

ОБРАЗАЦ 3



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 27.5.2026. године (број одлуке: IV-01-274/11) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Ефекти екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* L.) на епително-мезенхималну транзицију и метастатски потенцијал у троструко негативним и луминалним ћелијским линијама карцинома дојке”, и испуњености услова кандидата **Александра Никезић, истраживач-сарадник** и предложеног ментора **Зоране Добријевић, 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

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације: Ефекти екстракта вирка (<i>Alchemilla vulgaris</i> L.) на епително-мезенхималну транзицију и метастатски потенцијал у троструко негативним и луминалним ћелијским линијама карцинома дојке
1.2. Научна област докторске дисертације: Биолошке науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Карцином дојке спада у најзначајније здравствене проблеме савременог доба због високе учесталости и сложене биологије саме болести. Један је од најчешћих малигнитета код жена и водећи је узрок смртности повезане са малигним болестима. Различити молекуларни подтипови овог карцинома одликују се специфичним карактеристикама, степеном агресивности и различитим терапијским одговором, што указује на потребу за проналажењем нових приступа у разумевању и лечењу болести.

У том циљу, све већа пажња усмерена је ка природним биолошки активним једињењима, чији би потенцијални антитуморски ефекти могли представљати основу за развој безбеднијих алтернативних или комплементарних терапијских стратегија.

Лековите биљке садрже бројне секундарне метаболите који испољавају антиоксидативна, антиинфламаторна и цитотоксична својства. Међу њима, *Alchemilla vulgaris* L. (вирак) заузима значајно место у традиционалној медицини, док резултати савремених истраживања указују и на могуће антитуморско дејство њених екстраката. Полазећи од тога, ово истраживање је усмерено на процену ефеката метанолног екстракта надземног дела биљке *A. vulgaris* на ћелијске линије карцинома дојке различитог молекуларног подтипа и степена агресивности.

У раду ће бити анализирани ефекти третмана на вијабилност ћелија, редокс равнотежу, као и на процесе повезане са метастатским потенцијалом, укључујући миграцију, инвазивност и епително-мезенхималну транзицију (EMT).

Истраживање ће обухватити троструко негативне ћелијске линије MDA-MB-231 и MDA-MB-468, које карактерише израженија агресивност, као и ћелијску линију MCF-7, која представља мање инвазиван, луминални тип карцинома дојке. Поређењем одговора различитих ћелијских модела омогућава се бољи увид у специфичност деловања испитиваног екстракта у зависности од биолошких особина тумора.

Посебан део истраживања односи се на микро РНК, мале некодирајуће молекуле који учествују у регулацији бројних процеса значајних за развој и прогресију карцинома. Њихова дисрегулација може бити повезана са повећаном пролиферацијом, инвазивношћу и резистенцијом туморских ћелија, али и са супресијом туморског развоја, у зависности од типа микро РНК. У оквиру рада биће испитана експресија одабраних микро РНК након третмана биљним екстрактом, уз примену биоинформатичке анализе и qPCR квантификације. На тај начин, истраживање може допринети разумевању молекуларних и епигенетичких механизма деловања природних једињења и отворе нове могућности за развој циљаних терапијских приступа.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Метанолни екстракт биљке *A. vulgaris* има селективно цитотоксично дејство у одређеним концентрацијама на ћелије карцинома дојке у поређењу са здравим фибробластима.
2. Третман метанолним екстрактом *A. vulgaris* доводи до супресије епително-мезенхималне транзиције кроз повећану експресију епителних маркера и смањену експресију мезенхималних маркера и EMT регулаторних транскрипционих фактора.
3. Примена метанолног екстракта *A. vulgaris* утиче на смањење миграторне способности и инвазивног потенцијала троструко негативних и луминалних ћелија карцинома дојке.
4. Испитивани екстракт доводи до промена у експресији одабраних микро РНК, при чему се очекују разлике у обрасцу експресије између троструко негативних и луминалних ћелијских линија.
5. Применом биоинформатичких анализа могуће је издвојити кандидатне микро РНК које имају потенцијалну улогу у регулацији молекулских механизма повезаних са деловањем метанолног екстракта *A. vulgaris* у ћелијама карцинома дојке.

1.3.3. План рада

Истраживање је осмишљено тако да обухвати теоријски и експериментални сегмент, који ће бити међусобно повезани у циљу свеобухватног сагледавања потенцијалног антитуморског дејства биљке *A. vulgaris*.

У оквиру теоријског дела биће извршена анализа релевантне научне литературе која се односи на биолошке карактеристике карцинома дојке, са посебним освртом на механизме укључене у туморску прогресију, епително-мезенхималну транзицију, миграцију и инвазију туморских ћелија. Такође, посебан сегмент истраживања биће улога микро РНК у регулацији наведених процеса и биоинформатичка анализа којом ће се издвојити кандидатне микро РНК. Анализа литературе и биоинформатичка анализа биће основа за избор експерименталних параметара и тумачење добијених резултата.

Експериментални део истраживања обухватиће неколико међусобно повезаних фаза:

Прва фаза: На почетку истраживања биће спроведена фитохемијска анализа биљке. Надземни део биљке биће припремљен и подвргнут екстракцији метанолом, након чега ће бити анализиран хемијски профил добијеног екстракта. Карактеризација екстракта укључиваће одређивање укупног садржаја фенолних и флавоноидних једињења, као и HPLC анализу ради идентификације најзаступљенијих компоненти.

Друга фаза: Испитивање утицај метанолног екстракта на вијабилност ћелија карцинома дојке различитих молекуларних подтипова, као и на здраву фибробластну ћелијску линију MRC-5. Поред тога, анализираће се параметри редокс статуса.

Трећа фаза: Испитивање утицаја екстракта на процес епително-мезенхималне транзиције. У том контексту пратиће се промене у експресији ЕМТ маркера, као и регулаторних транскрипционих фактора и сигналних путева повезаних са овим процесом.

Четврта фаза: Даљи ток истраживања обухватиће процену ефеката третмана на миграторни и инвазивни потенцијал туморских ћелија применом одговарајућих *in vitro* метода.

Пета фаза: У завршној фази експерименталног рада биће спроведена биоинформатичка анализа којом ће се издвојити кандидатне микро РНК и анализа експресије одабраних микро РНК и њихових циљних гена у контролним и третираним ћелијама.

Сви добијени резултати биће статистички обрађени и анализирани у складу са савременим научним сазнањима.

1.3.4. Методе истраживања

Истраживање ће обухватити комбинацију биохемијских, молекуларних и функционалних метода на *in vitro* моделима ћелијских линија карцинома дојке и контролне здраве ћелијске линије фибробласта.

1. Припрема биљног екстракта: прикупљање надземних делова биљака, сушење, припрема метанолног екстракта мацерацијом.

2. Фитохемијска карактеризација метанолног екстракта: одређивање укупног садржаја фенола и флавоноида Folin–Ciocalteu методом и колориметријском методом са алуминијум хлоридом; HPLC анализа.

3. Процена цитотоксичности третмана: МТТ колориметријски тест за процену ћелијске вијабилности и селективности у односу на здраву контролу

4. Мерење параметара редокс статуса: адекватне колориметријске методе за процену оксидативног стреса и антиоксидативне одбране

5. Анализа антимиграторног и антиинвазивног потенцијала: примена *in vitro* функционалних метода

6. Одређивање нивоа експресије мРНК и микро РНК qPCR методом

7. Анализа протеинске експресије: примена одговарајућих имуноаналитичких метода

8. Биоинформатичка анализа микро РНК

1.3.5. Циљ истраживања

Општи циљ истраживања је да се испита антитуморски ефекат метанолног екстракта биљке *A. vulgaris* на процес ЕМТ и метастатски потенцијал троструко негативних и луминалне ћелијске линије карцинома дојке. Други аспект истраживања је улога регулаторних секвенци и утицај третмана на експресију одабраних микро РНК са потенцијалном улогом у регулацији испитиваних процеса у карциному дојке.

Специфични циљеви:

1. Фитохемијска карактеризација метанолног екстракта *A. vulgaris*.

2. Анализа утицаја екстракта на вијабилност и редокс статус у ћелијским линија карцинома дојке различитих молекуларних подтипова, у односу на здраве ћелије MRC-5.

3. Процена антимиграторног и антиинвазивног утицаја екстракта анализом експресије и регулације кључних маркера ЕМТ на ћелијским линијама карцинома дојке.

4. Испитивање ефеката екстракта на миграциони и инвазивни потенцијал туморских ћелија.

5. Биоинформатичка предикција микро РНК одговорних за регулацију процеса кључних за метастазирање карцинома дојке.

6. Утицај третмана на ниво експресије одабраних микро РНК у троструко негативним ћелијским линијама и луминалној ћелијској линији карцинома дојке.

1.3.6. Резултати који се очекују

На основу постављених циљева и планиране методологије истраживања, очекује се да ће резултати указати на значајан биолошки ефекат метанолног екстракта *A. vulgaris* на ћелијске линије карцинома дојке. Претпоставља се да ће испитивани екстракт испољити инхибиторно дејство на процесе повезане са туморском прогресијом, посебно на механизме епително-мезенхималне транзиције, миграције и инвазије ћелија, што би могло довести до смањења њиховог метастатског потенцијала.

Такође се очекује да ће у третираним ћелијама доћи до промена у експресији испитиваних гена, протеина и одабраних микро РНК укључених у регулацију наведених процеса, чиме би се додатно расветлили молекуларни механизми деловања екстракта. Претпоставља се да ће добијени резултати показати разлике у одговору испитиваних ћелијских линија у зависности од њихових биолошких и молекуларних карактеристика, као и степена агресивности и метастатског потенцијала.

Очекује се да ће резултати овог истраживања допринети бољем разумевању улоге природних биоактивних једињења у модулацији процеса повезаних са прогресијом карцинома дојке, као и потенцијала *A. vulgaris* као извора једињења са могућом применом у даљим претклиничким истраживањима.

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

1. Увод:

У овом поглављу биће приказана савремена сазнања о карциному дојке, молекуларним подтипovima и процесима укљученим у туморску прогресију и метастазирање, са посебним освртом на улогу микро РНК и значај природних биоактивних једињења, нарочито биљке *A. vulgaris*.

2. Циљ истраживања:

Биће дефинисани општи и специфични циљеви истраживања, са акцентом на испитивање ЕМТ процеса, метастатског потенцијала и регулаторне улоге микро РНК у ћелијама карцинома дојке третираним метанолним екстрактом *A. vulgaris*.

3. Материјал и методе:

Опис експерименталног дизајна, рада са ћелијским линијама карцинома дојке, припреме и карактеризације екстракта. У наставку ће бити описане колориметријске методе за процену вијабилности и редокс статуса, анализа експресије гена и протеина и функционални тестови миграције ћелија. Посебан сегмент биће посвећен биоинформатичкој анализи и квантификацији микро РНК.

4. Резултати:

Приказ резултата фитохемијске анализе екстракта и његови ефекти на вијабилност ћелија, параметре редокс статуса, ЕМТ маркере, миграциони и инвазивни потенцијал, као и на експресију микро РНК у различитим молекуларним подтипovima карцинома дојке.

5. Дискусија:

Добијени резултати биће анализирани у контексту доступних научних сазнања, са посебним освртом на потенцијалне механизме деловања екстракта и могућности примене у развоју нових терапијских приступа.

6. Закључак:

Биће сумирани најзначајнији резултати истраживања, њихов научни значај и потенцијал за даља истраживања.

7. Литература:

Приказ релевантних и савремених научних извора из области молекуларне биологије карцинома дојке, ЕМТ процеса, микро РНК регулације и природних антитуморских једињења.

Најважнији литературни извори:

1. Jakimiuk K and Tomezyk M. A review of the traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and clinical evidence for the use of the genus *Alchemilla* (Rosaceae). *Journal of Ethnopharmacology* 2024; 320(2024)117439. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117439
2. Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(2):128-134. DOI: 10.1038/nrc.2017.118
3. Haque M, Shyanti RK and Mishra MK. Targeted therapy approaches for epithelial-mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *Frontiers in oncology* 2024;14, 1431418. DOI: 10.3389/fonc.2024.1431418
4. Quang MT and Nguyen MN. The potential of microRNAs in cancer diagnostic and therapeutic strategies: a narrative review. *JoBAZ* 2024;85,7(2024). DOI: 10.1186/s41936-024-00360-2
5. Yang S and Li, D. Role of microRNAs in triple-negative breast cancer and new therapeutic concepts (Review). *Oncology Letters* 2024; 28, 431. DOI: 10.3892/ol.2024.14565
6. Weinberg, R. A. (2014). *The biology of cancer* (2nd edition). Garland Science. ISBN 978-0815342205

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

Карцином дојке представља најчешћи малигнитет код жена и један од водећих узрока смртности на глобалном нивоу (Bray и сар., 2024). Његова изражена молекуларна хетерогеност условљава разлике у биолошком понашању тумора, терапијском одговору и прогнози болести, при чему троструко негативни карцином дојке показује највећи степен агресивности и ограничене могућности лечења (Yang и Li, 2024).

Значајну улогу у прогресији карцинома има ЕМТ, процес који омогућава туморским ћелијама стицање миграционог и инвазивног потенцијала, као и формирање метастаза (Lamouille и сар., 2014). Све већи број истраживања указује на важну регулаторну улогу микро РНК у процесима ЕМТ, туморске прогресије и резистенције на терапију. Одређене микро РНК могу деловати као онкогени или тумор супресори, а њихова експресија варира у зависности од молекуларног подтипа карцинома дојке (Yang и Li, 2024; Sturzu и сар., 2026). Због тога микро РНК представљају значајне потенцијалне биомаркере и терапијске мете у савременим приступима лечењу карцинома (Dziechciowska и сар., 2023).

Паралелно са тим, природна биоактивна једињења све више привлаче пажњу као потенцијални антитуморски агенси. Биљни екстракти богати полифенолима испољавају антиоксидативна, антипролиферативна и антиметастатска својства, укључујући способност модулације ЕМТ процеса и експресије микро РНК (Ang и сар., 2023). Иако су претходне студије указале на антитуморски потенцијал биљке *A. vulgaris* (Vlaisavljevic и сар., 2019; Jelača и сар., 2022), њен утицај на молекуларне механизме повезане са прогресијом карцинома дојке није у потпуности разјашњен.

Имајући у виду наведено, ово истраживање усмерено је на испитивање ефеката метанолног екстракта *A. vulgaris* на ЕМТ процес, метастатски потенцијал и регулацију микро РНК у различитим молекуларним подтипovima карцинома дојке.

1. Ang HL, Mohan CD, Shanmugam MK, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds. *Medicinal Research Reviews* 2023; 43(4):1141-1200. DOI: 10.1002/med.21948
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I and Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2024; 74(3), 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834

3. Dziechciowska I, Dabeowska M, Mizielska A, Pzra N et al. miRNA Expression Profiling in Human Breast Cancer Diagnostics and Therapy. *Current Issues in Molecular Biology* 2023; 45(12):9500-9523. DOI: 10.3390/cimb45120595
4. Jelača S, Dajić-Stevanović Z, Vuković N, Kolašinac S, Trendafilova A, Nedialkov P, Stanković M, Tanić N, Tanić NT, Acović A, et al. Beyond Traditional Use of *Alchemilla vulgaris*: Genoprotective and Antitumor Activity In Vitro. *Molecules* 2022; 27(23):8113. DOI: 10.3390/molecules27238113
5. Lamouille S, Xu J and Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews in Molecular and Cell Biology* 2014; 15:178–196. DOI: 10.1038/nrm3758
6. Sturzu A, Ma R, Xi Y. Circulating MicroRNA in Breast Cancer. *Cancers*. 2026; 18(6):900. DOI: 10.3390/cancers18060900
7. Vlaisavljevic S, Jelača S, Zengin G, Mimica-Dukić N, Berežni S, Miljić M, Stevanović ZD. *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) From central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition properties. *RSC Advances* 2019; 9:37474-37483
8. Yang S and Li D. Role of microRNAs in triple-negative breast cancer and new therapeutic concepts (Review). *Oncology Letters* 2024; 28(3):431. DOI: 10.3892/ol.2024.14565

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Предложена тема докторске дисертације је научно заснована и актуелна, јер се бави испитивањем молекуларних механизма укључених у прогресију карцинома дојке, са посебним освртом на ЕМТ процес, метастатски потенцијал и регулаторну улогу микро РНК. Значај теме огледа се у чињеници да карцином дојке представља један од најчешћих и биолошки најхетерогенијих малигнитета, што захтева развој нових и ефикаснијих терапијских приступа. Научна заснованост теме потврђена је бројним савременим истраживањима која указују на значај ЕМТ процеса и микро РНК у туморској прогресији, миграцији и инвазији ћелија карцинома дојке.

Истовремено, све је већа потреба за природним биоактивним једињењима као потенцијалним антитуморским агенсима услед њихове способности да остваре терапијски ефекат уз мање изражене нежељене ефекте и бољу подношљивост у односу на конвенционалне терапијске приступе. Иако су претходна истраживања указала на биолошку активност биљке *A. vulgaris*, њени ефекти на ЕМТ и микро РНК регулацију у различитим молекуларним подтипovima карцинома дојке нису довољно испитани.

Предложено истраживање обухвата савремени научно-истраживачки приступ и примену савремених молекуларно-биолошких и функционалних метода, као и биоинформатичку анализу, што омогућава свеобухватан приступ у анализи механизма деловања испитиваног екстракта. Очекује се да резултати истраживања допринесу бољем разумевању молекуларних механизма прогресије карцинома дојке и потенцијалне примене природних једињења у развоју нових терапијских стратегија.

Сагледавајући наведене чињенице и досадашње резултате у овој области, позитивно оцењујемо научну оправданост теме докторске дисертације кандидата Александре Никезић под називом „Ефекти екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* L.) на епително-мезенхималну транзицију и метастатски потенцијал у троструко негативним и луминалним ћелијским линијама карцинома дојке“ 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 тему докторске дисертације.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Александра Никезић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:
Биологија; 2017
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):
Александра Никеџић је рођена 15.02.1994. године у Крагујевцу. Основну школу „21. октобар“ завршила је 2008. године, а „Прву крагујевачку гимназију“ 2012. године у Крагујевцу. Исте године уписала је основне академске студије Биологије на Институту за биологију и екологију (ИБЕ), Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, које је завршила са просечном оценом 9,33. Мастер академске студије Биологија-молекуларна биологија уписала је 2016. године на истом институту. У оквиру шестомесечног ERASMUS+ CREDIT MOBILITY програма похађала је наставу на смеру Мастер молекуларне биологије и генетике на престижном Универзитету „Sapienza“ у Риму, где је успешно положила више предмета предвиђених програмом. Звање Мастер биолог-молекуларни биолог стекла је 2017. године одбраном завршног рада под насловом „Релативна експресија гена за апоптозу и биотрансформацију биоактивних супстанци у здравим и ћелијама карцинома дојке“, са оценом 10 и укупном просечном оценом 9,89. Исте године уписала је докторске академске студије Биологије, ужа научна област Физиологија човека и молекуларна биологија.
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Кандидаткиња Александра Никеџић је докторске академске студије Биологије, ужа научна област Физиологија човека и молекуларна биологија, уписала 2017. године на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу. Од 2018. године ангажована је као истраживач-приправник на пројекту МПНТР „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци – ПИБАС“. У звање истраживач-сарадник изабрана је 2021. године на ИБЕ, ПМФ, Универзитета у Крагујевцу. Била је члан тима на пројекту „Идентификација и модулација биомаркера који посредују настанку резистенције ћелија колоректалног карцинома на 5-флуороурацил“, IDBioResist, финансираним од стране Универзитета у Крагујевцу и САНУ. Научноистраживачки рад реализује у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију у области испитивања антиканцерогених ефеката биоактивних супстанци на ћелијским линијама различитих типова канцера, анализе сигналних путева и потенцијалних туморских маркера. Део истраживања усмерен је и на идентификацију, карактеризацију и евалуацију микро РНК укључених у прогресију канцера. Кандидаткиња је аутор/коаутор укупно 9 научних радова, од којих два рада категорије M21a, два рада категорије M21, по један рад од међународног значаја категорије M22 и M23 и три рада у националним часописима међународног значаја категорије M24.
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 ¹ , категорија):
1. Blagojević S, Cvjetković V, Nikezić A, Milutinović M, Marković S. Bioinformatics online support for bioactive substances cytotoxicity testing and their statistical analysis. <i>Kragujevac Journal of Science</i>. 2020; 41 (2020) 55-72. DOI: 10.5937/KgJSci2042055B. M24 2. Nikezić A, Blagojević S, Ćupurdija M, Planojević N, Jovankić J, Rakobradović J, Vidanović D, Arsenijević D, Marković S. Comparative analysis of human DNA extraction methods and

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

mitochondrial DNA HV1 and HV2 haplogroup determination. *Kragujevac Journal of Science*. 2020; 42 (2020) 73-83. DOI: 10.5937/KgJSci2042073N. M24

3. Arsenijević DD, Blagojević SZ, Planojević NS, **Nikezić AG**, Vidanović DS, Milosavljević N, Marković SD. DNA-based molecular identification of *Urmula mediterranea* (Ascomycota, Pezizales) collected in Central Serbia. *Kragujevac Journal of Science*. 2021; 43: 53-62. DOI: 10.5937/KgJSci2143053A. M24

4. Nikodijević DD, Jovankić JV, Cvetković DM, Andelković MZ, **Nikezić AG**, Milutinović MG. L-amino acid oxidase from snake venom: Biotransformation and induction of apoptosis in human colon cancer cells. *European journal of pharmacology*. 2021; 910:174466. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174466. M21a

5. Arsenijević N, Selaković D, Katanić Stanković JS, Mihailović V, Mitrović S, Milenković J, Milanović P, Vasović M, **Nikezić A**, Milosević-Djordjević O, Zivanović M, Filipović N, Jakovljević V, Jovićić N, Rosić G. Variable neuroprotective role of *Filipendula ulmaria* extract in rat hippocampus. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2021; 20(4):871-883. DOI: 10.31083/j.jin2004089. M23

6. Jovankić JV, Cvetković DM, Milutinović MG, Nikodijević DD, **Nikezić AG**, Grbović FJ, Vuković NL, Vukić MD, Jakovljević DV, Marković SD. The impact of medicinal plant *Ocimum minimum* L. on fatty acid synthesis process in breast cancer cells. *Biologia*. 2022; 77, 489–501. DOI: 10.1007/s11756-021-00939-y. M22

7. Jovankić JV, Nikodijević DD, Milutinović MG, **Nikezić AG**, Kojić VV, Cvetković AM, Cvetković DM. Potential of Orlistat to induce apoptotic and antiangiogenic effects as well as inhibition of fatty acid synthesis in breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 2022; 14:175456. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175456. M21a

8. **Nikezić AG**, Jovankić JV, Nikodijević DD, Milutinović MG, Dobrijević ZZ, Grbović FJ, Vuković NL, Vukić MD, Cvetković DM. *Alchemilla vulgaris* L. inhibits EMT and suppresses migration and invasion in triple-negative breast cancer. *South African Journal of Botany*. 2026; 189, 427–441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2025.12.017>. M21

9. **Nikezić A**, Goč S, Stevanović J, Brkušanić M, Nedić O, Jovankić J, Dobrijević Z. Bioinformatics Analysis of microRNAs Associated with Metastatic Potential in Breast Cancer. *Biology*. 2026; 15(8):617. DOI: 10.3390/biology15080617. M21

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

На основу приложене биографије, научноистраживачког рада и остварених резултата током докторских академских студија, кандидат Александра Никезић у потпуности испуњава прописане услове прописане студијским програмом, општим актом Природно-математичког факултета и Универзитета у Крагујевцу. Кандидаткиња је основне академске студије Биологије завршила са просечном оценом 9,33. Мастер академске студије Биологија-молекуларна биологија на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, завршила је просечном оценом 9,89 а до сада је објавила 9 научних радова. Током досадашњег рада стекла је искуство у примени савремених експерименталних метода, анализи и интерпретацији резултата, као и у научном публикавању што указује на висок степен научне и стручне оспособљености за самостално бављење научноистраживачким радом у области биологије. Учешће у научноистраживачким пројектима и досадашњи резултати указују на то да кандидат поседује неопходна знања, вештине и компетенције за успешну израду докторске дисертације.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Зорана Добријевић
3.2. Звање и датум избора:
Виши научни сарадник; Датум стицања звања: 28.02.2023. године
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Биолошке науке
3.4. Институција у којој је запослен:
Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Baralić M, Spasojević I, Miljuš G, Šunderić M, Robajac D, Dobrijević Z, Gligoriјеvić N, Nedić O, Penezić A. Albumin at the intersection between antioxidant and pro-oxidant in patients on peritoneal dialysis. <i>Free Radical Biology and Medicine</i>. 2022;187:105-112. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.019. M21a 2. Dobrijević Z, Gligoriјеvić N, Šunderić M, Penezić A, Miljuš G, Tomić S, Nedić O. The association of human leucocyte antigen (HLA) alleles with COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. <i>Reviews in Medical Virology</i>. 2023; 33(1):e2378. DOI: 10.1002/rmv.2378. M21a+ 3. Stevanović J, Petrović U, Penezić A, Radojičić O, Ardalić D, Mandić M, Mandić-Marković V, Miković Ž, Brkušnin M, Nedić O, Dobrijević Z. LncRNAs Involved in Antioxidant Response Regulation as Biomarkers of Gestational Diabetes: A Study on H19, MALAT1 and MEG3. <i>Antioxidants</i>. 2024; 13(12):1503. DOI: 10.3390/antiox13121503. M21a+ 4. Mandić-Marković V, Dobrijević Z, Robajac D, Miljuš G, Šunderić M, Penezić A, Nedić O, Ardalić D, Miković Ž, Radojičić O, Mandić M, Mitrović J. Biochemical Markers in the Prediction of Pregnancy Outcome in Gestational Diabetes Mellitus. <i>Medicina</i>. 2024; 60(8):1250. DOI: 10.3390/medicina60081250. M21 5. Četić D, Miljuš G, Dobrijević Z, Gligoriјеvić N, Vilotić A, Nedić O, Penezić A. Simultaneous Isolation and Purification of Transferrin and Immunoglobulin G from Human Serum—A New Biotech Solution. <i>Molecules</i>. 2025; 30:993. DOI: 10.3390/molecules30050993. M21
3.6. Списак три референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Stevanović J, Mitić N, Penezić A, Radojičić O, Ardalić D, Mandić M, Mandić-Marković V, Miković Ž, Brkušnin M, Nedić O, Dobrijević Z. Upregulation of the Antioxidant Response-Related microRNAs miR-146a-5p and miR-21-5p in Gestational Diabetes: An Analysis of Matched Samples of Extracellular Vesicles and PBMCs. <i>International Journal of Molecular Sciences</i>. 2025; 26(14):6902. DOI: 10.3390/ijms26146902. M21 2. Dobrijević Z, Stevanović J, Šunderić M, Penezić A, Miljuš G, Danilović Luković J, Janjić F, Matijašević Joković S, Brkušnin M, Savić-Pavićević D, Nedić O, Brajušković G. Diagnostic properties of miR-146a-5p from liquid biopsies in prostate cancer: A meta-analysis. <i>Pathology - Research and Practice</i>. 2024; 262:155522. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155522. M21 3. Matijašević Joković SM, Dobrijević Z, Kotarac N, Filipović L, Popović M, Korać A, Vuković I, Savić-Pavićević D, Brajušković G. MiR-375 and miR-21 as Potential Biomarkers of Prostate Cancer:

Comparison of Matching Samples of Plasma and Exosomes. Genes (Basel). 2022;13(12):2320. DOI: 10.3390/genes13122320. M22

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):

На основу доступне документације и научне библиографије, др Зорана Добријевић, виши научни сарадник, испуњава прописане услове за обављање функције ментора на докторским академским студијама Биологије, у складу са важећим актом Природно-математичког факултета и Универзитета у Крагујевцу.

Током свог научноистраживачког рада стекла је значајно искуство у области биолошких истраживања, што потврђује и више од 40 научних радова објављених у међународним и домаћим научним часописима. Њене научне и стручне компетенције обезбеђују квалитетно вођење кандидата кроз све етапе израде докторске дисертације, укључујући планирање и реализацију истраживања, примену савремених методолошких приступа, анализу добијених резултата и формулисање научних закључака.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

[унос]

4.2. Звање и датум избора:

[унос]

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

[унос]

4.4. Институција у којој је запослен:

[унос]

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

[унос]

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

[унос]

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

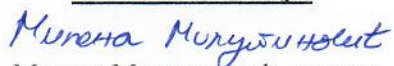
[унос]

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 Александри Никезић одобри израда докторске дисертације под насловом „Ефекти

екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* L.) на епително-мезенхималну транзицију и метастатски потенцијал у троструко негативним и луминалним ћелијским линијама карцинома дојке” и да се за ментора/коментора именује Зорана Добријевић, виши научни сарадник / [име и презиме коментора], [звање].

Чланови комисије:

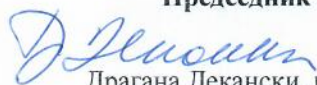


Милена Милутиновић, доцент

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу

Биолошке науке, Физиологија животиња и
човека и молекуларна биологија

Председник комисије



Драгана Декански, научни саветник

Институт за примену нуклеарне енергије,
Универзитет у Београду

Медицина

Члан комисије



Јована Јованкић, научни сарадник

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу

Биолошке науке

Члан комисије

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

ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ

Предмет 1: Мишљење председника Савета ДАС ПМФ-а 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 студенткиње ДАС Биологије, Александре Никезић, и предложеног ментора др **Зоране Добријевић**, вишег научног сарадника, Института за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитета у Београду, за израду докторске дисертације, дајем следеће мишљење:

Комисија је у предвиђеном року од 30 дана према Правилнику Универзитета, поднела Извештај о испуњености услова кандидата **Александре Никезић**, о научној заснованости теме "Ефекти екстракта вирка (*Alchemilla vulgaris* L.) на епително-мезенхималну транзицију и метастатски потенцијал у троструко негативним и луминалним ћелијским линијама карцинома дојке", и предлогу ментора др **Зоране Добријевић**, вишег научног сарадника, Института за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитета у Београду.

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 студенткиње ДАСБ, **Александре Никезић**. Такође је **Комисија предложила ментора** за израду докторске дисертације, др **Зорану Добријевић**, вишег научног сарадника, Института за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитета у Београду, **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,
19. 06. 2026. године



Председник Савета ДАС

Saša Janišević
др Сања Јанишевић, ванредни професор