



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

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Јоване В. Јованкић

Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, на предлог Наставно-научног већа Природно-математичког факултета (Одлука број 400/IV-1 од 13.09.2023. године), на седници одржаној 18.10.2023. године, донело је одлуку број IV-01-776/9 о именовању председника и чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке”, кандидата **Јоване В. Јованкић**, мастер биолога – молекуларног биолога (ментор дисертације је др Данијела Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (Одлука број IV-01-94/11 од 10.02.2021.), у следећем саставу:

1. **Др Милена Милутиновић**, доцент, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, **председник Комисије**;
2. **Др Милош Матић**, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, **члан**;
3. **Др Јелена Кошарић**, научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија, **члан**;
4. **Др Весна Којић**, виши научни сарадник, Универзитет у Новом Саду, Институт за за онкологију Војводине, Медицински факултет, научна област: Медицинске науке – хемија, **члан**.
5. **Др Ненад Филиповић**, редовни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет инжењерских наука, ужа научна област: Примењена механика и примењена информатика и рачунарско инжењерство, **члан**.

Кандидат **Јована В. Јованкић**, истраживач-сарадник Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, је у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, доставила рукопис докторске дисертације под насловом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”. На основу приложене документације и рукописа, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. Опис докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације примарно је изучаван механизам биосинтезе масних киселина на модел систему карцинома дојке. Имајући у виду да је карцином дојке један од водећих узрока смртности широм света, све већа пажња се усмерава на тестирање нестандарних лекова који нису део онколошке терапије карцинома дојке. Главна карактеристика ових лекова је да имају много мање нежељених ефеката по здравље пацијената и много је краћи процес њихове синтезе и тестирања у лабораторијским условима. Са друге стране, потрага за адекватним тумор маркером који ће помоћи у откривању карцинома дојке у најранијој фази и даље траје.

Прва фаза истраживања обухватила је испитивање антитуморског дејства изабраних третмана (Орлистат, Симвастатин и *Osimin minimum L.*) кроз анализу молекуларних механизма цитотоксичности, апоптозе, регулације редокс статуса и експресије циљаних параметара ангиогенезе и биосинтезе масних киселина у ћелијским линијама карцинома дојке (MDA-MB-231 и MDA-MB-468). Резултати ових истраживања су значајни за разумевање метаболизма биосинтезе масних киселина, пошто аберантна активација овог процеса доприноси напредовању карцинома дојке. У другој фази истраживања, фокус је био на праћењу експресије циљаних молекуларних маркера биосинтезе масних киселина на узорцима ткива карцинома дојке и узорцима из микроокружења карцинома. Експресија АТФ цитрат синтазе и (енгл. АТФ citrate lyase - ACLY) и синтазе масних киселина (енгл. Fatty acid synthase - FASN), на оба нивоа - транскрипционом и протеинском, била је повећана у узорцима карцинома и/или њиховом микроокружењу, у зависности од клиничко-патолошке класификације, што указује на агресиван фенотип овог типа карцинома. Испитивани параметри показали су потенцијал као туморски маркери код карцинома дојке. Коришћењем различитих алгоритама машинског учења, у трећој фази истраживања, показано је да протеинска експресија FASN-а значајно доприноси побољшању TNM класификационог модела карцинома дојке.

Рукопис докторске дисертације обухвата следећа поглавља: Апстракт, Увод, Циљ, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке, Литературу и Биографију.

**Апстракт** представља кратак преглед докторске дисертације који указује на циљеве истраживања, коришћене модел системе, најбитније резултате, значај добијених резултата, као и потенцијал и перспективу будућих истраживања.

У **Уводном** делу приказани су у литературни подаци о учесталости, етиологији, и молекуларним основама за настанак карцинома дојке, као и значај хистопатолошке и молекуларне класификације овог типа карцинома. У уводу се дефинише улога рецептора за хормоне и факторе раста код карцинома дојке, као и улога реактивних врста кисеоника у настанку, прогресији и терапији овог типа карцинома. Посебно поглавље заузима појашњење процеса биосинтезе масних киселина у настанку и прогресији карцинома дојке чији су молекуларни маркери праћени на транскрипционом и протеинском нивоу у *in vitro* условима на ћелијским линијама карцинома дојке као и на узорцима ткива карцинома дојке хуманог порекла. Дате су опште одлике процеса ангиогенезе код карцинома дојке као и опис регулаторних фактора овог процеса чији су генски и протеински производи праћени на генском и протеинском нивоу на истом модел систему. У оквиру овог поглавља истакнут је значај процеса пренамене лекова у контексту истраживања и развоја већ одобрених лекова ради идентификације нових терапијских индикација. Овај процес има значајно место у развоју нових антитуморских агенаса за карцином дојке. С посебним освртом на ове аспекте, разматрани су Орлистат и Симвастатин, лекови који се користе у терапији гојазности и хиперхолестеријемији, фактори ризика за развој карцинома дојке. Описан је и значај употребе и тестирања биљака као потенцијалних суплемената који се могу користити у антитуморској терапији са посебним акцентом на значај врсте *Ocimum minimum* L. Ова биљна врста има дуготрајну примену у традиционалној медицини за лечење различитих здравствених стања, укључујући хиперхолестеријемију, гојазност и превенцију карцинома дојке. Последње поглавље Увода истиче примену савремених алгоритама машинског учења у биомедицинским истраживањима, са фокусом на њихову имплементацију. Ова секција детаљно објашњава методе надгледаног машинског учења коришћене за анализу добијених резултата. Увод је конципиран на основу репрезентативног броја научних референци из области докторске дисертације, додатно обогаћен оптималним бројем слика за свако поглавље.

На Увод се наставља поглавље које описује **Циљеве** истраживања. Најпре описани су циљеви прве фазе истраживања у оквиру ове докторске дисертације који обухватају испитивање антитуморског потенцијала, односно цитотоксичности одабраних третмана на ћелијским линијама карцинома дојке (MDA-MB-231 и MDA-MB-468); Испитивање типа индуковане ћелијске смрти; Испитивање параметара редокс статуса; Испитивање молекуларних механизма дејства третмана на параметре процеса биосинтезе масних киселина и ангиогенезе у ћелијама карцинома дојке. Поред наведених истакнути су и циљеви друге фазе истраживања: Испитивање релативне експресије иРНК *ACLY* и *FASN* гена чији су протеински производи укључени у биосинтезу масних киселина у узорцима ткива карцинома дојке и микроокружења; Испитати да ли резултати протеинске експресије *FASN*-а, као и релативне експресије иРНК *ACLY* и *FASN* гена у карциномском ткиву и узорцима ткива из микроокружења зависе од хисто-патолошких карактеристика; Испитати улогу микроокружења карцинома у прогресији карцинома дојке. Истакнути су и циљеви треће фазе истраживања: Циљ је био искористити сакупљене клиничке, патохистолошке и молекуларно-

биолошке резултате и обрадити их применом савремених алгоритама машинског учења. Оваква примена различитих алгоритама машинског учења значајно доприноси побољшању постојећег TNM класификационог модела карцинома дојке.

Поглавље **Материјал и методе** садржи основне податке узорковања и прибављања третмана, складиштење, растварање и припрему за лабораторијска истраживања, као и детаљно објашњење ћелијско-молекуларних анализа спроведених током експерименталног дела истраживања на MDA-MB-231, MDA-MB-468 и MRC-5 ћелијама. За истраживања у оквиру ове докторске дисертације коришћена су и ткива карцинома дојке ( $n=30$ ) као и ткива из микроокружења карцинома ( $n=30$ ). Све пацијенткиње које су укључене у ову студију су прегледане од стране Онколошког конзилијума Универзитетског Клиничког центра у Крагујевцу. Уз пристанак пацијенткиња и одобрење Етичког комитета Универзитетског Клиничког центра (бр. 01-4990), обављено је узимање узорака карцинома и микроокружења током хируршке интервенције. За израду докторске дисертације коришћене су савремене методе молекуларне биологије, где су одабрани молекуларни маркери праћени на транскрипционом и протеинском нивоу методама qPCR, односно имуноцитохемијским и имунохистохемијским методама, као и бројним колориметријским методама за одређивање концентрације циљаних параметара редокс статуса или активности одређених ензима. Све коришћене методе у оквиру овог истраживања описане су детаљно од припреме, преко извођења експеримента по протоколима поткрепљеним референцама, све до обраде добијених резултата. У делу поглавља који описује статистичку обраду, наведени су коришћени програми и алгоритми машинског учења који су коришћени у истраживању.

У поглављу **Резултати**, приказани су добијени резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације. Резултати су приказани графички и табеларно, при чему је приказ резултата зависио од примењене методе истраживања. Резултати који су проистекли из метода попут имуноцитохемије, имунохистохемије, као и методе за одређивање програмиране ћелијске смрти представљени су на графиконима и микрографијама. Добијени резултати истичу значајно смањење вијабилности ћелија карцинома дојке (MDA-MB-231 и MDA-MB-468) применом Орлистата, Симвастатина и *O. minimum*. Показана је значајна цитотоксичност, али и селективност, пошто су показали мању цитотоксичност на здравим ћелијама феталних фибробласта плућа (MRC-5). Проапоптотску активност индуковали су сви испитивани третмани на ћелијским линијама карцинома дојке. Праћени су параметри редокс статуса а добијени резултати указују на значајни проксидациони ефекат. Концентрација укупних липида након примене одабраних третмана је значајно смањена у ћелијама карцинома дојке. Да би се боље разумео енергетски процес биосинтезе масних киселина у овим ћелијама праћена је експресија есенцијалних молекуларних маркера овог процеса након примене третмана на ћелије карцинома дојке. Сви испитивани третмани показују значајне ефекте на праћене маркере процеса биосинтезе масних киселина и ангиогенезе на транскрипционом и протеинском нивоу. Добијени резултати су и у овом случају указивали на значајан хиполипидемијски и антиангиогени ефекат одабраних третмана на модел систему ћелија карцинома дојке. Друга фаза испитивања се односила на праћење експресије основних параметара биосинтезе масних киселина (ACLY и FASN) на транскрипционом односно протеинском нивоу на узорцима ткива карцинома дојке као и узорака пореклом из

микроокружења карцинома. Резултати су показали да је експресија тестираних параметара биосинтезе масних киселина на транскрипционом и протеинском нивоу генерално повишена у узорцима карцинома дојке у поређењу са узорцима из микроокружења. Значајни резултати су постигнути и при анализи узорака микроокружења карцинома дојке, где је уочена повишена релативна експресија иРНК *ACLY* гена код одређених клиничко-патолошких параметара. Ови резултати наглашавају значајну улогу микроокружења у прогресији карцинома дојке. У последњем поглављу истраживања приказани су резултати који се тичу примене различитих алгорита машинског учења на претходно дефинисаном сету података. Креирана је јединствена база коју су чинили резултати протеинске експресије FASN-а заједно са клиничко-патолошким карактеристикама пацијената. Ова база је састављена са циљем побољшања TNM класификационог модела карцинома дојке који се користи у клиничкој пракси. По први пут су анализирана ткива из микроокружења карцинома у сврху побољшања једног класификационог модела. На основу изнетих резултата показано је да протеинска експресија FASN-а може значајно допринети побољшању TNM класификационог модела карцинома дојке. Неопходно је наставити истраживања са овог аспекта на већем броју узорака карцинома дојке да би овај биомаркер могао поуздано да се користи у клиничке сврхе са циљем побољшања дијагностичких и прогностичких протокола.

У поглављу **Дискусија** истакнути су оригинални резултати истраживања, њихов значај, као и поређење са досадашњим доступним литературним подацима и актуелним сазнањима из ове области.

У **Закључку** овог истраживања, истакнути су најзначајнији резултати са посебним фокусом на њихову примену у области биомедицине. Добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације не само да проширују наше знање о процесима биосинтезе масних киселина у карциному дојке, већ такође наглашавају потенцијал за пренамене постојећих лекова у борби против карцинома дојке. Оваква приступна стратегија отвара врата за истраживање нових могућности у области терапије и дијагностике. Ови резултати представљају основу за напредак у области испитивања пренамене лекова и значајно доприносе побољшању антитуморске терапије.

**Литература** садржи све цитиране литературне наводе у тексту докторске дисертације. Наводи су поређани по азбучном редоследу и технички сређени.

Поред наведених обавезних поглавља докторске дисертације, рукопис садржи још и идентификациону страницу са основним подацима везаним за дисертацију. На крају дисертације налазе се 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 **Јоване В. Јованкић** под насловом: „Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке” је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Обзиром на велику учесталост карцинома дојке и бројна нежељена дејства стандардних хемотерпеутика све више се прибегава испитивању нестандарних агенаса као потенцијалних терапеутика у антитуморској терапији. Процес пренамене лекова обухвата истраживање и развој већ одобрених лекова с циљем идентификације нових терапијских индикација. У последњим годинама, овај процес заузима изузетно важно место у развоју нових терапијских агенаса. Обзиром да је прогресија карцинома енергетски веома захтеван процес, Орлистат и Симвастатин су тестирани као потенцијални инхибитори сигналног пута биосинтезе масних киселина и ангиогенезе. Добијени резултати имају изузетан значај за истраживачку област, с обзиром да су први пут потпуно истражени молекуларни механизми као и гени ова два сигнална пута након примене Орлистата и Симвастатина као третмана на модел систему имортализованих ћелијских линија карцинома дојке. Увидом у литературне податке ова студија је прва која се бавила испитивањем антитуморског ефеката биљке *Ocimum minimum* L. која се у традиционалној медицини користи за лечење различитих болести, а међу њима и хиперхолестеријемиије и гојазности. Ова два метаболичка стања су важни фактори ризика за настанак карцинома дојке. Овај биљни третман је такође инхибирао активност циљаних биомаркера који су део сигналног пута биосинтезе масних киселина и ангиогенезе на модел систему ћелија карцинома дојке преко смањења вијабилности испитиваних ћелија, индукције апоптозе и модулације редокс хомеостазе.

У оквиру ове докторске дисертације праћена је експресија сигналних молекула који су главни регулатори процеса биосинтезе масних киселина на модел систему ткива карцинома дојке и микроокружења. Добијени резултати на хуманим узорцима имају изузетан значај, јер указују на потенцијалну примену одабраних параметара као молекуларних маркера у дијагностичке и прогностичке сврхе код карцинома дојке. Прегледом литературе ово је прва студија која је пратила експресију параметра биосинтезе масних киселина у ткивима микроокружења карцинома дојке, потврђујући управо значај микроокружења у настанку и прогресији ове болести. Резултати овог истраживања представљају добру основу за даља испитивања тестираних параметра као потенцијални тумор маркера код карцинома дојке.

Добијени резултати протеинске експресије FASN-а заједно са клиничко-патолошким подацима пацијента са дијагнозом карцинома дојке коришћени су за креирање јединствене базе података, која је након тога обрађена савременим методама надгледаног машинског учења. Резултати спроведеног истраживања су од изузетно великог значаја, будући да је испитивање FASN биомаркера значајно допринело унапређењу стандардних система класификације карцинома дојке. Ови резултати указују на потребу за даљим истраживањем у овој области, с посебним нагласком на потенцијалну клиничку примену.

На основу увида у резултате приказане у оквиру докторске дисертације кандидата **Јоване В. Јованкић**, Комисија је закључила да ова докторска дисертација има значајан научни допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

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

На основу доступне литературе из области предложене докторске дисертације, постављених циљева, предмета истраживања и добијених резултата, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под називом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**” резултат оригиналног научног рада кандидата **Јоване В. Јованкић**. Ово потврђује и позитиван извештај ментора о провери оригиналности докторске дисертације, који је поднет на основу Извештаја о провери на плагијаризам број **IV-01-501/1** од **21.06.2024.** године, који је Природно-математички факултет доставио Универзитету у Крагујевцу. Оригиналног докторске дисертације додатно потврђују и објављени радови у међународним часописима са SCI листе, као и саопштења на међународним и националним скуповима.

### 4. **Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

Кандидат **Јована В. Јованкић**, бави се научно-истраживачким радом из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Њен истраживачки рад усмерен је на проучавање различитих агенаса и биоактивних супстанци у контексту њиховог антитуморског деловања, као и на тестирање и детекцију нових туморских маркера на моделима система карцинома.

У току научно истраживачког рада, Јована В. Јованкић је објавила 9 научних радова у међународним часописима са SCI листе у категоријама M21, M22 и M23, 2 рада у националним часописима категорије M24, 14 саопштења на конференцијама са међународним и 10 саопштења на конференцијама од националног значаја, што укупно чини 35 библиографских јединица.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру теме докторске дисертације публиковани су у виду два рада у научним часописима са SCI листе категорије M21 и M23, једаног рада у националном часопису M24 категорије, једно саопштење од међународног и три од националног значаја. На резултате који су објављени из докторске дисертације односе се библиографске референце под редним бројевима 2., 9., 11., 23., 29., 31., 33.

#### **Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21)**

1. Marković SM, Živančev D, Horvat D, Torbica A, **Jovankić JV**, Djukić NH. Correlation of elongation factor 1A accumulation with photosynthetic pigment content and yield in winter wheat varieties under heat stress conditions. *Plant Physiology and Biochemistry*. 2021; 166:572-581.  
ISSN: 0981-9428  
DOI: 10.1016/j.plaphy.2021.06.035  
(IF= 5.437 за 2021. годину, M21)
2. **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.  
ISSN: 0014-2999  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175456  
(IF= 5.0 за 2022. годину, M21)
3. Blagojević S, Andrić B, **Jovankić J**, Milutinović M, Nikodijević D, Arsenijević P, Cvetković D. MicroRNA expression as a diagnostic parameter in early endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer*. 2023; ijgc-2023-004579.  
ISSN: 1048-891X  
DOI: 10.1136/ijgc-2023-004579  
(IF= 4.8 за 2022. годину, M21)
4. Nikodijević D, **Jovankić J**, Cvetković D, Anđelković M, Nikezić A, Milutinović M. L-amino acid oxidase from snake venom: Biotransformation and induction of apoptosis in human colon cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 910:174466.  
ISSN: 0014-2999  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174466  
(IF= 5.195 за 2021. годину, M21)
5. Kolenović Srežlić M, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Matić S, Ćendić Serafinović M, Nikodijević D, **Jovankić J**, Grgurić-Šipka S, Soldatović T. Heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes: Influence of the substituent in 4'-position in inert terpy ligand on antigenotoxicity, potential antitumor activity and mechanism of interactions of the complexes with biomolecules. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25: 5; (3027).  
ISSN: 1661-6596  
DOI: 10.3390/ijms25053027  
(IF=5.6 за 2022. годину, M21)

#### Научни рад публикован у истакнутом међународном часопису (M22)

6. Nikodijević D, **Jovankić J**, Radenković N, Cvetković D, Podolski-Renić A, Milutinović M. Potential of Melittin to induce apoptosis and overcome multidrug resistance in human colon cancer cell line. *Toxin Reviews*, 2024.  
ISSN: 1556-9543  
DOI: 10.1080/15569543.2024.2317294  
(IF=3.1 за 2022. годину, M22)

#### Научни радови публиковани у међународним часописима (M23)

7. Cvetković DM, **Jovankić JV**, Milutinović MG, Nikodijević DD, Grbović FJ, Ćirić AR, Topuzović MD, Marković SD. The Anti-Invasive Activity of *Robinia pseudoacacia* L. and *Amorpha fruticosa* L. on breast cancer MDA-MB-231 cell line. *Biologia*. 2019; 74: 915–928.  
ISSN: 0006-3088  
DOI: 10.2478/s11756-019-00257-4  
(IF= 0.811 за 2019. годину, M23)

8. Cvetković DM, Milošević BZ, Cvetković AM, Ninković SM, **Jovankić JV**, Dalibor V Jovanovic DV, Marković SD. The concentration of matrix metalloproteinase 9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*. 2019; 76(5): 476–484.  
ISSN: 0042-8450  
DOI: 10.2298/VSP170313118C  
(IF= 0.152 за 2019. годину, M23)
9. **Jovankić JV**, Cvetković DM, Milutinović MG, Nikodijeвић 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*. 2021; 77: 489–501.  
ISSN: 0006-3088  
DOI: 10.1007/s11756-021-00939-y  
(IF= 1.5 за 2022. годину, M23)

#### Научни радови публиковани у националном часопису међународног значаја (M24)

10. Nikezić AG, Blagojević SZ, Ćupurdija MĐ, Planojević NS, **Jovankić JV**, Rakobradović JD, Vidanović DS, Arsenijević DD, Marković SD. Comparative analysis of human DNA extraction methods and mitochondrial DNA HV1 and HV2 haplogroup determination. *Kragujevac Journal of Science*. 2020; (42): 73-83.  
ISSN: 1450-9636  
DOI: 10.5937/KgJSci2042073N
11. **Jovankić JV**, Nikodijeвић DD, Blagojević SZ, Radenković NM, Jakovljević DZ, Grbović FJ, Cvetković DM. The biological activity of *Ocimum minimum* L. flowers on redox status parameters in HCT-116 colorectal carcinoma cells. *Kragujevac Journal of Science*. 2022; 44(2022): 155–168.  
ISSN: 1450-9636  
DOI: 10.5937/KgJSci2244155J

#### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

12. **Jovankić J**, Cvetković D, Milutinović M, Nikodijeвић D, Živanović M, Grbović F, Marković S. Molecular mechanisms of redox status and antitumor activity of extracts of invasive plant species (*Robinia pseudoacacia* and *Amorpha fruticosa*) in MRC-5 and MDA-MB-231 cell lines. Serbian Biochemical Society Sixth Conference "Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of field". November 18, 2016, Belgrade; 123-125.
13. Nikodijeвић 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", 11 november, 2017, pp. 173-175, Belgrade, Serbia.

14. Cvetkovic MD, Cvetkovic MA, Milošević ZM, Ninković MS, Milutinović GM, Nikodijević DD, **Jovankić VJ** and Marković DS. The role of molecular mechanisms of neoangiogenesis as tumor markers in the treatment individualization of breast cancer patients. 3rd Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation "Challenges in anticancer research: translation of knowledge to improve diagnosis and treatment". Belgrade, 6-7th October 2017. page 49-50.
15. Šeklić D, Glođović V, Stanković M, Jovanović M, **Jovankić J**, Marković S. The effects of newly synthesized platinum (IV) complex and Phelinus linteus extract in co-treatment on the migratory potential and redox status of colon cancer cell lines. Fourth Congress Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology „Challenges in redox biology“ Beograd, 2018, pp. 98. ISBN: 978-86-912893-4-8 (SSMFRP).
16. Nikezić A, Cvetković D, **Jovankić J**, Marković S. The influence of Robinia pseudoacacia L. and Amorpha fruticosa L. on relative expression of the genes for apoptosis and biotransformation in normal and breast carcinoma cells. FEBS3+ Conference “From Molecules to Living Systems”, Siófok, Hungary, pp. 67. 2018. ISBN: 978-615-5270-47-5.
17. Milutinović M, Nikodijević D, Cvetković D, **Jovankić J**, Stanković M, Marković S. Proapoptotic activity of Gentiana punctata L. on colorectal cancer cells. 9th Conference of Serbian Biochemical Society “Diversity of Biochemistry”, Belgrade, Serbia. November 14-16. 2019, pp. 135. ISBN: 978-86-7220-101-7 (FOC)
18. Ćupurdija M, Planojević N, Blagojević S, Nikezić A, **Jovankić J**, Milutinović M, Lazović M, Grbović F, Marković S. Comparative study of different DNA isolation methods from plants and fungi. 9th Conference of Serbian Biochemical Society “Diversity of Biochemistry”, Belgrade, Serbia. November 14-16. 2019, pp. 83. ISBN: 978-86-7220-101-7 (FOC)
19. Nikezić A, Blagojević S, Planojević N, Ćupurdija M, **Jovankić J**, Cvetković D, Veličković T, Simić V, Marković S. Comparative analysis of DNA extraction methods from human buccal swabs and fish tissue samples. 9th Conference of Serbian Biochemical Society “Diversity of Biochemistry”, Belgrade, Serbia. November 14-16. 2019, pp. 140. ISBN: 978-86-7220-101-7(FOC)
20. Nikezić A, **Jovankić J**, Nikodijević D, Milutinović M, Blagojević S, Planojević N, Grbović F, Marković S. Anticancer potential of Alchemilla vulgaris L. on triple negative breast cancer cell lines. 10th Conference of Serbian Biochemical Society “Biochemical Insights into Molecular Mechanisms”, Kragujevac, Serbia. September 24. 2021, pp. 110. ISBN 978-86-7220-108-6 (FOC)
21. Blagojević S, Planojević N, Nikezić A, Milutinović M, **Jovankić J**, Arsenijević D, Radisavljević S, Međedović M, Petrović B, Arsenijević P, Jović N, Mujković S, Marković S. Impact of gold(III) and ruthenium(II) complexes on miRNA expression involved in metastasis on primary ovarian cell culture isolated from ascites. 10th Conference of Serbian Biochemical Society “Biochemical Insights into Molecular Mechanisms”, Kragujevac, Serbia. September 24. 2021, pp. 52. ISBN 978-86-7220-108-6 (FOC)
22. Planojević N, Blagojević S, Nikezić A, Milutinović M, **Jovankić J**, Radenković N, Radisavljević S, Međedović M, Petrović B, Arsenijević P, Jović N, Mujković S, Marković S. The influence of newly synthesized Au(III) and Ru(II) complexes on gene expression on primary ovarian cancer cell culture from ascites. 10th Conference of Serbian Biochemical

- Society “Biochemical Insights into Molecular Mechanisms”, Kragujevac, Serbia. September 24. 2021, pp.128. ISBN 978-86-7220-108-6 (FOC)
23. **Jovankić JV**, Nikodijević DD, Milutinović MG, Nikezić AG, Planojević NP, Blagojević SZ, Cvetković DM. Anti-obesity drug Orlistat (Xenical®) induces antiangiogenic potential in breast cancer cell lines. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021., pp. 53. M34; ISBN: 987-86-919183-3-0
24. Nikodijević D, **Jovankić J**, Cvetković D, Nikezić A, Blagojević S, Planojević N, Milutinović M. Bee venom and melittin induce apoptosis in colon cancer cell lines by Caspase 8 activation. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021, P48, page 75. M34; ISBN 978-86-919183-3-0
25. Radenković N, Milutinović M, Nikodijević D, **Jovankić J**, Blagojević S, Jurišić V, Predojević D, Vukajlović F, Pešić S. Silk of Indian meal moth induces apoptosis of SW-480 colorectal cancer cells. Serbian Biochemical Society Twelfth Conference „Biochemistry in Biotechnology”, Belgrade, Serbia. September 21-23. 2023. pp.135. ISBN: 978-86-7220-140-6 (FOC)

#### Саопштења са националног скупа штампана у изводу (M64)

26. Cvetković D, Milutinović M, Nikodijević D, Jovankić J, Filipović N i Marković S. Efekat elektrohemioterapije na ćelijskim linijama karcinoma dojke. Drugi kongres biologa, Kladovo, Srbija, 25-30.09.2018. Knjiga sažetaka, strana 268. M64; ISBN: 978-86-81413-08-1.
27. Milutinović M, Čurović D, Cvetković D, Nikodijević D, Vukajlović F, Predojević D, **Jovankić J**, Pešić S, Marković S. Svila moljca *Plodia interpunctella* kao potencijalni biomaterijal i citotoksični agens na HCT-116 ćelijama karcinoma kolona. Drugi kongres biologa, Kladovo, Srbija, 25-30.09.2018. Knjiga sažetaka, strana 277. M64; ISBN: 978-86-81413-08-1
28. Nikodijević DD, **Jovankić JV**, Radenković NM, Cvetković DM, Milutinović MG. Uticaj otrova pčele na redoks ravnotežu u ćelijskim linijama karcinoma debelog creva. Treći Kongres biologa Srbije, 21-25.9.2022., str. 300, Zlatibor, Srbija. M64; ISBN: 978-86-81413-09-8
29. **Jovankić JV**, Nikodijević DD, Milutinović MG, Radenković NM, Nikezić AG, Cvetković DM. Citotoksični efekat Simvastatina na MDA-MB-231 ćelijama karcinoma dojke. Treći Kongres biologa Srbije, Zlatibor, Srbija 21-25.9.2022. str. 310. M64; ISBN 978-86-81413-09-8.
30. Radenković N, Milutinović M, Nikodijević D, **Jovankić J**, Radisavljević S, Petrović B. Citotoksična i proapoptotska aktivnost novosintetisanog kompleksa zlata na MDA-MB-231 i HCT-116 ćelijskim linijama. Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević”, Kragujevac, Srbija 20-22.09.2023. pp.97. ISBN 978-86-905643-4-7 M64
31. **Jovankić J**, Milutinović M, Blagojević S, Nikodijević D, Radenković N, Cvetković D. Efekat *Ocimum minimum* L. na koncentraciju lipida u MDA-MB-468 ćelijama karcinoma dojke. Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević”, Kragujevac, Srbija 20-22.09.2023. pp.103. ISBN 978-86-905643-4-7 M64

32. Blagojević S, **Jovankić J**, Andrić B, Milutinović M, Nikodijević D, Milojević S, Radenković N, Arsenijević P, Cvetković D. Dijagnostički značaj mikroRNK-126 u ranom stadijumu adenokarcinoma endometriјuma. Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević”, Kragujevac, Srbija 20-22.09.2023. pp.102. ISBN 978-86-905643-4-7 M64
33. **Jovankić J**, Nikodijević D, Milutinović M, Blagojević S, Radenković N, Cvetković D. Imbalance in redox homeostasis induced by Orlistat in breast cancer cells. CoMBoS2 - 2nd Congress of Molecular Biologists of Serbia, Belgrade, Serbia. October 06-08. 2023. pp. 150. ISBN 978-86-7078-173-3
34. Blagojević S, **Jovankić 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. October 06-08. 2023. pp. 54. ISBN 978-86-7078-173-3
35. Radenković N, Nikodijević D, **Jovankić J**, Blagojević S, Milutinović M. Isorhamnetin - Antitumor potential and impact on drug resistance in colorectal carcinoma cell lines. CoMBoS2 - 2nd Congress of Molecular Biologists of Serbia, Belgrade, Serbia. October 06-08. 2023. pp. 145. ISBN 978-86-7078-173-3

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

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације, Комисија је утврдила да су у потпуности испуњени планирани обим и циљеви истраживања, да су методологија и добијени резултати веома значајни и актуелни у области Биологије и да у потпуности одговарају пријављеној теми „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”. 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 насловом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”, публиковани су у виду два рада у научним часописима са SCI листе категорије M21 и M23, као један рад у националном часопису M24, једно саопштење од међународног и три од националног значаја. Резултати из теме ове докторске дисертације публиковани су у следећим **часописима од међународног значаја**:

1. **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.  
ISSN: 0014-2999  
DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175456  
(IF= 5.0 за 2022. годину, M21)

2. **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*. 2021; 77: 489–501.  
ISSN: 0006-3088  
DOI: 10.1007/s11756-021-00939-y  
(IF= 1.5 за 2022. годину, M23)
3. **Jovankić JV**, Nikodijević DD, Blagojević SZ, Radenković NM, Jakovljević DZ, Grbović FJ, Cvetković DM. The biological activity of *Ocimum minimum* L. flowers on redox status parameters in HCT-116 colorectal carcinoma cells. *Kragujevac Journal of Science*. 2022; 44(2022): 155–168.  
ISSN: 1450-9636  
DOI: 10.5937/KgJSci2244155J  
(M24)

Као и на конференцијама од међународног и националног значаја:

1. **Jovankić JV**, Nikodijević DD, Milutinović MG, Nikezić AG, Planojević NP, Blagojević SZ, Cvetković DM. Anti-obesity drug Orlistat (Xenical®) induces antiangiogenic potential in breast cancer cell lines. The 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Translational potential of cancer research in Serbia“, Virtual event, December 3, 2021., pp. 53. M34; ISBN: 987-86-919183-3-0. **M34**
2. **Jovankić JV**, Nikodijević DD, Milutinović MG, Radenković NM, Nikezić AG, Cvetković DM. Citotoksični efekat Simvastatina na MDA-MB-231 ćelijama karcinoma dojke. Treći Kongres biologa Srbije, Zlatibor, Srbija 21-25.9.2022. str. 310. M64; ISBN 978-86-81413-09-8. **M64**
3. **Jovankić J**, Milutinović M, Blagojević S, Nikodijević D, Radenković N, Cvetković D. Efekat *Ocimum minimum* L. na koncentraciju lipida u MDA-MB-468 ćelijama karcinoma dojke. Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević, Kragujevac, Srbija 20-22.09.2023. pp.103. ISBN 978-86-905643-4-7. **M64**
4. **Jovankić J**, Nikodijević D, Milutinović M, Blagojević S, Radenković N, Cvetković D. Imbalance in redox homeostasis induced by Orlistat in breast cancer cells. CoMBoS2 - 2nd Congress of Molecular Biologists of Serbia, Belgrade, Serbia. October 06-08. 2023. pp. 150. ISBN 978-86-7078-173-3. **M64**

## 7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Корисност добијених резултата у теорији огледа се у потпуном разумевању процеса биосинтезе масних киселина и ангиогенезе код карцинома дојке. Евентуална практична примељивост добијених резултата, са аспекта коришћења тестираних лекова у антитуморској терапији, огледа се у њиховој способности да делују антиангиогено и хиполипидемијски на ћелије карцинома дојке. Добијени резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације могу имати и клинички значај, јер недвосмислено доприносе бољем разумевању настанка и развоја карцинома дојке. Са клиничке тачке гледишта, идентификација нових прогностичких биомаркера је од суштинског је значаја за праћење болести и одређивање одговарајућег терапијског протокола код пацијената са карциномом дојке.

## 8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јоване В. Јованкић** представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”, и публиковани у виду научних радова у међународним научним часописима и саопштењима на конференцијама од међународног и националног значаја. Докторска дисертација је написана на 204 страна, садржи укупно 50 слика, 49 графикона и 25 табела. Литературу чини 394 библиографских јединица. Резултати ће бити презентовани, поред публикованих радова и саопштења, 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 **Јоване В. Јованкић** под насловом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”, резултат оригиналног истраживачког рада и да је заснована на савременим научним сазнањима са фундаменталним теоријским значајем у науци и широком потенцијалном примени у пракси. Квалитет научних резултата ове дисертације верификован је публикавањем два научна рада у часописима са SCI листе у категоријама M21 и M23, један рад у националном часопису M24, једно саопштење од међународног и три саопштења од националног значаја.

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 научно већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију кандидата **Јоване В. Јованкић** под насловом „**Аберантни метаболизам масних киселина као важан прогностички маркер код карцинома дојке**”, и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

**Чланови комисије:**

*Милена Милутиновић*

**Др Милена Милутиновић**, доцент, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, председник Комисије;

*Милош Матић*

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

*Јелена Кошарић*

**Др Јелена Кошарић**, научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија, члан.

*Весна Којић*

**Др Весна Којић**, виши научни сарадник, Универзитет у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет, научна област: Медицинске науке – хемија, члан.

*Ненад Филиповић*

**Др Ненад Филиповић**, редовни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет инжењерских наука, ужа научна област: Примењена механика и примењена информатика и рачунарско инжењерство, члан.