановима Комисије, као и приложених сепарата радова које је кандидат публиковао као први аутор.

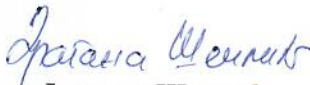
С обзиром да је велики део дисертације без икаквог подударања са текстовима других аутора, ова дисертација представља резултат оригиналног рада кандидата Милене М. Јовановић, те изјављујем да аутоматском претрагом није утврђено постојање плагијаризма.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 5. став 1. алинеја 4. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да Извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

31.01.2024.

ПОТПИС МЕНТОРА


др Драгана Шеклић