

Г. БРОЈ	06.09.2024
Ор.	
04	370/9 - -

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 22.5.2024. године (број одлуке: IV-01-382/13) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Молекуларни механизми настанка резистенције на 5-флуороурацил у ћелијама карцинома дебелог црева и могућност њеног инхибирања изорхамнетином”, и испуњености услова кандидата **Николе Раденковића**, / и предложеног ментора др **Милене Милутиновић**, доцент 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 ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
<b>Молекуларни механизми настанка резистенције на 5-флуороурацил у ћелијама карцинома дебелог црева и могућност њеног инхибирања изорхамнетином</b>
1.2. Научна област докторске дисертације:
Биологија
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
<p>1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања</p> <p>Карцином дебелог црева (КДЦ) је други по смртности и трећи по учесталости карцинома у свету са више од 1.9 милиона новодијагностикованих случајева у 2022. години, што га чини значајним здравственим проблемом. У зависности од стадијума болести, најважнији облици терапије укључују хируршку ресекцију, радиотерапију, хемиотерапију, имунотерапију и биолошки циљану терапију.</p> <p>Најважнији цитостатик за лечење КДЦ је 5-флуороурацил (5-ФУ). Међутим, ефикасност хемиотерапије је ограничена развојем резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ. Веома сложени молекуларни механизми доводе до њеног развоја, а врло често ћелије успостављају резистенцију</p>

на широк спектар цитостатика различите структуре и механизма деловања, што се дефинише као вишеструка резистенција (енгл. *Multi-Drug Resistance*, MDR).

С тим у вези, разумевањем молекуларних механизма и идентификацијом кључних биомаркера који доприносе развоју резистенције на 5-ФУ могуће је креирати нове стратегије за спречавање настанка и/или превазилажење резистенције. До сада су испробана и тестирана многа једињења названа MDR инхибитори од којих су најзначајнији инхибитори мембранских ABC транспортера (енгл. *ATP Binding Cassette*, ABC). Генерално, постоји напредак у превазилажењу резистенције на цитостатике супстанцама природног порекла, због њихових вишеструких таргета, мале системске токсичности и других корисних ефеката. Ова једињења имају потенцијал да постану успешнија од многих других претходно развијених инхибитора, при чему се највише истражују биљке и њихови метаболити.

#### 1.3.2. Полазне хипотезе

- Различити молекуларни механизми и промене у експресији специфичних биомаркера су укључени у настанак резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ.
- Разумевање молекуларних механизма и идентификација кључних биомаркера који учествују у настанку резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ доприноси откривању нових терапијских стратегија за лечење ове болести.
- Изорхамнетин, флавонол биљног порекла, има потенцијал за примену у спречавању настанка и/или превазилажења резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ модулацијом циљаних параметара на генском и/или протеинском нивоу, као и потенцијал да покаже синергистички ефекат са 5-ФУ.

#### 1.3.3. План рада

- Претраживање и анализа релевантних литературних података који се односе на до сада испитане молекуларне механизме резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ и одабир модел система, имортализованих ћелијских линија КДЦ, на основу деловања 5-ФУ на НСТ-116, SW-480, НТ-29 и DLD-1 ћелијама.
- Успостављање резистентних ћелијских линија, као модел система у *in vitro* условима, селекцијом из паренталних ћелијских линија излагањем постепено растућим концентрацијама 5-ФУ у дугорочном временском периоду, потврђених фактором резистенције и фенотипом ћелија.
- Након успостављања резистентних ћелијских линија КДЦ на 5-ФУ, планирано је детаљно изучавање механизма постигнуте резистенције праћењем одговарајућих параметара на генском и/или протеинском нивоу у паренталним и резистентним ћелијама. Поређењем добијених резултата утврдиће се допринос појединачних параметара у развијању резистенције:
  - Праћење експресије *TYMS* и *UMPS* гена чији протеински производи учествују у метаболичком путу 5-ФУ.
  - Праћење генске експресије ензима који учествују у метаболизму ксенобиотика (CYP протени (*CYP1A1* и *CYP1B1*) и глутатион трансфераза ( $\pi$  класе – *GSTP1*)). Поред тога, планирано је праћење концентрације редукованог глутатиона (GSH) и протеинске експресије ензима глутатион синтетазе (енгл. *glutathione synthetase*, GSS) укљученог у његов настанак који такође доприносе развоју резистенције на цитостатике.
  - Испитивање експресије циљаних ABC транспортера (*MDR-1*, *BCRP*, *MRP-1*, *MRP-2* и *MRP-5*) на генском и експресије П-гликопротеина на протеинском нивоу.
  - Праћење експресије *hMLH-1*, *FEN-1* и *RAD23B* гена чији протеински производи учествују у различитим системима за репарацију ДНК.
  - Испитивање генске експресије про- (*Bax*) и анти-апоптоских (*Bcl-2* и *Bcl-xL*) чланова *Bcl-2* фамилије протеина, као механизма за избегавање апоптозе што доприноси опстанку резистентног фенотипа. Такође, планирано је и праћење генске експресије јанус киназе (*JNK-1*) која је укључена у одговор ћелије на стрес покретањем апоптозе.
- Испитивање активности П-гликопротеина и *MRP-1* транспортера због потенцијала ових трансмембранских пумпи за избацивање цитостатика из ћелија.

- Испитивање ефекта других цитостатика на вијабилност успостављених резистентних ћелија КДЦ чиме ће се утврдити да ли је развијен MDR фенотип.
- Испитивање антитуморског потенцијала изорхамнетина (цитотоксичности и типа ћелијске смрти) на паренталним ћелијама КДЦ. Такође, планирано је испитивање ефекта комбинованог третмана (5-ФУ и изорхамнетин) на паренталним ћелијама КДЦ и утврђивање међусобних интеракција и потенцијалних синергистичких ефеката изорхамнетина и 5-ФУ.
- Испитивање утицаја изорхамнетина на спречавање настанка резистенције модулацијом експресије гена и/или протеина на паренталним ћелијама КДЦ, и терапијског ефекта у превазилажењу резистенције на успостављеним резистентним ћелијама КДЦ.
- Статистичка обрада добијених резултата ради утврђивања статистичке значајности и корелације испитиваних параметара са развојем резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ. Такође, планирано је креирање регресионих модела који ће предвидети значајне параметре за праћење развоја резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ и потенцијалну употребу у дијагностичке сврхе.

#### 1.3.4. Методе истраживања

- Успостављање резистентних ћелијских линија на 5-ФУ, као модел система, вршиће се селекцијом из одабраних паренталних ћелијских линија КДЦ након њиховог излагања постепено растућим концентрацијама 5-ФУ у *in vitro* условима у дугорочном временском интервалу;
- Испитивање ћелијске вијабилности МТТ тестом и xCELLigence технологијом (*Real Time Cell Analysis-RTCA*);
- Одређивање фактора резистенције – МТТ тест;
- Одређивање типа ћелијске смрти – акридин оранж/етидијум бромид микроскопска метода;
- Одређивање концентрације GSH колориметријском методом;
- Изолација молекула РНК из ћелијских линија фенол-хлороформ методом;
- Превођење изоловане РНК у комплементарну ДНК методом реверзне транскрипције – RT-PCR;
- Одређивање нивоа генске експресије – qPCR;
- Одређивање нивоа протеинске експресије – имунофлуоресценца;
- Одређивање активности циљаних АВС транспортера (P-гликопротеин и MRP-1) помоћу флуорометријског MDR теста.

#### 1.3.5. Циљ истраживања

Циљ истраживања докторске дисертације је идентификација молекуларних механизма и кључних биомаркера који доприносе развоју резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ. Након идентификације биомаркера резистенције, циљ докторске дисертације је и испитивање антитуморског потенцијала и ефеката изорхамнетина на циљане биомаркере у циљу спречавања настанка и/или превазилажења стечене резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ.

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

Након успостављања ћелија са резистентним фенотипом очекује се идентификација биомаркера и молекуларних механизма који доприносе настанку резистенције на 5-ФУ, поређењем експресије и/или активности циљаних параметара у паренталним и резистентним ћелијама КДЦ. Такође, на основу литературних података о антитуморској активности изорхамнетина на различитим карциномским ћелијама очекује се јасно дефинисање његовог механизма дејства, ефеката на биомаркере резистенције на 5-ФУ, модулацијом њихове експресије у ћелијама КДЦ.

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

Оквирни садржај докторске дисертације:

- **Увод** – У овом поглављу биће приказане опште одлике и терапија КДЦ; Механизам деловања 5-ФУ; Преглед молекуларних механизма који се доводе у везу са развојем

резистенције на цитостатике у карциномским ћелијама: промене у месту деловања цитостатика; појачан метаболизам цитостатика; повећан ниво ћелијских тиола – GSH; избацивање цитостатика помоћу ABC транспортера; повећана активност система за репарацију ДНК; избегавање апоптозе. Општи преглед литературних података о до сада креираним стратегијама за превазилажење резистенције на цитостатике у ћелијама карцинома; Опште карактеристике биљних метаболита и њихов потенцијал за превазилажење резистенције на цитостатике.

- **Циљ истраживања** – У односу на постављене хипотезе биће образложен циљ истраживања.
- **Материјали и методологија истраживања** – Детаљан приказ коришћених хемикалија, ћелијских линија и метода у експерименталном делу истраживања.
- **Резултати** – Приказ добијених и статистички обрађених резултата у виду табела, графикона, шема и микрографија.
- **Дискусија** – Образложење добијених резултата и упоредна дискусија са досадашњим литературним подацима.
- **Закључци** – На основу резултата истраживања биће представљени општи и појединачни закључци.
- **Литература** – Преглед коришћених литературних извора уско повезаних са истраживањем.

Предлог најважније литературе:

1. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3, 2003, 330-338. DOI: 10.1038/nrc1074.
2. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13, 2013, 714-726. DOI: 10.1038/nrc3599.
3. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, Sarkar S. Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers*, 6, 2014, 1769-1792. DOI: 10.3390/cancers6031769.
4. Vaidya FU, Sufiyan Chhipa A, Mishra V, Gupta VK, Rawat SG, Kumar A, Pathak C. Molecular and cellular paradigms of multidrug resistance in cancer. *Cancer Reports*, 5, 2022, e1291. DOI: 10.1002/cnr2.1291.
5. Ganesan M, Kanimozhi G, Pradhapsingh B, Khan HA, Alhomida AS, Ekhzaimy A, Brindha GR, Prasad NR. Phytochemicals reverse P-glycoprotein mediated multidrug resistance via signal transduction pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 2021, 111632. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111632.

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

Детаљним претраживањем литературних података утврђено је да су испитивања везана за развој резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ бројна. Међутим, још увек нису идентификовани кључни молекуларни механизми укључени у овај процес. Нарочито се испитује процес метаболизма 5-ФУ, као главни механизам, и улога ABC транспортера, од којих се највише испитују *MDR-1* (P-гликопротеин), *MRP-1* и *BCRP*, у настанку резистенције. Супротно томе, литературни подаци везани за улогу детоксикационог система и ензима који учествују у метаболизму ксенобиотика, молекула који учествују у системима за репарацију ДНК и избегавању апоптозе, као молекуларним механизмима који посредују у развоју резистенције на 5-ФУ у ћелијама КДЦ нису тако бројни.

Према литературним подацима, фармаколошки ефекти изорхамнетина, флавонола биљног порекла, су интензивно испитивани. Нарочито се испитује његов ефекат на сигналне путеве апоптозе, као жељеног пута његовог цитотоксичног дејства на различитим карциномима као модел системима. Међутим, механизми цитотоксичног дејства изорхамнетина на ћелијама КДЦ нису у потпуности испитани, као ни ефекти на параметре који се доводе у блиску везу са развојем резистенције ћелија КДЦ на цитостатике уопштено, а и на 5-ФУ. У односу на то су дефинисани циљеви истраживања предложене докторске дисертације. Обзиром да још увек није пронађено решење за превазилажење резистенције на цитостатике у карциномским ћелијама, истраживања у овој области су неопходна.

Списак релевантних референци:

1. Holohan C, Van Schaeuybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13, 2013, 714-726. DOI: 10.1038/nrc3599.
2. Vaidya FU, Sufiyan Chhipa A, Mishra V, Gupta VK, Rawat SG, Kumar A, Pathak C. Molecular and cellular paradigms of multidrug resistance in cancer. *Cancer Reports*, 5, 2022, e1291. DOI: 10.1002/cnr2.1291.
3. Milutinović M, Radenković N, Nikodijević D. Approaches to targeting cancer cell resistances in preclinical research. *Official Journal of the Serbian Association for Cancer Research*. 6<sup>th</sup> SDIR Congress, 02-04. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 28-29. ISSN: 3009-3848. ISSNе: 3009-383X.
4. Gong G, Guan YY, Zhang ZL, Rahman K, Wang SJ, Zhou S, Luan X, Zhang H. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 2020, 110301. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110301.
5. Luan Y, Luan Y, Zhao Y, Xiong F, Li Y, Liu L, Cao Y, Dai F. Isorhamnetin in Tsoong blocks Hsp70 expression to promote apoptosis of colon cancer cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26, 2019, 1011-1022. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.04.002.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидат Никола Раденковић ће током израде докторске дисертације под насловом „Молекуларни механизми настанка резистенције на 5-флуороурацил у ћелијама карцинома дебелог црева и могућност њеног инхибирања изорхамнетином” обухватити све елементе савременог научноистраживачког рада, поштујући основне научне принципе почев од предмета истраживања, полазних хипотеза, метода и циљева истраживања, применом постојећих и развијањем нових идеја научног истраживања. Кандидат ће проверити полазне хипотезе анализом релевантних литературних података углавном новијег датума. Очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и саопштени на научним скуповима.

На основу актуелности и применљивости теме, може се закључити да ће предложена докторска дисертација имати значајан допринос у разумевању молекуларних механизма и идентификацији биомаркера резистенције на 5-ФУ у ћелијама карцинома дебелог црева. Такође, обзиром да је испитивање биолошке активности биљних једињења и њихових ефеката на параметре који се доводе у везу са настанком резистенције на цитостатике актуелно у области молекуларне биологије, докторска дисертација ће дати значајан допринос у креирању нових лекова и терапијских стратегија за лечење карцинома дебелог црева и спречавање настанка и/или превазилажења резистенције ових ћелија на 5-ФУ применом изорхамнетина.

На основу наведених чињеница и везе са досадашњим истраживањима у овој области, позитивно оцењујемо научну заснованост теме предложене докторске дисертације кандидата Николе Раденковића и предлажемо Наставно научног већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да спроведе даљи поступак и усвоји предложену тему докторске дисертације.

## 2. Подаци о кандидату

### 2.1. Име и презиме кандидата:

Никола Раденковић

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

Студијски програм: Биологија  
Година уписа: 2020. година

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

Никола Раденковић је рођен 25.09.1994. године у Крагујевцу. Основно образовање стекао је у ОШ „Милутин и Драгиња Годоровић”, а средње у „Првој крагујевачкој гимназији” у Крагујевцу. Основне академске студије Екологије на Институту за биологију и екологију (ИБЕ), Природно-математичког факултета (ПМФ), Универзитета у Крагујевцу (УН КГ) уписао је 2013.

године, а завршио 2019. године са просечном оценом 8,26. Мастер академске студије Биологије, модул Молекуларна биологија, уписао је 2019. године на ИБЕ, ПМФ, УН КГ. Завршни рад под насловом „Учесталост микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви пацијенткиња са инвазивним карциномом грлића материце” одбранио је са оценом 10 (29.09.2020. године) и стекао академско звање Мастер биолог – молекуларни биолог са укупном просечном оценом 10,00. Исте године уписао је прву годину Докторских академских студија Биологије на ИБЕ, ПМФ, УН КГ.

Научноистраживачки рад започео је у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију ИБЕ, ПМФ, УН КГ као стипендиста-докторанд Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (број уговора 451-03-847/2021-14/2936). Од октобра 2023. године ангажован је на пројекту „Идентификација и модулација биомаркера који посредују настанку резистенције ћелија колоректалног карцинома на 5-флуороурацил – IDBioResist“ финансираног из средстава Центра за научноистраживачки рад САНУ и УН КГ и УН КГ (руководилац пројекта: доц. др Милена Милутиновић).

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

Током ангажовања у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију, Института за биологију и екологију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу (УН КГ) у статусу стипендисте-докторанда Министарства науке, технолошког развоја и иновација (НИТРА) Републике Србије кандидат Никола Раденковић је, као аутор/коаутор, публиковао 15 библиографских јединица. Предмет научних истраживања кандидата је претклиничко испитивање биолошки активних супстанци природног порекла на ћелијским линијама карцинома дебелог црева, са посебним освртом на испитивање потенцијала активних супстанци у превазилажењу резистенције на цитостатике. Поред тога, кандидат је у статусу стипендисте-докторанда НИТРА ангажован на пројекту „IDBioResist“ финансираног из средстава Центра за научноистраживачки рад САНУ и УН КГ и УН КГ (руководилац пројекта: доц. др Милена Милутиновић) којим је подржана израда предложене докторске дисертације. Члан је Српског биолошког друштва „Стеван Јаковљевић“, Биохемијског друштва Србије, Српског друштва за молекуларну биологију, Српског друштва истраживача рака (СДИР) и Европског удружења за истраживање рака (ЕАСР).

#### 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):

У току свог научноистраживачког рада, Никола Раденковић је публиковао укупно 15 библиографских јединица: Два рада у међународним часописима (M20), један рад у националним часописима међународног значаја (M24), једно саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33), три саопштења са међународног скупа штампано у изводу (M34) и осам саопштења са скупа националног значаја штампано у изводу (M64).

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

1. 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*, 43, 2024, 224-235. ISSN: 1556-9543. DOI: 10.1080/15569543.2024.2317294. IF<sub>2022</sub>= 3.1. **M22**
2. Radisavljević S, Ćočić D, Petrović B, Kellner I, Ivanović-Burmazović I, **Radenković N**, Nikodijević D, Milutinović M. New dinuclear gold(III) complex with 1,5-naphthyridine as bridging ligand: synthesis, characterization, DNA/BSA binding studies, and anticancer activity. *Gold Bulletin*, 2024. ISSN: 2364-821X. DOI: 10.1007/s13404-024-00344-8. IF<sub>2022</sub>=2.2. **M22**

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

1. 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*, 44, 2022, 155-168. ISSN: 1450-9636. DOI: 10.5937/KgJSci2244155J. **M24**

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

**Саопштења са међународног скупа штампана у целини (M33):**

1. Milutinović M, **Radenković N**, Nikodijević D. Approaches to targeting cancer cell resistances in preclinical research. *Official Journal of the Serbian Association for Cancer Research*. 6<sup>th</sup> SDIR Congress, 02-04. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 28-29. ISSN: 3009-3848. ISSNе: 3009-383X. **M33**

**Саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34):**

1. Planojević N, Blagojević S, Nikezić A, Milutinović M, Jovankić J, **Radenković N**, Radisavljević S, Mededović 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. Book of Abstracts of the 10<sup>th</sup> Conference of Serbian Biochemical Society "Biochemical Insights into Molecular Mechanisms", 24. September 2021., Kragujevac, Serbia. pp. 128. ISBN: 978-86-7220-108-6 (FOC). **M34**
2. Stefanović O, Stanković M, Terzić J, Arsenijević D, Planojević N, **Radenković N**, Marković S. Antibacterial and cytotoxic activity of *Tanacetum macrophyllum* extracts. Book of Abstracts of the 10<sup>th</sup> Conference of Serbian Biochemical Society "Biochemical Insights into Molecular Mechanisms", 24. September 2021., Kragujevac, Serbia. pp. 153. ISBN: 978-86-7220-108-6 (FOC). **M34**
3. **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. Book of Abstracts of the Serbian Biochemical Society Twelfth Conference „Biochemistry in Biotechnology”, 21-23. September 2023., Belgrade, Serbia. pp. 135. ISBN: 978-86-7220-140-6 (FOC). **M34**

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

1. 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. Septembar 2022., Zlatibor, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 300. ISBN: 978-86-81413-09-8. **M64**
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, 21-25. Septembar 2022., Zlatibor, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 310. ISBN: 978-86-81413-09-8. **M64**
3. **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”, 20-22. Septembar 2023., Kragujevac, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 97. ISBN: 978-86-905643-4-7. **M64**
4. 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”, 20-22. Septembar 2023., Kragujevac, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 103. ISBN: 978-86-905643-4-7. **M64**
5. 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 endometrijuma. Prva konferencija Srpskog biološkog društva „Stevan Jakovljević”, 20-22. Septembar 2023., Kragujevac, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 102. ISBN: 978-86-905643-4-7. **M64**
6. **Radenković N**, Nikodijević D, Jovankić J, Blagojević S, Milutinović M. Isorhamnetin – Antitumor potential and impact on drug resistance in colorectal carcinoma cell lines. Book of Abstracts of the 2<sup>nd</sup> Congress of Molecular Biologists of Serbia (CoMBoS2), 06-08. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 145. ISBN: 978-86-7078-173-3. **M64**
7. 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. Book of Abstracts of the 2<sup>nd</sup> Congress of Molecular Biologists of Serbia (CoMBoS2), 06-08. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 54. ISBN: 978-86-7078-173-3. **M64**

8. Jovankić J, Nikodijević D, Milutinović M, Blagojević S, <b>Radenković N</b> , Cvetković D. Imbalance in redox homeostasis induced by Orlistat in breast cancer cells. Book of Abstracts of the 2 <sup>nd</sup> Congress of Molecular Biologists of Serbia (CoMBoS2), 06-08. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 150. ISBN: 978-86-7078-173-3. <b>M64</b>
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Кандидат Никола Раденковић је положио све испите и испунио све обавезе које су предвиђене планом и програмом на Докторским академским студијама Биологије на Институту за биологију и екологију (ИБЕ), Природно-математичког факултета (ПМФ), Универзитета у Крагујевцу (УН КГ), са укупном просечном оценом 10,00. Као доказ, кандидат је приложио Уверење о положеним испитима и укупном броју стечених ЕСПБ бодова. На основу прегледа научноистраживачког рада и достављених публикација закључујемо да је кандидат Никола Раденковић испунио све услове прописане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације ИБЕ, ПМФ, УН КГ, тиме што је објавио најмање један рад у часопису категорије М20 и један рад у часопису Факултета. Према томе, позитивно оцењујемо подобност кандидата за израду предложене теме докторске дисертације и сматрамо да Никола Раденковић испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.
<b>3. Подаци о предложеном ментору</b>
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Др Милена Милутиновић
3.2. Звање и датум избора:
Доцент Датум избора: 13.07.2022. године
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Биологија / Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија
3.4. НИО у којој је запослен:
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
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):
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Milutinović MG</b>, Maksimović VM, Cvetković DC, Nikodijević DD, Stanković MS, Pešić MS, Marković SD. Potential of <i>Teucrium chamaedrys</i> L. to modulate apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cells. <i>Journal of Ethnopharmacology</i>, 240, 2019, 111951. ISSN: 0378-8741. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111951. IF<sub>2019</sub>= 3.690. <b>M21</b></li> <li>2. <b>Milutinović M</b>, Čurović D, Nikodijević D, Vukajlović F, Predojević D, Marković S, Pešić S. The silk of <i>Plodia interpunctella</i> as a potential biomaterial and its cytotoxic effect on cancer cells. <i>Animal Biotechnology</i>, 31, 2020, 195-202. ISSN: 1049-5398. DOI: 10.1080/10495398.2019.1575848. IF<sub>2020</sub>= 2.271. <b>M21</b></li> <li>3. Nikodijević DD, <b>Milutinović MG</b>, Cvetković DM, Ćupurdija MĐ, Jovanović MM, Mrkić IV, Jankulović-Garović MĐ, Marković SD. Impact of bee venom and melittin on apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cells. <i>Toxin Reviews</i>, 40, 2021, 1272-1279. ISSN: 1556-9543. DOI: 10.1080/15569543.2019.1680564. IF<sub>2020</sub>= 4.266. <b>M21</b></li> </ol>
3.6. Списак 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):



<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Milutinović MG</b>, Maksimović VM, Cvetković DC, Nikodijević DD, Stanković MS, Pešić MS, Marković SD. Potential of <i>Teucrium chamaedrys</i> L. to modulate apoptosis and biotransformation in colorectal carcinoma cells. <i>Journal of Ethnopharmacology</i>, 240, 2019, 111951. ISSN: 0378-8741. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111951. IF<sub>2019</sub>= 3.690. <b>M21</b></li> <li>2. Nikodijević D, Jovankić J, Radenković N, Cvetković D, Podolski-Renić A, <b>Milutinović M</b>. Potential of Melittin to induce apoptosis and overcome multidrug resistance in human colon cancer cell line. <i>Toxin Reviews</i>, 43, 2024, 224-235. ISSN: 1556-9543. DOI: 10.1080/15569543.2024.2317294. *Corresponding author. IF<sub>2022</sub>= 3.1. <b>M22</b></li> <li>3. <b>Milutinović M</b>, Radenković N, Nikodijević D. Approaches to targeting cancer cell resistances in preclinical research. <i>Official Journal of the Serbian Association for Cancer Research</i>. 6<sup>th</sup> SDIR Congress, 02-04. October 2023., Belgrade, Serbia. pp. 28-29. ISSN: 3009-3848. ISSN: 3009-383X. Предавање по позиву. <b>M31</b></li> </ol>
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):
<p>Доцент др Милена Милутиновић се бави научноистраживачким радом у области Биологије, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, са посебним освртом на испитивању биолошке активности природних супстанци и хемијски синтетисаних једињења. Аутор/коаутор је преко 100 научних публикација (преко 40 на SCI листи) у наведеној области. Главни фокус истраживања је претклиничко испитивање антитуморске активности наведених супстанци на различитим карциномским и нормалним ћелијским линијама, као и испитивање молекуларних механизма и различитих сигналних путева укључених у апоптозу, ангиогенезу и резистенцију туморских ћелија.</p> <p>Имајући у виду предмет, методе и циљеве истраживања и очекиване резултате предложене докторске дисертације, као и наведене чињенице и достављене публикације, сматрамо да доц. др Милена Милутиновић испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета да буде ментор ове докторске дисертације.</p>
<b>4. Подаци о предложеном коментору</b>
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. НИО 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 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. 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):
[унос]
<b>5. ЗАКЉУЧАК</b>
<p>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 Николи Раденковићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Молекуларни механизми настанка резистенције на 5-флуороурацил у ћелијама карцинома дебелог црева и могућност њеног инхибирања изорхамнетином” и да се за ментора/коментора именује др Милена Милутиновић, доцент / [име и презиме коментора], [звање].</p>

**Чланови комисије:**

*Милош Матић*

Др Милош Матић, ванредни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Крагујевцу

Биологија / Физиологија животиња и човека и  
молекуларна биологија

**Председник комисије**

*Д. Николијевић*

Др Данијела Никодијевић, научни сарадник

Природно-математички факултет, Универзитет у  
Крагујевцу

Биологија

**Члан комисије**

*Софија Јовановић Стојанов*

Др Софија Јовановић Стојанов, научни сарадник

Институт за биолошка истраживања „Синиша  
Станковић” Институт од националног значаја за  
Републику Србију, Универзитет у Београду

Биологија

**Члан комисије**

Већу катедре Института за биологију и екологију  
Природно-математички факултет  
Универзитет у Крагујевцу



**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 студента ДАС Биологије, Николе Раденковића, и предложеног ментора, др Милене Милутиновић, доцента Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за израду докторске дисертације, дајем следеће мишљење:


Комисија је у предвиђеном року од 30 дана према Правилнику Универзитета, поднела Извештај о испуњености услова кандидата Николе Раденковића, о научној заснованости теме „Молекуларни механизми настанка резистенције на 5-флуороурацил у ћелијама карцинома дебелог црева и могућност њеног инхибирања изорхамнетином“ и предлогу ментора др Милене Милутиновић, доцента Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

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 кандидата, **студента ДАСБ, Николе Раденковића**. Такође је Комисија предложила ментора за израду докторске дисертације, **др Милену Милутиновић, доцента Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, 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.

Руководилац ДАС Биологије

У Крагујевцу,  
03. 06. 2024. године

  
др Невена Ђукић, редовни професор