

## **НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 15. 5. 2026. године, на основу молбе ментора, др Миле Љујић, вишег научног сарадника Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду и др Милоша Бркушанина, доцента Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Саре В. Трифуновић**, вишег стручног сарадника Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду, под насловом: **„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете“**, у саставу: др Душанка Савић Павићевић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Александра Дивац Ранков, научни саветник Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду, др Наташа Петровић Станојевић, доцент Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Клиничко одељење за пулмологију, алергологију и клиничку имунологију, КБЦ Звездара, Београд.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **Општи подаци о докторској дисертацији**

Веће научних области природних наука је на електронској седници одржаној 24.04.2025. године дало сагласност на одлуку Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду о прихватању теме докторске дисертације кандидаткиње Саре Трифуновић **„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете“**.

Докторска дисертација Саре Трифуновић је оригинално научно истраживање које је урађено на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду, у оквиру Групе за молекуларну биологију потом и Групе за функционалну геномику и ћелијску токсикологију и које за тему има испитивање утицаја течности за електронске цигарете на плућне ћелије при акутном излагању.

Текст дисертације форматиран је и организован у складу са инструкцијама у упутству о облику и садржају докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. Докторска дисертација садржи: насловну страну на српском и енглеском језику, податке о менторима и члановима комисије, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику са

кључним речима, листу скраћеница, садржај, текст рада по поглављима, литературу, биографију и три изјаве.

Текст дисертације (109 страна) садржи следећа поглавља: Увод (странице 1-16), Циљеви (страница 17), Материјал и методе (странице 18-34), Резултати (странице 35-71), Дискусија (странице 72-86), Закључци (странице 87). Литература, у којој је цитирано 288 извора по Ванкуверу, излистана је на странама 88-109. Након биографије кандидаткиње, приложене су следеће изјаве: Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу. Докторат садржи 29 слика и 2 табеле (4 слике у поглављу Увод, 1 слика у поглављу Материјал и Методе, 2 табеле и 24 слике у поглављу Резултати).

### **Анализа докторске дисертације**

У својој докторској дисертацији, кандидаткиња Сара В. Трифуновић је истраживала утицај течности за електронске цигарете и њихових кондензата на ћелијске линије пореклом од плућа у условима акутног излагања.

Поглавље **Увод** организовано је у пет тематских целина. Прва целина обухвата грађу и функцију респираторног система. У другој целини описани су средински фактори који доприносе настанку болести плућа, попут дуванског дима и аерозагађења. У трећој целини електронске цигарете су приказане из више аспеката, укључујући историјски развој, структуру и функционалне компоненте електронских цигарета, састав течности, као и економске и социјалне аспекте ширења њиховог тржишта. Четврта целина је усмерена на здравствене ризике које употреба електронских цигарета носе. У петој целини описани су молекуларни механизми токсичности електронских цигарета који су највише проучени у досадашњим истраживањима.

**Циљ** ове дисертације је карактеризација биолошког одговора ћелија пореклом од плућа на компоненте течности за електронске цигарете након акутног излагања течностима за е-цигарете, као и кондензатима аеросола течности за е-цигарете (кТЕЦ) кроз паралелну анализу транскриптома и протеома. Специфични циљеви су јасно наведени и приказани су у целости (преузето из докторске дисертације):

1. Испитивање цитотоксичности компоненти течности за електронске цигарете и одређивање максималне нецитотоксичне концентрације за даљи рад
2. Испитивање утицаја компоненти течности за електронске цигарете на промену РНК експресије методом РНК-секвенцирања
3. Испитивање промена на нивоу протеома под дејством ТЕЦ и кТЕЦ
4. Испитивање генотоксичности и мутагености компоненти течности за електронске цигарете у нецитотоксичним концентрацијама

## 5. Испитивање утицаја компоненти ТЕЦ на међућелијску комуникацију праћењем метаболичке кооперације и експресије специфичних протеина

У поглављу **Материјал и методе** су детаљно описани модел системи и протоколи коришћених метода у експерименталној изради ове докторске дисертације. Кандидаткиња је приказала коришћене ћелијских линија, BEAS-2B и V79, услове њихове култивације, као и поступак припреме кондензата аеросола течности за електронске цигарете.

У наставку поглавља дат је детаљан приказ примењених експерименталних приступа. Испитивање цитотоксичности и одређивање нецитотоксичних концентрација спроведено је МТТ тестом, који је послужио као основа за даље анализе. Промене на нивоу транскриптома BEAS-2B ћелија третираних нецитотоксичном дозом кондензата аеросола течности за електронске цигарете анализирани су применом РНК-секвенцирања, уз одговарајућу биоинформатичку обраду података. Паралелно са тим, кандидаткиња је испитивала промене на нивоу протеома BEAS-2B и V79 ћелија третираних нецитотоксичним дозама, применом масене спектрометрије високе резолуције (nLC-MS/MS), укључујући анализу без обележавања и профилисање модификација протеина. Обе методе су детаљно описане у овом поглављу, као и анализа добијених података.

Као наставак овог приступа, промене транскриптома и протеома повезане су са функционалним параметрима ћелијског одговора. У том циљу анализирани су митохондријски мембрански потенцијал, *de novo* синтеза протеина, као и промене у лизозомима и акумулацији неутралних липида у BEAS-2B ћелијама након третмана. Додатно, кандидаткиња је испитивала међућелијску комуникацију применом различитих приступа: код V79 ћелија након третмана коришћен је тест метаболичке кооперације, док је код BEAS-2B ћелија током третмана комуникација анализирани квантификацијом тунелских нанотуба.

Генотоксичност и мутагеност испитиваних третмана процењене су применом комета теста и HPRT есеја на V79 ћелијама.

Поглавље **Резултати** обухвата 15 подпоглавља, у којима су добијени налази представљени јасно, логично и уз одговарајућу визуелну подршку у виду табела и графичких приказа. Сви приказани резултати праћени су адекватним легендама и објашњењима, а слике и табеле су добро интегрисане у текстуални ток поглавља.

У првом делу овог поглавља кандидаткиња је представила резултате добијене анализом транскриптома BEAS-2B ћелија, на основу којих су издвојени ћелијски процеси осетљиви на примењене третмане. Међу њима се посебно издвајају цитоплазматска и митохондријска транслација, биогенеза рибозома, активност шаперона и метаболизам липида итд. У наставку су приказани резултати протеомске анализе BEAS-2B и V79 ћелија, као и анализа модификација протеина насталих након третмана компонентама течности за електронске цигарете. Ови резултати су делом потврдили налазе добијене на нивоу транскриптома, али су указали и на додатне аспекте ћелијског одговора,

укључујући повећан удео протеина повезаних са лизозомима у BEAS-2B ћелијама и протеина фокалне адхезије у V79 ћелијама. Посебно су истакнуте и анализирани модификације протеина насталим услед третмана, са нагласком на модификације класификоване као хемијски деривати.

Одабрани ћелијски процеси су затим додатно анализирани функционалним есејима при чему су потврђени обрасци уочени анализом транскриптома и протеома.

Наиме, кандидаткиња је показала да је у BEAS-2B ћелијама након третмана долази до смањена *de novo* синтезе протеина, промене митохондријског мембранског потенцијала, повећаног садржаја лизозома и повећаног број липидних капљица. Поред тога, уочене су и промене у броју тунелских нанотуба између BEAS-2B ћелија.

На V79 ћелијама кандидаткиња је установила да примењени третмани, при коришћеним концентрацијама, не показују мутагено и генотоксично дејство. Истовремено, утврђено је да доводе до нарушавања међућелијске комуникације посредоване пукотинастим везама, као и до смањене експресије конексина 43.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња је резултате докторске дисертације разматрала на свеобухватан и критички начин, повезујући их са релевантним подацима из савремене научне литературе. Добијени налази су тумачени у односу на досадашња сазнања о биолошким ефектима компоненти течности за електронске цигарете, уз јасно указивање на поклапања, али и одступања у односу на претходно објављене студије. Посебно су размотрени поремећаји транслације, митохондријске функције, метаболизма липида, броја лизозома, модификација протеина и међућелијске комуникације, као процеси који могу допринети нарушавању функције плућних ћелија и који су у литератури повезани са развојем плућних патологија. Кандидаткиња је показала способност да резултате сагледа из више углова, уз критичко разматрање њиховог значаја и могућих биолошких импликација. Ограничења спроведеног истраживања су јасно наведена, а предложени су и правци будућих истраживања који могу допринети даљем разумевању испитиваних ефеката.

На основу добијених резултата, кандидаткиња је извела следеће **закључке** (преузето у целисти из докторске дисертације):

1. Максимална нецитотоксична концентрација компоненти течности за електронске цигарете је износила 1,38% за V79 ћелије, док је максимална нецитотоксична концентрација кондензата њихових аеросола испитиваних на BEAS-2B ћелијама износила 2%.
2. Третмани коришћени у овом раду довели су до нарушавања процеса транслације у оба типа ћелија плућа. Ефекат примењен на нивоу транскриптома, протеома и у функционалном есеју, и био је независан од присуства никотина и ароме.

3. У оба типа плућних ћелија третмани примењени у овом раду изазвали су поремећај митохондријске хомеостазе, што је потврђено анализом транскриптома и протеома, као и функционалним есејем, при чему ефекат није зависио од присуства ароме и никотина.
4. Резултати ове тезе указују на поремећај митохондријске транслације као механизам који доприноси дисфункцији митохондрија након третмана компонентама течности за електронске цигарете.
5. Кондензати аеросола течности за е-цигарете, нарочито оне које садрже арому и никотин, активирају ксенобиотички метаболизам у BEAS-2B ћелијама, на шта указује повећана експресија *CYP1A1* и *CYP1B1* гена. Ови ензими су повезани и са метаболизмом липида и повећаним оксидативним стресом у митохондријама.
6. У BEAS-2B ћелијама долази до нарушавања метаболизма липида и повећаног броја липидних капљица услед третмана кондензатима аеросола течности за електронске цигарете. Ови ефекти били су израженији у ћелијама третираним кондензатима аеросола е-течности са аромом и никотином, и могу бити повезани са повећаном експресијом *CYP1B1* гена.
7. Третмани кондензатима аеросола течности за електронске цигарете, нарочито са аромом и никотином, доводе до повећања садржаја лизозома у BEAS-2B ћелијама, што указује на повећану потребу за разградњом ћелијским компоненти.
8. Третмани коришћени у овом раду доводе до повећања броја и разноврсности модификација протеина у оба типа плућних ћелија, при чему је посебно изражен пораст ирверзибилних модификација класификованих као хемијски деривати и токсичне модификације.
9. Није примећен мутагени ни генотоксични ефекат течности за електронске цигарете при концентрацијама коришћеним у овом раду.
10. Компоненте течности за електронске цигарете мењају обрасце међућелијске комуникације у плућним ћелијама.
  - У V79 ћелијама долази до смањења метаболичке кооперације посредоване пукотинастим везама након третмана. Овај ефекат је био израженији у третманима са никотином и аромом, указујући да комбинација никотина и ароме има синергистички ефекат на смањење међућелијске комуникације.
  - У BEAS-2B ћелијама долази до динамичног повећања броја TNT између ћелија након третмана, што указује на то да се ћелије налазе у стању стреса.

Заједно посматрано, резултати овог истраживања указују на то да излагање плућних ћелија компонентама течности за електронске цигарете доводи до комплексног поремећаја ћелијске хомеостазе који обухвата промене у транслацији, функцији митохондрија и лизозома, липидном метаболизму, међућелијској комуникацији, као и у пост-транслационим модификацијама протеина.

При писању докторске дисертације, кандидаткиња је цитирала 288 литературна извора, релевантних за научну област докторске дисертације. Сви коришћени литературни извори су правилно и уједначеним стилем наведени у тексту, у оквиру поглавља **Литература**.

### **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације**

#### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Trifunovic S**, Smiljanić K, Sickmann A, Solari FA, Kolarevic S, Divac Rankov A, Ljujic M. Electronic cigarette liquids impair metabolic cooperation and alter proteomic profiles in V79 cells. *Respiratory Research*. 2022 Jul 15;23(1):191. doi:10.1186/s12931-022-02102-w  
IF5<sub>2021</sub> 7,162, **категорија M21a**  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9285873/>
2. **Trifunovic S**, Kušić-Tišma J, Smiljanić K, Rankov AD, Dinić J, Ljujić M. Acute E-Cigarette Aerosol Condensate Exposure Disrupts the Transcriptome and Proteome Profiles of Human Bronchial Epithelial BEAS-2B Cells. *Cells*. 2026 Mar 16;15(6). doi:10.3390/cells15060525  
IF5<sub>2026</sub> 5,2, **категорија M21**  
<https://www.mdpi.com/2073-4409/15/6/525>

#### Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Divac Rankov, A., **Trifunović, S.**, & Ljujić, M. (2020). Electronic cigarette liquids induce formation of tunnelling nanotubes in BEAS2B cells. In European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020, 7–9 September 2020. *European Respiratory Journal*, 56 (Suppl. 64), 1967. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1967>  
**Категорија M34**
2. Ljujić, M., **Trifunović, S.**, Smiljanić, K., Solari, F. A., Sickmann, A., & Divac Rankov, A. (2022). Electronic cigarette liquids impair protein synthesis and alter proteomic profiles in V79 cells. In European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022, 4–6 September 2022, Barcelona, Spain. *European Respiratory Journal*, 60(Suppl. 66), 1934. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1934>  
**Категорија M34**
3. Divac Rankov, A., **Trifunović, S.**, Smiljanić, S., Ljujić, M., Morić, I., & Đorđević, V. (2024). Impact of Electronic Cigarette Components on Lung Cell Proteome: A High-Resolution Mass Spectrometry Analysis. In 5th Belgrade Bioinformatics Conference, 17-20 June 2024, Belgrade, Serbia (BelBi 2024); Book of Abstracts (p. 38). Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering.  
**Категорија M34**

#### Б3. Конгресна саопштења на скуповима националног значаја

1. Ljujić, M., **Trifunović, S.**, Ilić, B., Milovanović, J., Dinić, J., & Divac Rankov, A. (2023). Electronic cigarette vapour condensate affects mitochondrial potential in BEAS2B cells. In CoMBoS2—the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia, 06-08 October 2023, Belgrade, Serbia; Abstract Book—Trends in Molecular Biology, Special issue (pp. 139-139). Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering (IMGGE), University of Belgrade. ISBN 978-86-7078-173-3

**Категорија М64**

2. Smiljanić, K., **Trifunović, S.**, Prodić, I., Divac Rankov, A., & Ljujić, M. (2023). Proteomic and protein modification profiling of lung cells BEAS 2B upon different electronic cigarette vapour treatments. In VI Simpozijum Srpskog udruženja za proteomiku (SePA), „Razvoj i primena novih metoda proteomike”, 2 June 2023, Kragujevac, Serbia; Zbornik apstrakata (p. 7, OP3). Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet. ISBN: 978-86-6009-097-5

**Категорија М64**

## Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Саре В. Трифуновић**, број индекса **M3010/2017** послата је дана **12. 5. 2026.** године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио истог дана.

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у Извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације, утврђено подударане текста износи 10%. Увидом у Извештај, утврђено је подударане са 186 сумарна извора. Резултати провере оригиналности су показали да је овај степен подударности настао услед коришћења назива једињења, присуства стручних и методолошких термина и опште прихваћених фраза које се користе у истраживањима из исте научне области, као и претходно публикованих резултата истраживања проистеклих из дисертације.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње **Саре В. Трифуновић** под насловом **„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Саре В. Трифуновић под насловом „**Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете**“ представља оригиналан научни рад, који се бави карактеризацијом ефекта електронских цигарета на ћелијском нивоу и представља значајан допринос расветљавању молекуларних механизма дејстава електронских цигарета. Истраживање обједињује комплементарне методе анализе транскриптома и протеома ћелија, као и различите функционалне анализе, и на тај начин са различитих аспеката омогућава свеобухватно сагледавање биолошког одговора испитиваних ћелијских линија на изложеност компонентама течности за електронске цигарете. По први пут је нарушавање митохондријске translације описано као резултат дејства електронских цигарета. Резултати ове дисертације представљају значајну основу за даља истраживања молекуларних механизма токсичности и потенцијалних дугорочних ефеката електронских цигарета. Имајући у виду актуелност и друштвени значај теме, добијени резултати могу бити од значаја и за процену здравствених ризика, као и за креирање регулаторних стратегија у области употребе електронских цигарета. Део добијених резултата је већ публикован у два оригинална научна рада (категирија M21a и M21) и приказан на три међународне и две националне конференције.

На основу увида у експериментални рад, постигнуте резултате, као и написану докторску тезу, закључујемо да су задаци постављени у циљевима испуњени у потпуности и са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације **Саре В. Трифуновић** под насловом „**Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електонске цигарете**“ и омогући кандидаткињи јавну одбрану рада.

У Београду, 15. 5. 2026. године

**КОМИСИЈА:**

---

др Душанка Савић Павићевић, редовни професор  
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

---

др Александра Дивац Ранков, научни саветник  
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

---

др Наташа Петровић Станојевић, доцент  
Универзитет у Београду - Стоматолошки факултет; Клиничко одељење за пулмологију, алергологију и  
клиничку имунологију, КБЦ Звездара, Београд