

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 Александре Јанковић, научног саветника Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Тамаре Д. Закић**, истраживача сарадника на Одељењу за физиологију Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију, под насловом: **„Структурно и редокс репрограмирање туморског и придруженог масног ткива мишева са функцијски утишаним NRF2 у ортогипоксичком моделу канцера дојке“**, у саставу: др Бато Кораћ, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију, др Александра Кораћ, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет и др Александра Чворо, научни саветник, Универзитет у Београду-Биолошки факултет.

Комисија је прегледала докторску дисертацију кандидата Тамаре Д. Закић и Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду, на седници одржаној 26. 1. 2023. године, дало је сагласност на одлуку Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета о прихватању теме докторске дисертације Тамаре Д. Закић под насловом: **„Структурно и редокс репрограмирање туморског и придруженог масног ткива мишева са функцијски утишаним NRF2 у ортогипоксичком моделу канцера дојке“** (02-07 Број: 61206-232/2-23).

Докторска дисертација Тамаре Д. Закић је оригинално научно истраживање урађено у Одељењу за физиологију Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију.

Текст докторске дисертације написан је у складу са Упутством о облику и садржају докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду. Дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом, и садржи: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору и члановима Комисије за одбрану докторске дисертације, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику, садржај, текст дисертације, литературу, биографију кандидаткиње и три изјаве.

Дисертација садржи 111 страна, 50 слика (четири у поглављу Увод, једну у поглављу Материјал и методе и 45 у поглављу Резултати), 2 табеле у поглављу Материјал и методе и 316 литературна навода. Текст докторске дисертације подељен је на следећа поглавља: Увод (странице 1-15), Циљеви (страница 16), Материјал и методе (странице 17-27), Резултати (странице 28-73), Дискусија (странице 74-87), Закључци (странице 88-89) и Литература (странице 90-111). Након Биографије кандидаткиње, приложене изјаве обухватају: Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјаву о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Канцер дојке је најчешћи тип малигнитета код жена у свету, при чему је претпостављено да туморска микросредина у којој се он развија представља један од кључних фактора у прогресији ове болести и резистенцији на терапију. У својој докторској дисертацији, Тамара Закић испитује морфолошко-функцијску везу између тумора дојке и њему придруженог масног ткива као главној компоненти туморске микросредине. Полазећи од литературних података који говоре о постојању комуникације између канцерских ћелија и адипоцита, кандидаткиња је испитивала редокс и метаболичку интеракцију између тумора дојке и придруженог масног ткива током раста тумора. Будући да је транскрипциони фактор NRF2 (*енг.* Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2) један од кључних регулатора редокс и метаболичке хомеостазе, а његова улога у прогресији канцера дојке дуална и недовољно испитана, испитан је и значај NRF2-зависног репрограмирања и редокс-сензитивне интеракције између тумора дојке и придруженог (асоцираног) масног ткива код мишева дивљег соја (*енг.* Wild-type, WT) и мишева са функцијски утишаним NRF2 (*енг.* *Nrf2* knockout mice, *Nrf2*КО мишеви) у ортотопском моделу канцера дојке *in vivo*. Додатно, анализирани су морфолошке промене и NRF2-зависно редокс репрограмирање контралатералног

ингвиналног масног ткива током раста тумора као показатеља системских ефеката тумора дојке.

У **Уводу** докторске дисертације, кандидаткиња прво истиче да је канцер дојке најчешћи тип малигнитета код жена широм света, при чему Република Србија има највишу стопу морталитета у Европи. Истиче се хетерогеност канцера дојке као системске и метаболичке болести и значај туморске микросредине за његову прогресију, где се придаје значај редокс и метаболичком репрограмирању како тумора, тако и његове микросредине током успостављања и прогресије болести. Даље су описани главни метаболички путеви и компоненте антиоксидативне одбране за које је показано да су афектовани у канцеру дојке. Митохондрије се истичу као једно од кључних језгара одржавања редокс-метаболичке хомеостазе. Описују се кључни редокс-зависни фактори регулације који могу бити укључени у редокс и метаболичко репрограмирање канцерских ћелија и адипоцита, где се истиче NRF2 као мастер регулатор редокс хомеостазе и детаљни механизми његове активације. Финално, описује се туморска микросредина у канцеру дојке и истиче значај двосмерне редокс-метаболичке интеракције канцерских ћелија и асоцираних адипоцита као главне компоненте туморске микросредине за раст и прогресију тумора дојке.

У поглављу **Циљеви**, кандидаткиња је јасно дефинисала основне научне циљеве докторске дисертације:

- Анализа структурних промена туморског, канцер-асоцираног и контралатералног ингвиналног масног ткива током раста ортогенично индукованог *Nrf2*^{+/+} тумора дојке у мишевима дивљег соја и *Nrf2*КО мишевима;
- Карактеризација редокс профила туморског, канцер-асоцираног и контралатералног ингвиналног масног ткива у односу на величину тумора дојке и присуство функцијски активног NRF2;
- Испитивање метаболичких профила туморског и канцер-асоцираног масног ткива у односу на величину тумора дојке и присуство функцијски активног NRF2;
- Карактеризација АМПК α (енг. 5' AMP-activated protein kinase alpha) као централног регулатора метаболичке и редокс хомеостазе у туморском и канцер-асоцираном масном ткиву у односу на величину тумора дојке и присуство функцијски активног NRF2;
- Анализа структуре и функције митохондрија у туморском ткиву у односу на величину тумора дојке и присуство функцијски активног NRF2;

- Карактеризација транскрипционих фактора одговорних за редокс-метаболичко ремоделирање туморског и масног ткива у односу на величину тумора дојке и присуство функцијски активног NRF2.

Поглавље **Материјал и методе** садржи детаљан опис експерименталног модела и дизајна студије, као и примењену методологију. Описане су коришћене животиње у експерименту (сој, пол, број), експерименталне групе животиња, протокол ортотопске индукције канцера дојке код мишева дивљег соја (WT мишеви) и мишева са функцијски утишаним NRF2 (*Nrf2*КО мишеви), као и успостављање кокултуре канцерских ћелија дојке са *Nrf2*^{+/+} или *Nrf2*^{-/-} адипоцитима *in vitro*. Истраживање је одобрено од стране Управе за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије (бр. 323-07-06746/2020-05), у складу са Националним актом о добробити животиња Републике Србије, и у сагласности са Директивом Европске комисије 2010/63/EУ о заштити животиња које се користе у научне сврхе.

Описани су различити методолошки приступи који су примењени у дисертацији, укључујући спектрофотометријске методе за одређивање ензимске активности и нивоа оксидативних модификација протеина (специфично 4-HNE, *енг.* 4-hydroxynonenal), имунохистохемијске методе за одређивање присуства и локализације протеина, Western blot, за одређивање присуства и квантификацију специфичних протеина, конфокална микроскопија за одређивање протеинске експресије, локализације и колокализације протеина од интереса, RT-PCR (*енг.* Real time-polymerase chain reaction), за одређивање генске експресије. Додатно, детаљно су описани протоколи за припрему узорака који су коришћени у наведеним методама. На крају, описане су специфичне методе за статистичку обраду добијених резултата у дисертацији.

У поглављу **Резултати** кандидаткиња је јасно и прегледно описала главне резултате докторске дисертације, који су представљени композитним сликама које садрже графичке приказе и/или микрографије, уз примену одговарајућих статистичких анализа.

Прво су представљени резултати који се односе на временску динамику раста тумора дојке, где су праћене масе тумора, промене релативних маса канцер-асоцираног и контралатералног ингвиналног масног ткива, као и промене телесне масе животиња током раста тумора дојке (масе тумора 10, 50 и 200 mg), како би се упоредила динамика успостављања локалне редокс-метаболичке интеракције између тумора и масног ткива код WT и *Nrf2*КО мишева. Морфолошка анализа туморског ткива светлосном микроскопијом и имунохистохемијска детекција маркера пролиферације

PCNA (*енг.* Proliferating cell nuclear antigen) указале су на постојање прогресије тумора код оба генотипа мишева. Са друге стране, анализирана је морфологија канцер-асоцираног и контралатералног ингвиналног масног ткива применом хематоксилин-еозин бојења приликом раста тумора како би се утврдило постојање тумор-индукованог структурног ремоделирања масног ткива на локалном и системском нивоу, показујући индукцију мултилокуларног фенотипа са растом тумора у канцер-асоцираном масном ткиву. Са друге стране, у контралатералном ингвиналном масном ткиву, фенотип адипоцита зависио је од присуства функцијски активног NRF2 у масном ткиву.

Даље су испитиване промене на нивоу антиоксидативне одбране у туморском ткиву дојке кроз анализе ензимске активности спектрофотометријски, протеинских нивоа Western blot методом, нивоа оксидативних модификација протеина кроз анализу нивоа 4-HNE, као и микроскопским методама имунохистохемијске детекције и конфокалне микроскопије за анализу ткивне експресије и (ко)локализације протеина од интереса. Анализа ових параметара указује на динамичко репрограмирање компоненти антиоксидативне одбране у односу на раст тумора, као и зависност редокс профила туморског ткива од присуства функцијски активног NRF2 у његовој микросредини. Активност и протеински ниво кључних ензима антиоксидативне одбране испитивани у канцер-асоцираном и контралатералном ингвиналном масном ткиву WT и *Nrf2*KO мишева указују на динамичку промену редокс хомеостазе у овим ткивима под утицајем присуства тумора и улогу NRF2 у редокс репрограмирању масног ткива у патофизиолошким условима, односно канцеру дојке. Даље, с обзиром да NADPH представља кључан кофактор за одржавање редокс хомеостазе, делујући као донор електрона и у антиоксидативним и прооксидативним путевима, приказани су резултати анализе протеинских нивоа главних NADPH-продукујућих ензима и NADPH оксидазе 2 као истакнутог прооксидативног ензима који користи NADPH у сва три анализирана ткива, показујући њихову ткивно-специфичну и временски-специфичну регулацију.

Да би се испитао утицај *Nrf2*^{-/-} туморске микросредине на митохондријалну структуру, функцију и динамику у туморском ткиву, применом електронске микроскопије у канцерским ћелијама су анализирани ултраструктура и дијаметар митохондрија, а применом конфокалне микроскопије просторна експресија и колокализација маркера фузије митохондрија, MFN1 (*енг.* Mitofusin 1), и фисије митохондрија, DRP1 (*енг.* Dynamin-related protein 1) са маркером митохондрија VDAC1 (*енг.* Voltage-dependent anion channel 1), као и истовремена експресија DRP1 и маркера

фузије митохондрија OPA1 (*енг.* Optic atrophy protein 1). Резултати су указали на супротан профил протеинске експресије DRP1 и MFN1 у иницијалној фази раста тумора (10 mg) у туморима *Nrf2*KO мишева у односу на туморе WT мишева, уз повећање дијаметра митохондрија са растом тумора. Додатно, анализа протеинских нивоа комплекса електрон транспортног ланца указује на виши степен одржања оксидативне фосфорилације у туморима *Nrf2*KO мишева, првенствено у иницијалној фази раста тумора (10 mg). Испитивање интеракције канцерских ћелија дојке и адипоцита у кокултури *in vitro* указало је на значај активације NRF2 у адипоцитима за функцију митохондрија и редокс хомеостазу у канцерским ћелијама, јер је повећана респираторна активност митохондрија и продукција реактивних врста кисеоника (*енг.* Reactive oxygen species, ROS) уочена у канцерским ћелијама дојке кокултивисаним са *Nrf2*^{-/-} адипоцитима.

Метаболичко репрограмирање туморског ткива WT и *Nrf2*KO мишева током раста тумора дојке анализирано је применом Western blot методе за анализу протеинског нивоа кључних ензима укључених у метаболизам глукозе и лактата, конфокалне микроскопије за анализу колокализације PFKFB3 (*енг.* 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3) и инсулина, глукозних транспортера GLUT1 и GLUT4 (*енг.* Glucose transporter 1/4), монокарбоксилатних транспортера MCT1 или MCT4 (*енг.* Monocarboxylate transporter 1/4) са карбоанхидразом IX (*енг.* Carbonic anhydrase IX, CAIX), као и за имунохистохемијску детекцију MCT1, MCT4 и CAIX на пресецима туморског ткива. Експресиони обрасци испитиваних протеина су показали постепено успостављање гликолитичког фенотипа уз продукцију лактата у туморском ткиву WT мишева, док је код *Nrf2*KO мишева индукција оваквог фенотипа одложена, уз активацију алтернативних, инсулин- и GLUT4-зависних механизма преузимања глукозе. Анализа протеинских нивоа истоветних ензима у канцер-асоцираном масном ткиву показује ткивно-специфично и функцијски усклађено метаболичко репрограмирање са туморским ткивом дојке. Додатно, одсуство функцијски активног NRF2 у канцер-асоцираном масном ткиву утиче на повишене протеинске нивое кључних ензима глукозног и лактатног метаболизма у специфичним фазама раста тумора, као и у базалним условима без присуства тумора, указујући на значај регулације NRF2 за репрограмирање масног ткива.

Анализа протеинских нивоа AMPK α , HIF-1 α (*енг.* Hypoxia-inducible factor-1 alpha), rNRF1 (*енг.* Nuclear respiratory factor 1) и NRF1 (*енг.* Nuclear factor erythroid 2-related factor 1) као важних фактора регулације редокс и метаболичке хомеостазе у

ћелијама, указује на њихову улогу у репрограмирању туморског и масног ткива током туморогенезе и даљег раста тумора. Изостанак функцијски активног NRF2 у туморској микросредини у највећој мери утицао је на протеинске нивое поменутих регулатора у иницијалним фазама раста тумора (10 mg), указујући да је иницијално успостављање малигног фенотипа у тумору у великој мери редокс зависно, односно да зависи од редокс статуса туморске микросредине.

Кључни ензими биосинтезе масних киселина испитани су на протеинском нивоу у туморском ткиву WT и *Nrf2*KO мишева током раста тумора дојке. Њихови експресиони профили указују на то да је *de novo* липогенеза саставни део метаболичког репрограмирања у туморском ткиву дојке, при чему функцијски статус NRF2 утиче на образац њихових промена.

Резултати анализе генске експресије маркера мрких и беж адипоцита, *Cidea* CIDEA (енг. Cell death-inducing DFFA-like effector A) и *PRDM16* (енг. PR domain containing 16) у канцер-асоцираном масном ткиву WT и *Nrf2*KO мишева, показују њихову активацију и повећану генску експресију само код *Nrf2*KO мишева, што указује на активну регулацију *browning*-a (морфо-функцијска трансформација белих адипоцита у беж адипоците сличне мрким) само код мишева овог генотипа.

Коначно, приказани су резултати који се односе на промене у протеинским нивоима маркера екстрацелуларних везикула и структурних протеина укључених у везикуларни транспорт у туморском ткиву WT и *Nrf2*KO мишева током раста тумора дојке, који указују на значајно увећано присуство екстрацелуларних везикула из туморског ткива као могуће средство комуникације и транспорта различитих биомолекула између различитих канцерских ћелија, као и између канцерских и стромалних ћелија.

У оквиру поглавља **Дискусија**, кандидаткиња је темељно тумачила и дискутовала добијене резултате у надовезујућим функционалним целинама, освртајући се на савремена сазнања о механизмима NRF2-зависног редокс и метаболичког репрограмирања и интеракције туморског ткива дојке, канцер-асоцираног и контралатералног ингвиналног масног ткива. Добијени резултати дискутовани су у контексту концепта метаболичке пластичности тумора, према коме канцерске ћелије динамички репрограмирају редокс и метаболичке путеве током раста тумора, као и у зависности од услова у туморској микросредини, чиме се обезбеђује прогресија канцера. Истиче се успостављање двосмерне комуникације између тумора и асоцираног масног ткива, при чему NRF2 сигнални пут у масном ткиву као

доминантној компоненти туморске микросредине представља један од битних интегратора њиховог редокс-метаболичког одговора током раста тумора. Посебно је истакнута иницијална фаза раста тумора дојке од 10 mg, која је показивала највећу осетљивост на NRF2-дириговане промене у туморској микросредини. Кандидаткиња даље аргументује да са даљим растом тумора долази до смањивања разлика између редокс и метаболичких експресионих профила у туморском ткиву WT и *Nrf2*KO мишева, истичући високу пластичност канцерских ћелија и активацију компензаторних механизма. По први пут показано је да кључне редокс и метаболичке карактеристике канцерских ћелија нису искључиво интринзичне, већ су у значајној мери одређене NRF2-зависним редокс статусом туморске микросредине, посебно у најранијој фази раста тумора (10 mg).

У поглављу **Закључци** кандидаткиња је формулисала следеће главне закључке који произилазе из резултата ове докторске дисертације:

- Динамика локалне редокс-метаболичке интеракције тумора дојке и канцер-асоцираног масног ткива на морфолошком нивоу зависи од присуства функцијски активног NRF2 у туморској микросредини. Бележи се тренд већих маса тумора у најранијим фазама туморогенезе код WT мишева у поређењу са *Nrf2*KO мишевима. Паралелно, уочено је смањење релативне масе канцер-асоцираног масног ткива у поређењу са контролама без тумора само код WT мишева у иницијалној фази раста тумора (10 mg).

- Детаљна анализа морфолошких промена показује да током раста тумора дојке долази до прогресивног ремоделирања туморског ткива, које се огледа у повећању броја и величине канцерских ћелија, као и повећаној експресији пролиферационог маркера PCNA код мишева оба генотипа. Међутим, одсуство функцијски активног NRF2 у туморској микросредини доводи до појаве гигантских канцерских ћелија, што указује на измењену регулацију ћелијског циклуса. Паралелно, морфолошка анализа канцер-асоцираног масног ткива код оба генотипа мишева показује изражену мултилокуларност адипоцита као адаптивни одговор на присуство тумора. Повећана генска експресија *Cidea* и *PRDM16* указује да је активна регулација *browning* фенотипа присутна само у канцер-асоцираном масном ткиву *Nrf2*KO мишева.

- Током раста тумора дојке долази до динамичког метаболичког репрограмирања туморског ткива, које се карактерише постепеним успостављањем гликолитичког фенотипа уз продукцију лактата, односно Варбурговим ефектом. У одсуству функцијски активног NRF2 у туморској микросредини, индукција оваквог

фенотипа у тумору је одложена, уз активацију алтернативних, инсулин- и GLUT4-зависних механизма преузимања глукозе и виши степен очувања оксидативног метаболизма. По први пут је показано да кључне метаболичке карактеристике канцерских ћелија нису искључиво интринзичне, већ су у значајној мери одређене NRF2-зависним редокс статусом туморске микросредине, посебно у најранијој фази раста тумора (10 mg).

- Паралелно са метаболичким променама, тумор дојке успоставља динамичку редокс хомеостазу током раста. Промене у активности и нивоима кључних компоненти антиоксидативне одбране указују на повишен ниво и ROS и липидних пероксида током раста тумора, уз истовремено одржавање високих нивоа редукованог глутатиона и тиоредоксина. Додатно, тумори истих величина карактеришу се дистинктивним редокс профилима у зависности од функцијског статуса NRF2 у његовој микросредини, што потврђује NRF2-зависну интеграцију редокс статуса туморске микросредине и тумора дојке током његовог раста.

- Експресиони профили регулаторних фактора редокс-метаболичког репрограмирања, специфично AMPK α , HIF-1 α , NRF1 и rNRF1, указују на њихову улогу у регулацији експресије кључних антиоксидативних и метаболичких ензима. Најизраженији утицај NRF2-зависне регулације редокс и метаболичког репрограмирања тумора уочен је у иницијалним фазама раста тумора (10 mg), указујући да иницијално успостављање малигног фенотипа у великој мери зависи од редокс статуса туморске микросредине. Са даљим растом тумора, ове разлике се постепено смањују, одражавајући високу адаптивност и метаболичку пластичност канцерских ћелија.

- Ремоделирање митохондрија представља централни интегратор редокс и метаболичког репрограмирања тумора дојке. Промене у митохондријалној структури, динамици и метаболизму у туморском ткиву зависе од присуства функцијски активног NRF2 у туморској микросредини и фазе раста тумора. Током раста тумора долази до смањења протеинског нивоа субјединица електрон транспортног ланца. Међутим, тумори који су се развијали без присуства функцијски активног NRF2 у туморској микросредини показали су њихове веће протеинске нивое, као и супротан профил протеинске експресије DRP1 и MFN1 у иницијалној фази раста тумора (10 mg) у односу на туморе WT мишева, док са растом тумора показују већи дијаметар митохондрија. Ове промене праћене су повећаном респираторном активношћу митохондрија и продукцијом ROS у канцерским ћелијама дојке кокултивисаним са

Nrf2^{-/-} адипоцитима, што додатно потврђује значај NRF2 у канцер-асоцираном масном ткиву за функцију митохондрија и редокс хомеостазу у канцерским ћелијама приликом успостављања редокс-метаболичке интеракције тумора дојке са асоцираним масним ткивом.

- Канцер-асоцирано масно ткиво показује ткивно-специфично и функцијски усклађено редокс и метаболичко репрограмирање са туморским ткивом дојке. За разлику од туморског ткива, канцер-асоцирано масно ткиво карактерише смањени метаболизам глукозе и лактата, уз селективне промене у активности и експресији кључних компоненти антиоксидативне одбране током раста тумора. Одсуство функцијски активног NRF2 у канцер-асоцираном масном ткиву доводи до повећаних протеинских нивоа кључних ензима глукозног и лактатног метаболизма у специфичним фазама раста тумора, праћено измењеним редокс профилем. Додатно, редокс и метаболички профил канцер-асоцираног масног ткива без функцијски активног NRF2 измењен је и у базалним условима без присуства тумора, указујући на кључну регулаторну улогу NRF2 у репрограмирању масног ткива како у физиолошким тако и у патофизиолошким условима.

- Системски ефекти тумора дојке потврђени су кроз редокс и метаболичко репрограмирање контралатералног ингвиналног масног ткива, које није у директном контакту са тумором. Такође, промене у структури и редокс-метаболичкој хомеостазу у контралатералном ингвиналном масном ткиву зависне су од присуства функцијски активног NRF2, као и од фазе раста тумора дојке.

На основу добијених резултата и дискусије, кандидаткиња износи генерални закључак докторске дисертације да туморско ткиво дојке успоставља двосмерну редокс-метаболичку интеракцију са канцер-асоцираним масним ткивом већ у најранијим фазама раста тумора (10 mg), док транскрипциони фактор NRF2 у канцер-асоцираном масном ткиву као доминантној компоненти туморске микросредине координише успостављање ове интеракције, која доводи до формирања псеудо-органа канцера дојке, у коме међусобна зависност тумора и масног ткива утиче на малигни фенотип и протуморогене карактеристике средине.

У поглављу Литература наведено је укупно 316 извора цитираних АРА (енг. *American Psychological Association*) стилем.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Zakic T**, Jevtic J, Vukobratovic M, Golic I, Pekovic-Vaughan V, Korac A, Jankovic A, Korac B. NRF2 signalling in cancer-associated adipose tissue supports Warburg effect and early metabolic integration in breast cancer. *Redox Exp Med.* 2026;1. [10.1530/REM-26-0006](https://doi.org/10.1530/REM-26-0006) (M23)
2. **Zakic T**, Jevtic J, Vukobratovic M, Djuric S, Golic I, Korac A, Pekovic-Vaughan V, Jankovic A, Korac B. Nrf2-driven redox coupling of tumour and associated adipose tissue during early tumour growth in an orthotopic breast cancer model. *Free Radic Biol Med.* 2025; 239:63-79. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2025.07.027](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.07.027) (M21a)

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Zakic T**, Jevtic J, Vukobratovic M, Korac A, Pekovic-Vaughan V, Jankovic A, Korac B. Examining Nrf2-driven metabolic crosstalk between cancer cells and associated adipose tissue in orthotopic breast cancer model. EMBO Workshop on Energy Balance in Metabolic Diseases. 2025 Feb 10-13; Torremolinos, Spain. Book of abstracts: 84-85. (M34)
2. **Zakic T**, Vukobratovic M, Djuric S, Korac A, Pekovic-Vaughan V, Jankovic A, Korac B. The role of Nrf2 in redox coupling of tumor and adipose tissue in orthotopic breast cancer model. SFRR-E Annual Meeting 2024: From Molecules to Tissues: Redox Biology in Action; 2024 Jun 05-07; Istanbul, Turkiye. Elsevier; 2024. (*Free Radical Biology and Medicine*; Vol 218; Suppl. 1, p. 15-16). (M34)
3. **Zakic T**, Jevtic J, Vukobratovic M, Golic I, Pekovic-Vaughan V, Korac A, Jankovic A, Korac B. The crosstalk between PFKFB3, HIF-1 α , AMPK α , NRF2, and insulin in the regulation of the glycolytic pathway during breast cancer progression. EMBO Workshop on Energy Balance in Metabolic Diseases. 2025 Feb 10-13; Torremolinos, Spain. Book of abstracts: 48-49. (M34)

Провера оригиналности докторске дисертације

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, утврђено је подударање текста које износи 11%. Анализом добијеног Извештаја утврђено је да су појединачна подударања са једним извором у опсегу од 6%, два извора од 1%, док су остала подударања мања од 1%. Констатоване подударности произилазе из употребе стандардизоване стручне терминологије, научне номенклатуре и уобичајених скраћеница, као и формалних елемената прописаног формата дисертације. Подударности се у највећој мери односе на садржај поглавља „Материјал и методе“, односно на опис стандардизованих експерименталних процедура. У складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, ментор др Александра Јанковић, научни саветник Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију, закључила је да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Тамаре Д. Закић под насловом „Структурно и редокс репрограмирање туморског и придруженог масног ткива мишева са функцијски утишаним NRF2 у ортотопском моделу канцера дојке“, те да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу детаљног прегледа докторске дисертације кандидаткиње **Тамаре Д. Закић**, под насловом „Структурно и редокс репрограмирање туморског и придруженог масног ткива мишева са функцијски утишаним NRF2 у ортотопском моделу канцера дојке“, Комисија је става да је реч о оригиналном научноистраживачком раду у области биологије тумора који указује на NRF2-зависну интеграцију структурног, редокс и метаболичког репрограмирања туморског ткива и канцер-асоцираног масног ткива као главне компоненте туморске микросредине током раста тумора дојке. Ови резултати доприносе бољем разумевању временског обрасца успостављања псеудо-органа канцера дојке, у коме се NRF2-дириговане редокс промене у туморској микросредини истичу као један од кључних фактора за прогресију тумора дојке, чиме се приближавамо напретку терапеутских приступа у лечењу овог типа канцера.

На основу прегледа написане докторске дисертације и увида у објављене оригиналне научне радове (један међународни часопис категорије M21a и један међународни часопис категорије M23), Комисија закључује да су постављени циљеви у оквиру ове докторске дисертације у потпуности испуњени. Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета да усвоји позитивну оцену докторске дисертације **Тамаре Д. Закић** под насловом „Структурно и редокс репрограмирање туморског и придруженог масног ткива мишева са функцијски утишаним NRF2 у ортотопском моделу канцера дојке” и упути Већу области природних наука Универзитета у Београду на сагласност за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 15. 5. 2026. године

КОМИСИЈА:

др Бато Кораћ, научни саветник
Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију

др Александра Кораћ, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Александра Чворо, научни саветник
Универзитет у Београду-Биолошки факултет