

ОБРАЗАЦ 3

30.10.2024

04	450/3-2	-
----	---------	---

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 16.10.2024. године (број одлуке: IV-01-702/10) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Интегрисана *in silico* и *in vitro* анализа молекуларних механизама деловања рузмаринске киселине и њеног фенетил-естра на функционална својства хориокарциномских ћелија”, и испуњености услова кандидата Саре Милојевић, истраживач приправник и предложеног ментора др Мирјане Нацка-Алексић, виши научни сарадник за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ  
О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА  
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА  
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1. Наслов докторске дисертације: „Интегрисана <i>in silico</i> и <i>in vitro</i> анализа молекуларних механизама деловања рузмаринске киселине и њеног фенетил-естра на функционална својства хориокарциномских ћелија“
1.2. Научна област докторске дисертације: Биолошке науке
1.3. Образложение теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Хориокарцином је редак и агресиван карцином пореклом од ћелија трофобласта. Карактерише га изузетно брз раст и склон је раном метастазирању, јер иницијално здраве трофобластне ћелије имају висок инвазивни потенцијал. Иако је хориокарцином високо осетљив на стандардну хемиотерапију, уз постизање стопе излечења од преко 90%, истраживање алтернативних комбинованих терапија, укључујући природна једињења са потенцијалним антитуморским ефектима, постаје све значајније услед могућих нежељених ефеката стандардне терапије.

Рузмаринска киселина (РК) је естар кафеинске киселине и спада у природне полифеноле присутне у јестивим биљкама попут рузмарина, жалфије, нане и др. Захваљујући израженим антиоксидативним, антиинфламаторним, антитуморским и другим повољним својствима, ефекти РК и њених деривата све чешће се испитују на различитим експерименталним моделима карцинома. Показано је да фенетил-естар рузмаринске киселине (ФЕРК), због веће липофилности има већу биорасположивост и, следствено, већу ефикасност. Међутим, спектар биолошких ефеката РК и ФЕРК, као и њихови молекуларни механизми још увек нису довољно истражени.

Предмет истраживања предложене дисертације је интегрисана *in silico* и *in vitro* анализа молекуларних механизама деловања РК и ФЕРК на ћелије хориокарцинома. Предложена методологија комбинује компјутерске и експерименталне технике за разумевање потенцијалних терапијских ефеката ових супстанци. Користиле би се *in silico* методе, попут идентификације диференцијално експримираних гена (енгл. *Differentially Expressed Genes*, DEGs) у JAr 8/SVneo, функционалне аnotације група гена/протеинских мрежа и сл., како би се идентификовали потенцијални гени и сигнални путеви на које РК и ФЕРК могу утицати. Добијени резултати биће валидирани у *in vitro* експериментима на JAr ћелијама. Комбиновани приступ олакшава оптимизацију и повећава релевантност експерименталног дизајна, уједно смањујући трошкове и време потребно за истраживање.

### 1.3.2. Полазне хипотезе

***In silico* методе су идентификовале кључне DEGs и сигналне путеве у хориокарциномским ћелијама - *In silico* анализе ће указати на специфичне DEGs и сигналне путеве у JAr хориокарциномским ћелијама у односу на здраве ћелије трофобласта, што ће омогућити прецизније одређивање потенцијалних молекуларних мета за деловање РК и ФЕРК.**

**РК и ФЕРК имају значајне утицаје на биолошке функције хориокарциномских ћелија -** Након генске онтологије и функционалне аnotације DEGs, функционални *in vitro* тестови ће показати значајне ефекте РК и ФЕРК на главне биолошке процесе хориокарциномских ћелија, изабране на основу *in silico* анализа као и њихове молекуларне корелате у JAr ћелијама.

**ФЕРК показује већу ефикасност у поређењу са РК -** ФЕРК ће, услед својих побољшаних липофилних својстава и веће биорасположивости, испољити значајније ефекте у поређењу са РК на *in vitro* моделу хориокарцинома – монокултури хориокарциномске JAr ћелијске линије.

### 1.3.3. План рада

**I фаза – припрема и обрада података:** 1. прикупљање података о експресији гена у JAr ћелијама и здравим трофобластима; 2. интеграција података из постојећих база података и припрема за анализу; 3. филтрирање и нормализација података о експресији гена.

**II фаза – *in silico* анализе:** 1. анализа података како би се идентификовали DEGs у JAr ћелијама у поређењу са здравим ћелијама трофобласта; 2. примена методе генске онтологије и функционалне аnotације претходно идентификованих гена; 3. анализа мрежа протеина и сигналних путева који су повезани са DEGs, 4. селекција најзначајнијих гена и протеина за експерименталну валидацију.

**III фаза – *in vitro* тестови:** 1. култивација JAr ћелија и припрема за РК/ФЕРК третмане; 2. оптимизација и спровођење функционалних тестова за процену ефекта РК и ФЕРК на изабраним ћелијским процесима; 3. квалитативна и квантитативна анализа ефеката РК/ФЕРК третмана на ћелијске процесе.

**IV фаза – поређење ефеката РК и ФЕРК:** 1. процена биолошких ефеката ФЕРК у односу на РК; 2. статистичка обрада резултата *in vitro* експеримената.

**V фаза – сумирање и интерпретација резултата:** 1. интеграција резултата *in silico* и *in vitro* анализа и њихова интерпретација у контексту молекуларних механизама деловања РК и ФЕРК; 2. формулисање закључака на основу добијених резултата, ограничења студије као и препоруке за даљи рад.

#### 1.3.4. Методе истраживања

Истраживање ће користити комбинацију *in silico* и *in vitro* метода:

***In silico* методе:** Анализа DEGs помоћу доступних база података (енгл. *Gene Expression Omnibus*, GEO) за идентификацију гена чија је експресија значајно промењена у ћелијама хориокарцинома у односу на здраве ћелије трофобласта. Генска онтолошка (енгл. *Gene Ontology*, GO) анализа за категоризацију и функционалну анотацију гена према биолошким процесима, молекуларним функцијама и ћелијским компонентама. Анализа сигналних путева (енгл. *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, KEGG) како би се идентификовали сигнални путеви који су најистакнутији у хориокарциномским ћелијама према DEGs. Молекуларни докинг РК и ФЕРК ће се користити у сврху анализирања потенцијалних места везивања и снаге интеракције са протеинима, нуклеинским киселинама и другим ћелијским молекулима од интереса. Анализа интеракција лиганд-протеин, након молекуларног докинга, омогућиће детаљније разумевање интеракција и потенцијалних механизама деловања РК и ФЕРК у хориокарциномским ћелијама.

***In vitro* методе:** колориметријски тестови метаболичке активности ћелија (жуто обојен тетразолијум бромид супстрат), вијабилности/интегритета ћелијске мемране (трипан плаво бојење); тестови ћелијске мобилности: адхезивност (бојење бојом кристал љубичасто), инвазивност (продирање у гел матрице), миграција (кретање кроз порозне мемране); тестови пролиферације и ћелијске смрти (детекција карактеристичних маркера апоптозе); квантификације експресије гена (квантитативна ланчана реакција полимеризације) и протеина (имунофлуоресценца); тестови ензимске активности и друге.

#### 1.3.5. Циљ истраживања

**Основни циљ истраживања** предложене дисертације је да се испита утицај РК и ФЕРК на функционална својства JAr ћелија, као и да се идентификују молекуларни медијатори уочених биолошких феномена. Да би се реализовао овај основни циљ, постављено је неколико специфичних потциљева: 1) *in silico* методом идентификовати кључне DEGs и сигналне путеве у хориокарциномским ћелијама који би могли да буду релевантни за канцерогенезу, као и потенцијалне молекуларне мете деловања РК/ФЕРК у оквиру идентификованих гена и сигналних путева; 2) функционалним *in vitro* тестовима директно испитати утицај РК/ФЕРК на претходно изабране кључне биолошке процесе и циљне молекуле/сигналне путеве у JAr ћелијама; 3) упоредити ефекте РК и ФЕРК на изабране процесе JAr ћелија и експресију специфичних молекула.

Стечена сазнања имају шири циљ да допринесу општем знању о ефектима и механизима деловања биолошки активних супстанци присутних у храни, и евентуално отворе пут за клиничке студије које би испитивале алтернативне терапеутске интервенције у комбинованој терапији малигних и других болести трофобласта, са минималним токсичним дејством на здраве ћелије пацијента.

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

***In silico* анализе:** Идентификовани кључни DEGs и сигнални путеви у JAr ћелијама у односу на здраве трофобласте и циљни протеини и путеви деловања РК/ФЕРК. У случају добијања превеликог броја DEGs или других неочекиваних резултата, параметри и стратегија анализе ће се додатно оптимизовати.

**In vitro тестови:** Показани значајни ефекти РК и ФЕРК на функционална својства JAr ћелија. У случају добијања неочекиваних резултата, експериментални услови ће се додатно оптимизовати, користиће се одговарајуће методолошке алтернативе или ће се испитати додатна функционална својства ћелија и молекули.

**Поређење ефекта РК и ФЕРК:** ФЕРК би требало да има значајније ефекте на праћене ћелијске процесе у односу на РК, захваљујући већој биорасположивости унутар ћелија. Имајући у виду разлике у формулацији, стабилности, а могуће и механизму деловања испитиваних супстанци, резултати могу варирати у зависности од изабраног теста и анализираног параметра.

**Резултати студије ће пружити увид у молекуларне механизме деловања РК и ФЕРК, као и у нове терапијске опције које би биле комплементарне конвенционалној терапији малигних болести.**

#### 1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

**Увод** - Преглед значаја истраживања утицаја РК и ФЕРК на патолошке процесе у трудноћи, са посебним акцентом на патологију постельице и малигне болести трофобласта. Дефинишу се кључни појмови и релевантност истраживања са аспекта молекуларне биологије, биологије функционалних састојака хране и онкологије.

**Циљ** - Дефинисање општег и специфичних потчиљева.

**Методологија** - Детаљан опис методолошког приступа, *in silico* и *in vitro* метода.

**Резултати** - Преглед добијених резултата истраживања, укључујући идентификацију DEGs/сигналних путева за кључне процесе у JAr ћелијама и молекуларних мета деловања РК/ФЕРК, као и испитивање ефекта РК/ФЕРК на функционална својства JAr ћелија.

**Дискусија** - Интерпретација добијених резултата у контексту постојећих доказа, терапијских импликација и ограничења студије.

**Закључак** - Сумирање кључних налаза, главне терапијске импликације и препоруке за будуће студије.

**Литература** - Списак релевантних извора који ће бити коришћени током истраживања.

1. Bouammali, H., et al. Rosemary as a Potential Source of Natural Antioxidants and Anticancer Agents: A Molecular Docking Study. *Plants*, 13(1), 2023, 89. doi: 10.3390/plants13010089
2. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 74, 2021, 3–28. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.02.005
3. Tan, Q., et al. Integrated Bioinformatic Analysis of Competing Endogenous RNA Network of Choriocarcinoma. *Medical science monitor*, 27, 2021, e931475. doi: 10.12659/MSM.931475
4. Wu, B., Xi, S. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes and pathways in the development of cervical cancer. *BMC cancer*, 21(1), 2021, 733. doi: 10.1186/s12885-021-08412-4

#### 1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Хориокарцином је изузетно агресиван тумор трофобласта, који се одликује брзим растом и раним метастазирањем<sup>1</sup>. Упркос постојећим терапијским опцијама, ефикасност лечења и даље је ограничена раном дијагнозом и често праћена значајним нежељеним ефектима, резистенцијом на хемиотерапије и/или рецидивима<sup>2</sup>. У потрази за новим терапијским опцијама, све чешће се испитују природна једињења са антитуморским својствима како би се побољшала ефикасност и/или смањила токсичност конвенционалне хемиотерапије.

Досадашња истраживања су показала да РК и њени деривати имају антиоксидативна, антиинфламаторна, антимикробна и антитуморска својства, што их чини потенцијално корисним у терапији различитих врста карцинома<sup>3</sup>. *In vitro* студије сугеришу да РК може инхибирати раст и пролиферацију различитих типова малигних ћелија, укључујући ћелије карцинома колона, дојке,

простате, панкреаса, оваријума и друге<sup>4,5</sup>. Значајно смањење тумора под дејством РК показано је и на анималним моделима карцинома колона, јетре, простате, хематолошким малигнитетима и др.<sup>4</sup> Претпоставља се да одговорни механизми укључују модулацију редокс и инфламацијских путева, као и програмирану ћелијску смрт<sup>5</sup>. Показано је да РК инхибира инвазију и миграцију ћелија хепатоцелуларног карцинома модулацијом сигналних путева PI3K/Akt<sup>6</sup> и NF-κB<sup>7</sup>. Утицај РК и њених деривата још увек није испитан на моделу хориокарцинома.

Иако истраживања указују да ФЕРК показује јаче биолошке ефекте од полазне супстанце због веће липофилности и побољшане пенетрације у ћелије<sup>8</sup>, студије о антитуморској активности ФЕРК су практично непостојеће. Истраживања на *in vivo* моделима аутоимуности су показала да ФЕРК поседује антиинфламаторна својства која испољава углавном индукујући смањење експресије проинфламаторних цитокина<sup>9</sup> и азот-оксида<sup>10</sup>. Ова антиинфламаторна својства би такође могла да буду значајна за евентуалне антитуморске ефекте ФЕРК, с обзиром на улогу инфламације у настанку и прогресији тумора.

У закључку, испитивање РК и ФЕРК може пружити основне податке за будућа клиничка испитивања и убрзати развој комбинованих терапија које користе природне и синтетичке агенсе. Добијени резултати и разумевање молекуларних механизама деловања ових супстанци би могли да помогну у идентификовању молекуларних специфичности ћелија хориокарцинома на које се могу усмерити нови терапијски агенси, који би имали и бољи сигурносни профил. Коришћење природних деривата у комбинацији са конвенционалним терапијским агенсима може побољшати исходе лечења и смањити резистенцију на хемиотерапију.

Релевантне референце:

1. Cheung, A. N., Zhang, H. J., Xue, W. C., Siu, M. K. Pathogenesis of choriocarcinoma: clinical, genetic and stem cell perspectives. *Future oncology (London, England)*, 5(2), 2009, 217–231. doi: 10.2217/14796694.5.2.217
2. Silva, A. L. M. D., Monteiro, K. D. N., Sun, S. Y., & Borbely, A. U. Gestational trophoblastic neoplasia: Novelties and challenges. *Placenta*, 116, 2021, 38–42. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.013
3. Ijaz, S., Iqbal, J., Abbasi, B. A., Ullah, Z., Yaseen, T., Kanwal, S., Mahmood, T., Sydykbayeva, S., Ydyrys, A., Almarhoon, Z. M., Sharifi-Rad, J., Hano, C., Calina, D., Cho, W. C. Rosmarinic acid and its derivatives: Current insights on anticancer potential and other biomedical applications. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 162, 2023, 114687. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114687
4. Moore, J., Yousef, M., Tsiani, E. Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols. *Nutrients*, 8(11), 2016, 731. doi: 10.3390/nut8110731
5. Konstantinou, E. K., Panagiotopoulos, A. A., Argyri, K., Panoutsopoulos, G. I., Dimitriou, M., Gioxari, A. Molecular Pathways of Rosmarinic Acid Anticancer Activity in Triple-Negative Breast Cancer Cells: A Literature Review. *Nutrients*, 16(1), 2023, 2. doi: 10.3390/nu16010002
6. Wang, L., Yang, H., Wang, C., Shi, X., Li, K. Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells SMMC 7721 via PI3K/AKT/mTOR signal pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 120, 2019, 109443. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109443
7. An, Y., Zhao, J., Zhang, Y., Wu, W., Hu, J., Hao, H., Qiao, Y., Tao, Y., An, L. Rosmarinic Acid Induces Proliferation Suppression of Hepatoma Cells Associated with NF-κB Signaling Pathway. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 22(5), 2021, 1623–1632. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.5.1623
8. Gerogianni, P. S., Chatziathanasiadou, M. V., Diamantis, D. A., Tzakos, A. G., Galaris, D. Lipophilic ester and amide derivatives of rosmarinic acid protect cells against H2O2-induced DNA damage and apoptosis: The potential role of intracellular accumulation and labile iron chelation. *Redox biology*, 15, 2018, 548–556. doi: 10.1016/j.redox.2018.01.014

9. Koprivica, I., Jonić, N., Diamantis, D., Gajić, D., Saksida, T., Pejnović, N., Tzakos, A. G., Stojanović, I. Phenethyl ester of rosmarinic acid attenuates autoimmune responses during type 1 diabetes development in mice. *Life sciences*, 288, 2022, 120184. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120184
10. Stegnjaić, G., Lazarević, M., Diamantis, D. A., Djedović, N., Jevtić, B., Stanisavljević, S., Dimitrijević, M., Momčilović, M., Tzakos, A. G., Miljković, Đ. Phenethyl ester of rosmarinic acid ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology letters*, 251, 2022, 9–19. doi: 10.1016/j.imlet.2022.09.006

#### 1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидаткиња Сара Милојевић ће у процесу израде докторске дисертације под називом „Интегрисана *in silico* и *in vitro* анализа молекуларних механизама деловања рузмаринске киселине и њеног фенетил-естра на функционална својства хориокарциномских ћелија“ примењивати све аспекте савременог научноистраживачког рада, усмеравајући се на основне научне принципе, као што су предмет истраживања, полазне хипотезе, методе и циљеви. У оквиру рада, кандидаткиња ће анализирати постојеће релевантне литературне изворе, углавном најновије публикације, како би провела верификацију полазних хипотеза. Очекује се да ће добијени резултати бити научно потврђени и публиковани у међународним часописима, као и представљени на стручним и научним конференцијама.

Предложена студија показује висок степен научне заснованости захваљујући комбинацији савремених *in silico* и *in vitro* методологија, које представљају добро утемељене и широко прихваћене приступе у истраживању молекуларних механизама деловања природних једињења. Коришћење биоинформатичких метода, као што су анализа диференцијално експримираних гена и мрежа сигналних путева, омогућава дубље разумевање потенцијалних молекуларних циљева РК и ФЕРК. Овај иновативни приступ у значајној мери оптимизује експериментални дизајн и омогућава поуздано предвиђање ефеката пре *in vitro* валидације. Научна заснованост теме додатно је поткрепљена актуелним истраживањима која указују на значај природних једињења у комбинованом лечењу карцинома, посебно у контексту агресивних тумора отпорних на стандардну терапију. Ова студија представља важан корак у разумевању механизама деловања ових супстанци на хориокарциномске ћелије, што може отворити нове могућности за истраживање и развој алтернативних терапија са потенцијално низим нивоом токсичности за пацијенте.

На основу наведених чињеница и у складу са досадашњим истраживањима у овој области, позитивно оцењујемо научну заснованост теме предложене докторске дисертације кандидата Саре Милојевић и предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да наставе са поступком и усвоје предложену тему докторске дисертације.

## 2. Подаци о кандидату

### 2.1. Име и презиме кандидата:

Сара Милојевић

### 2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Биологија, 2021. година

### 2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Сара Милојевић је рођена 17.01.1996. године у Рашчи. Завршила је Основну школу „Сутјеска“ 2011. године, а затим и Гимназију у Рашчи. Године 2015. уписала је основне студије екологије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, које је завршила 2019. године са просечном оценом 9.10. На истом факултету, завршила је мастер студије опште биологије 2021. године са просечном оценом 9.89, бранећи рад под називом: „Процена патофизиолошких ефеката клиничких концентрација проинфламаторног интерлеукина-6

*детектованих код пајената са COVID-19 на хомеостазу ћелија хумане плаценте“.* Уписала је докторске академске студије биологије 2021. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, уз сагласност наставника саветника проф. др Милоша Матића. Према изборној области Студијског програма докторских академских студија биологије, положила је све обавезне и релевантне предмете изборних блокова. Звање истраживача-приправника стекла је 2022. године, када је испунила услове Министарства науке и технолошког развоја за укључивање у рад младих истраживача. Непосредно након добијања одлуке о избору у звање, запослена је и активно укључена у истраживачки рад на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, у оквиру Института за биологију и еколођију. Њена научноистраживачка активност је усмерена на (пато)физиологију и молекуларну биологију хумане репродукције, као и имплементацију биоинформатичких анализа у овој области.

#### 2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидаткиња Сара Милојевић, у звању истраживача приправника, ангажована је на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Њено истраживачко интересовање обухвата физиологију и молекуларну биологију, са посебним фокусом на молекуларну биологију канцера, репродуктивну биологију и патофизиолошке процесе у репродукцији, као и испитивање биоактивних супстанци пореклом из природних извора. Кандидаткиња је аутор/коаутор три научна рада, од којих је један објављен у међународном часопису категорије M23 (2024.), док су две публикације објављене у националним часописима међународног значаја категорије M24 (2022., 2024.). Сара Милојевић је своје истраживачке резултате представила на пет значајних научних конференција, чиме је допринела научној заједници и сарадњи између различитих истраживачких тимова. Посебно се истиче њена сарадња са Институтом за примену нуклеарне енергије (ИНЕП) Универзитета у Београду од 2023. године, што доприноси интердисциплинарности и квалитету њеног научног рада. Сарадња је до сада резултовала једним публикованим радом у националном часопису од међународног значаја (M24) и саопштењем са међународног скупа штампаног у изводу (M34). Кандидаткиња је члан Биохемијског друштва Србије и Српског биолошког друштва "Стеван Јаковљевић", где континуирано доприноси развоју науке и ширењу знања.

#### 2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

##### Радови објављени у међународним часописима (M23):

1. Stefanović O, Rakonjac A, Nikodijević D, Milojević S, Dinić A, Simić S. Freshwater algae Cladophora glomerata and Vaucheria sp. from Serbia as sources of bioactive compounds: Chemical analysis and biological activities. *Archives of Biological Sciences*, 76(2), 2024, p. 175-189. doi: 10.2298/ABS240215012S. – M23

##### Радови објављени у научним националним часописима међународног значаја (M24):

1. Milojević S, Nikodijević D, Milutinović M, Kosanić M, Petrović N, Jovanović Krivokuća M, Nacka-Aleksić M. Exploring Amanita muscaria (L.) Lam.: Cytotoxic, proapoptotic and antiferroptotic effect of acetone extract on JAR choriocarcinoma cell line. *Kragujevac Journal of Science*, Volume 46(1), 2024, 121-135. doi: 10.5937/KgJSci2401121M – M24

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

2. Matić M, Obradović A, Paunović M, Milošević M, **Milojević S**, Planojević N, Ognjanović B. The physiological role of interleukin-6 in the placenta and its pathological potential in pregnancy. *Biologia Serbica*, 44(1), 2022., pp. 52–57. Zenodo. doi: 10.5281/zenodo.7075110. – **M24**

**Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):**

1. **Milojević S**, Nikodijević D, Milutinović M, Kosanić M, Petrović N, Jovanović Krivokuća M, Nacka-Aleksić M. Cytotoxic, Proapoptotic, and Antiferroptotic Effects of Amanita muscaria on Choriocarcinoma Cells. *XIII Conference of Serbian Biochemical Society „Amplifying Biochemistry Concepts“*, Kragujevac, Serbia. 2024, pp.120. ISBN 978-86-7220-141-3. – **M34**
2. **Milojević S**, Obradović A, Paunović M, Milošević M, Ognjanović B, Matić M. Evaluation of pathophysiological effects of clinical concentrations of proinflammatory interleukin-6 detected in patients with COVID-19 on homeostasis of human trophoblast cells. *10th Conference of Serbian Biochemical Society „Biochemical Insights into Molecular Mechanisms“*, Kragujevac, Serbia. 2021, pp.101. ISBN 978-86-7220-108-6 (FOC). – **M34**

**Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):**

1. Blagojević S, Jovanić J, Andrić B, Milutinović M, Nikodijević D, **Milojević S**, Radenković N, Arsenijević P, Cvetković D. Dijagnostički značaj mikroRNK-126 u ranom stadijumu adenokarcinoma endometrijuma. *Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević“*, Kragujevac, Srbija, 2023., pp.102. ISBN 978-86-905643-4-7. – **M64**
2. Blagojević S, Jovanić J, Andrić B, Milutinović M, Nikodijević D, **Milojević S**, Radenković N, Arsenijević P, Cvetković D. MIR200A and MIR210 as potential markers in detection of endometrial adenocarcinomas. *CoMBoS2 - 2nd Congress of Molecular Biologists of Serbia*, Belgrade, Serbia. 2023, pp. 54. ISBN 978-86-7078-173-3. – **M64**
3. Planojević N, Obradović A, **Milojević S**, Vukić M, Vuković N, Matić M. Ispitivanje antitumorskog delovanja esencijalnog ulja crnog bibera (*Piper nigrum L.*) u ćelijama humanog hepatocelularnog karcinoma HepG2. *Treći kongres biologa Srbije, Zlatibor, Srbija*. 2022, str. 381, ISBN: 978-86-81413-09-8. – **M64**
4. Matić M, Obradović A, Paunović M, **Milojević S**, Milošević M, Ognjanović B. Fiziološke uloge interleukina-6 u trofoblastima i patofiziološke implikacije. *Treći kongres biologa Srbije, Zlatibor, Srbija*. 2022, str. 345, ISBN: 978-86-81413-09-8. – **M64**

**2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):**

Кандидаткиња Сара Милојевић је положила све испите и испунила све обавезе предвиђене планом и програмом на Докторским академским студијама Биологије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу, са укупном просечном оценом 9,86. Као доказ, кандидаткиња је приложила Уверење о положеним испитима и укупном броју стечених ЕСПБ бодова. На основу прегледа научноистраживачког рада и достављених публикација закључујемо да је кандидаткиња Сара Милојевић испунила све услове прописане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, тиме што је објавила најмање један рад у часопису категорије M20 и

један рад у часопису Факултета. Према томе, позитивно оцењујемо подобност кандидаткиње за израду предложене теме докторске дисертације и сматрамо да Сара Милојевић испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

### 3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Др Мирјана Нацка-Алексић

3.2. Звање и датум избора:

Виши научни сарадник, 22.02.2022.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Биолошке науке

3.4. НИО у којој је запослен:

Универзитет у Београду, Институт за приимену нуклеарне енергије (ИНЕП)

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (автори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

#### Радови објављени у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

1. Pirković A, Vilotić A, Borozan S, Nacka-Aleksić M, Bojić-Trbojević Ž, Jovanović Krivokuća M, Battino M, Giampieri F, Dekanski D. Oleuropein Attenuates Oxidative Stress in Human Trophoblast Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):197. doi: 10.3390/antiox12010197 – **M21a**

2. Kostić S, Vilotić A, Pirković A, Dekanski D, Borozan S, Nacka-Aleksić M, Vrzić-Petronijević S, Jovanović Krivokuća M. Caffeic acid protects human trophoblast HTR-8/SVneo cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and genotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2022;163:112993. doi: 10.1016/j.fct.2022.112993 – **M21a**

#### Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21):

1. Pirković A, Jovanović Krivokuća M, Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D. Oleuropein Stimulates Migration of Human Trophoblast Cells and Expression of Invasion-Associated Markers. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):500. doi: 10.3390/ijms25010500 – **M21**

2. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14574. doi: 10.3390/ijms232314574 – **M21**

3. Nacka-Aleksić M, Pilipović I, Kotur-Stevuljević J, Petrović R, Sopta J, Leposavić G. Sexual dimorphism in rat thymic involution: a correlation with thymic oxidative status and inflammation. *Biogerontology*. 2019;20(4):545-569. doi: 10.1007/s10522-019-09816-3 – **M21**

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (автори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

#### Радови објављени у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

- Pirković A, Vilotić A, Borozan S, **Nacka-Aleksić M**, Bojić-Trbojević Ž, Krivokuća MJ, Battino M, Giampieri F, Dekanski D. Oleuropein Attenuates Oxidative Stress in Human Trophoblast Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(1):197. doi:10.3390/antiox12010197 – **M21a**
- Kostić S, Vilotić A, Pirković A, Dekanski D, Borozan S, **Nacka-Aleksić M**, Vrzić-Petronijević S, Jovanović Krivokuća M. Caffeic acid protects human trophoblast HTR-8/SVneo cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and genotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2022;163:112993. doi: 10.1016/j.fct.2022.112993 – **M21a**

**Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21):**

- Nacka-Aleksić M**, Pirković A, Vilotić A, Bojić-Trbojević Ž, Jovanović Krivokuća M, Giampieri F, Battino M, Dekanski D. The Role of Dietary Polyphenols in Pregnancy and Pregnancy-Related Disorders. *Nutrients*. 2022;14(24):5246. doi: 10.3390/nu14245246 – **M21**

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Виши научни сарадник, др Мирјана Нацка-Алексић бави се научноистраживачким радом у области молекуларне биологије, са посебним фокусом на репродуктивну биологију и патофизиолошке процесе у трофобластним ћелијама. Њена истраживања укључују испитивање утицаја природних полифенола и других биоактивних супстанци на функционисање трофобласта, као и молекуларне механизме који су од значаја за нормалну и патолошку трудноћу. Главни фокус њених истраживања је на молекуларним механизмима који утичу на оксидативни стрес, инфламаторне процесе и миграцију трофобластних ћелија. Др Мирјана Нацка-Алексић је аутор и коаутор више од 50 научних публикација, од којих је велики број у међународним часописима са високим импакт фактором.

Имајући у виду њену стручност, научни рад и објављене радове, као и опште услове студијског програма и аката Природно-математичког факултета и Универзитета у Крагујевцу, сматрамо да др Мирјана Нацка-Алексић испуњава све услове да буде ментор кандидаткињи у оквиру предложене докторске дисертације.

**4. Подаци о предложеном коментору**

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

/

4.2. Звање и датум избора:

/

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

/

4.4. НИО у којој је запослен:

/

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (автори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број\*, категорија):  
/

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (автори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):  
/

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?  
[изаберите]

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):  
/

## 5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Сари Милојевић одобри израда докторске дисертације под насловом „Интегрисана *in silico* и *in vitro* анализа молекуларних механизама деловања рузмаринске киселине и њеног фенетил-естра на функционална својства хориокарциномских ћелија” и да се за ментора/коментора именује др Мијрана Нацка-Алексић, виши научни сарадник //, /.

### Чланови комисије:

*Милош Матић*  
Др Милош Матић, ванредни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Биолошке науке / Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија

### Председник комисије

*Милене Милутиновић*  
Др Милене Милутиновић, доцент

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Биолошке науке / Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија

### Члан комисије

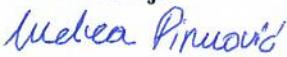


Др Бранко Арсић, доцент

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Крагујевцу

Електротехничко и рачунарско инжењерство /  
Примењено рачунарство

**Члан комисије**

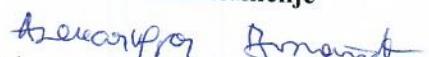


Др Андреа Пирковић, виши научни сарадник

Институт за примену нуклеарне енергије  
(ИНЕП), Универзитет у Београду

Биолошке науке

**Члан комисије**



Др Александра Вилотић, научни сарадник

Институт за примену нуклеарне енергије  
(ИНЕП), Универзитет у Београду

Биолошке науке

**Члан комисије**



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ

30. 10. 2024

04 750/3-1 -

Предмет 1: Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора за израду докторске дисертације

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова студенкиње ДАС Биологије, Саре Милојевић, и предложеног ментора, др Мирјане Нацка-Алексић, вишег научног сарадника, за израду докторске дисертације, дајем следеће мишљење:

Комисија је у предвиђеном року од 30 дана према Правилнику Универзитета, поднела Извештај о испуњености услова кандидата Саре Милојевић, о научној заснованости теме „Интегрисана *in silico* и *in vitro* анализа молекуларних механизама деловања рузмаринске киселине и њеног фенетил-естра на функционална својства хориокарциномских ћелија”, и предлогу ментора др Мирјане Нацка-Алексић, вишег научног сарадника Универзитет у Београду, Институт за примену нуклеарне енергије (ИНЕП).

Детаљно је анализиран научни приступ и дата процена научног доприноса крајњег исхода рада, образложен је предмет, методе и циљеви, образложена тема и усклађеност предмета истраживања, предложене хипотезе, извора података, метода анализе - са критеријумима науке, уз поштовање научних принципа за израду докторске дисертације. У Извештају је приказана биографија, преглед научно-истраживачког рада и библиографија студенкиње ДАСБ, Саре Милојевић. Такође је Комисија предложила ментора за израду докторске дисертације, др Мирјану Нацка-Алексић, вишег научног сарадника, Универзитет у Београду, Институт за примену нуклеарне енергије, који је одговарајући и компетентан.

Закључујем да је Извештај комплетан и да су у погледу заснованости теме, подобности кандидата и предложеног ментора испуњени сви услови, према важећим правним документима Универзитета и Факултета.

У Крагујевцу,  
25. 10. 2024. године

Руководилац ДАС Биологије

Невена Ђукић

др Невена Ђукић, редовни професор