

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На X редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 15. маја 2026. године, на основу молбе ментора, др Милана Обрадовића, научног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију и др Тање Јевђовић, ванредног професора Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Катарине Г. Бањац**, истраживача сарадника, Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију – Универзитета у Београду, под насловом: „**Утицај инсулину сличног фактора раста 1 на експресију и активност натријум-калијумове пумпе у срцу гојазних пацова**”, у саставу:

1. Проф. др Есма Исеновић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“ – Институт од националног значаја за Републику Србију;
2. Проф. др Ива Лакић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет;
3. др Соња Зафировић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“ – Институт од националног значаја за Републику Србију.

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

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Катарине Г. Бањац**, под насловом „**Утицај инсулину сличног фактора раста 1 на експресију и активност натријум-калијумове пумпе у срцу гојазних пацова**”, урађена је у Лабораторији за радиобиологију и молекуларну генетику Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију.

Докторску дисертацију чине следећи делови: Насловна страна на српском и енглеском језику, Страна са подацима о менторима и члановима Комисије, Захвалница, Сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област и Ужа научна област), Листа скраћеница, Садржај и текст дисертације по одговарајућим поглављима, као и прилози: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије дисертације и Изјава о коришћењу. Докторска дисертација написана је на 69 страна куцаног текста и подељена је у пет поглавља: УВОД (17 страна), ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА (1 страна), РАДОВИ ПРОИЗАШЛИ ИЗ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (29 страна), ДИСКУСИЈА (8 страна), ЗАКЉУЧЦИ (2 стране), ЛИТЕРАТУРА (12 страна). Дисертација укључује 11 слика и 2 табеле. У дисертацији је цитирано 222 библиографске јединице.

Полазне основе истраживања обухваћених овом тезом:

Прекомерна телесна маса и гојазност убрајају се у водеће здравствене проблеме у Србији и свету, и главни су фактор ризика за развој резистенције на инсулин (ИР), дијабетеса типа 2 и кардиоваскуларних болести. Гојазност представља прекомерно накопљање масти у масном ткиву, а потом и у осталим органима укључујући срце, што доводи до различитих патоморфолошких и патофизиолошких промена. Услед повећања телесне масе постепено се повећава волумен крви и минутни волумен срца, што резултује развојем патолошке хипертрофије срца, а као последица тога долази до исхемије и смрти кардиомиоцита. Гојазност здружена са ИР и хроничном хипертензијом значајно повећава ризик од коронарне артеријске болести, инфаркта миокарда и отказивања рада срца.

Натријум-калијум аденозин трифосфатаза (Na^+/K^+ -АТФ-аза) је високо конзервиран хетеромерни протеин присутан на плазма мембрани ћелија. Na^+/K^+ -АТФ-аза има улогу у успостављању електрохемијског градијента јона кроз плазма мембрану, што је неопходно за функционисање бројних транспортера и јонских канала у ћелији као и одржавање васкуларног тонуса и контрактилности ћелија у кардиоваскуларном систему. Грађена је од α субјединице, која има каталитичку и транспортну улогу и високо гликозиловане β субјединице, која је одговорна за стварање, сазревање и функцију α/β хетеродимера. У срцу пацова је детектовано неколико изоформи α субјединице (α_1 , α_2 и α_3), две изоформе β субјединице (β_1 и β_2) и једна ткивно специфична изоформа γ субјединице (фосфолеман) која има регулаторну улогу. Функција Na^+/K^+ -АТФ-азе је регулисана на нивоу експресије гена субјединица, транслокације синтетисаних субјединица на плазма мембрану и модификација већ присутних молекула Na^+/K^+ -АТФ-азе на плазма мембрани (фосфорилација, карбонилација итд.). Гојазност здружену са ИР и хипертензијом карактерише измењена функција и смањено присуство Na^+/K^+ -АТФ-азе на плазма мембрани кардиомиоцита, што се доводи се у везу са хипертрофијом срца, апоптозом кардиомиоцита и срчаном дисфункцијом. Уколико се овакво стање не лечи може да резултира и отказивањем рада срца. Иако су резултати бројних студија указали на везу између гојазности и смањене експресије и активности Na^+/K^+ -АТФ-азе, молекуларни механизми ових патолошких промена и даље нису довољно разјашњени.

Развој гојазности утиче на повећавање активности ренин-ангиотензин система, што за последицу има појачану продукцију хормона ангиотензина II (Ang II) који преко сигналног пута комплекса циљаног молекула за рапамицин код сисара/рибозомалне S6 киназе 1 (mTOR *engl. mammalian target of rapamycin complex/S6K1*) смањује сигнални пут инсулина и доприноси развоју ИР. Активирана S6K1 фосфорилише супстрат рецептора за инсулин (IRS, *engl. insulin receptor substrate*), доводећи до слабљења активности фосфатидилинозитол-3 киназе (PI3K, *engl. phosphoinositide 3-kinase*), а последично до смањења активације протеин киназе Б (Akt). Услед развоја ИР и смањене активности PI3K/Akt каскаде, редукује се како експресија тако и и активност Na^+/K^+ -АТФазе, што доводи до смањења вазодилатације и дијастолне релаксација срца. Ang II додатно доприноси развоју ИР изазивајући поремећаје у функцији митохондрија и последично повећану продукцију реактивних врста кисеоника (ROS, *engl. reactive oxygen species*). ROS доводи до конформационе промене α_1 субјединице, која подстиче фосфорилацију и активацију Src молекула, и додатну производњу ROS. Међутим, успостављена позитивна повратна спрега између ROS и Na^+/K^+ -АТФ-аза доводи до инактивације и деградације

Na⁺/K⁺-АТР-азе. У стању исхемије срца услед гојазности, може доћи до ћелијске смрти узроковане аутофагијом. Тачан молекуларни механизам овог типа ћелијске смрти и даље није у потпуности разјашњен, али се претпоставља да значајну улогу у овом процесу има каталитичка α₁ субјединица Na⁺/K⁺-АТР-азе, која интерагује са протеином укљученим у регулацију аутофагије, беклин-1.

Инсулину сличан фактор раста-1 (IGF-1, *engl. Insulin-like growth factor-1*) је анаболички хормон који се примарно синтетише у јетри, под утицајем хормона раста, а своје ефекте остварује ендокриним, паракриним и аутокриним путем. IGF-1 делује на метаболизам, раст и пролиферацију ћелија, али је такође и веома битан за нормално функционисање кардиоваскуларног система. IGF-1 је структурни хомолог проинсулину и може да остварује ефекте сличне ефектима фактору раста и ефекте сличне инсулину. Везивањем IGF-1 за специфичан рецептор, покреће се сложена мрежа међузависних унутарћелијских сигналних каскада, укључујући IRS/PI3K/Akt сигналне путеве. Поред везивања за свој специфични рецептор, за који се везује са највећим афинитетом, IGF-1 може да се везује и за хибридни рецептор, који поседује субјединице IGF-1 рецептора и рецептора за инсулин, док се са најмањим афинитетом IGF-1 везује за рецепторе за инсулин. Способност IGF-1 да се везује за различите рецепторе и тиме остварује своје ефекте указује на његов вишеструки значај нарочито у стању ИП када је деловање инсулина поремећено. Показано је да у физиолошком стању IGF-1 остварује позитивне ефекте на експресију и активност Na⁺/K⁺-АТРаза, као и да стимулише ћелијско преузимање глукозе и процес гликолизе, чиме се повећава концентрација аденозинтрифосфата (АТФ) и на индиректан начин стимулише активност Na⁺/K⁺-АТРаза. До сада нема довољно литературних података који се односе на утицај IGF-1 на Na⁺/K⁺-АТРаза у патофизиолошким стањима као што је стање гојазности.

У стању гојазности удруженом са ИП и артеријском хипертензијом, долази до поремећаја функције инсулина, што резултује развојем бројних патолошких компликација у кардиоваскуларном систему. Једна од значајних последица је редукција експресије и активности Na⁺/K⁺-АТР-азе, као и дисфункција механизма вазорелаксације. Испитивање *in vivo* ефеката IGF-1-а на регулацију експресије и активности Na⁺/K⁺-АТР-азе у миокарду доприноси дубљем разумевању патофизиологије гојазности и отвара могућност развоја нових терапијских стратегија у превенцији и лечењу кардиоваскуларних компликација повезаних са овим метаболичким поремећајем.

Анализа докторске дисертације:

Предмет истраживања докторске дисертација **Катарине Г. Бањац** је изучавање утицаја *in vivo* ефеката IGF-1 на регулацију експресије и активности Na⁺/K⁺-АТР-азе код нормално ухрањених и гојазних пацова, као и интеракцију Na⁺/K⁺-АТР-азе са беклином-1 у срцу нормално ухрањених пацова. Такође, у оквиру ове докторске дисертације изучавана је улога сигналних путева као што су супстрат инсулинског рецептора (IRS)/PI3K/Akt и mTOR/S6K у ефектима IGF-1 на регулацију експресије и активности Na⁺/K⁺-АТР-азе у срцу и структурних промена срца пацова. Поред тога, изучаван је *in vivo* ефекат IGF-1 на интеракцију Na⁺/K⁺-АТР-азе и протеина аутофагије беклин-1 као кључног догађаја за ћелијску смрт – аутозу, уз учешће аденозинмонофосфат-активираних протеин киназе (АМПК) и FOXO1 сигналног пута у срцу нормално ухрањених пацова.

У првом поглављу **УВОД**, указано је на значај истраживања молекуларних механизма регулације експресије и активности Na⁺/K⁺-АТРаза, као и структурних

промена срца под дејством IGF-1, у физиолошким и патофизиолошким условима као што је гојазност. У оквиру прве целине (*Гојазност*) су прегледно изложене опште карактеристике гојазности; епидемиологија, узроци настанка гојазности, патофизиологија и утицај гојазности на срце. У овој целини су изложени молекулски механизми развоја ИР у стању гојазности који укључују активацију ренин-ангиотензин система и хронично повећавање Ang II у циркулацији, као и молекулски механизми којима Ang II остварује своје ефекте. Такође, у овој целини је детаљно описано како гојазност здружена са хроничном инфламацијом, оксидативним стресом и ИР доводи до хипертрофије срца и промена на нивоу експресије гена за тешке ланце миозина (МНС, *engl. myosine heavy chain*). Кандидаткиња је истакла значај специфичног типа ћелијске смрти која се зове аутоза, као и главну улогу интеракције α_1 субјединице Na^+/K^+ -АТРаза и протеина аутофагије беклин-1 за процес аутозе, чији су молекулски механизми у срцу и даље недовољно истражени. У оквиру друге целине (*Инсулину сличан фактор раста-1 (IGF-1)*) су детаљно и систематски приказане опште карактеристике IGF-1, односно грађа, синтеза, улога и молекулски механизми деловања IGF-1, као и ефекти које остварује у кардиоваскуларном систему у физиолошким и патофизиолошким стањима. У оквиру ове целине кандидаткиња приказује типове рецептора посредством којих IGF-1 остварује своје ефекте, као и кључне сигналне путеве: IRS/PI3K/Akt, и mTOR/S6K. У трећој целини (*Натријум/калијум аденозинтрифосфатаза (Na^+/K^+ -АТРаза)*) је детаљно описана грађа и функција Na^+/K^+ -АТРаза, као и фактори регулације овог ензима на локалном и системском нивоу. Такође, дат је систематски приказ литературних података о утицају гојазности на Na^+/K^+ -АТразу, укључујући податке који се односе на деловање оксидативног стреса узрокованог гојазношћу на експресију, фосфорилацију и активност Na^+/K^+ -АТРаза. Кандидаткиња у овој целини приказује *in vivo* ефекат IGF-1 на регулацију Na^+/K^+ -АТРаза у стању гојазности изазване дијетом богатом мастима као и молекулске механизме посредством којих IGF-1 остварује своје ефекте на срце.

У другом поглављу **ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА** кандидаткиња на јасан и концизан начин излаже циљеве рада који су обухватили изучавање: 1. *in vivo* ефеката IGF-1 на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених пацова; 2. ефеката *ishrane bogate mastima* на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу пацова; 3. *in vivo* ефеката IGF-1 на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу гојазних пацова; 4. учешће IRS/PI3K/Akt и mTOR/S6K1 посредованих сигналних путева у ефектима IGF-1 на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених и гојазних пацова. У овом поглављу кандидаткиња излаже полазну хипотезу која се заснива на научној претпоставци да IGF-1 остварује кариопротективне ефекте тако што утиче на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза и морфологију срца, активацијом сигналних путева IRS/PI3K/Akt и mTOR/S6K1. Такође, претпоставља се да IGF-1 смањује интеракцију Na^+/K^+ -АТРаза и беклин-1 посредством AMPK и FOXO1 протеина у срцу. У поставци основне хипотезе, пошло се од чињенице да гојазност изазване дијетом богатом мастима доводи до смањења експресије и активности Na^+/K^+ -АТРаза и настанка хипертрофије срца, док давање IGF-1 *in vivo* повећава експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза и смањује хипертрофију срца, посредством IRS/PI3K/Akt и mTOR/S6K1 сигналних путева.

Треће поглавље ове докторске дисертације **ПРИЛОЖЕНИ РАДОВИ ПРОИЗАШЛИ ИЗ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ** приказује три оригинална рада произашла из ове докторске дисертације. У радовима је показано да IGF-1 *in vivo*, након 24 часа, повећава експресију, фосфорилацију и активност Na^+/K^+ -АТРаза, као и генске

експресије α_1 субјединице Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених пацова. Резултати ових радова показују да IGF-1 повећава експресију, фосфорилацију и активност Na^+/K^+ -АТРаза уз учешће IRS/Akt и mTOR/S6K1 сигналних путева у срцу нормално ухрањених пацова. Анализом корелација је утврђено да постоји позитивна корелација између концентрације IGF-1 у серуму и активности Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених пацова, као и између нивоа фосфорилације IRS-1 и активности Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених пацова. Кандидаткиња је показала да IGF-1 *in vivo* смањује ниво интеракције између Na^+/K^+ -АТРаза и беклин-1 протеина у срцу нормално ухрањених пацова, што се може довести у везу са смањењем специфичног типа ћелијске смрти, аутозе. Такође, показано је да молекулски механизми којима IGF-1 смањује интеракцију између Na^+/K^+ -АТРаза и беклин-1 укључују активирање хибридног рецептора за инсулин и IGF-1 као и AMPK/FOXO1 сигналног пута. У даљем раду изучаван је *in vivo* ефекат IGF-1 срце на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу пацова у стању гојазности. Показано је да IGF-1 *in vivo* повећава експресију, фосфорилацију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу гојазних пацова. Даље је показано да давање IGF-1 смањује хипертрофију срца код гојазних пацова, тако што повећава нивоа експресије гена за α МНС. Такође, резултати показују да IGF-1 смањује концентрацију Ang II у серуму и ниво AT₁R протеина, док повећава ниво AT₂R протеина код гојазних пацова. Иако IGF-1 повећава активност Na^+/K^+ -АТРаза, није довео до промене концентрација Na^+ и K^+ у серуму гојазних пацова. Испитивањем молекулских механизма, показано је да IGF-1 повећава експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза стимулацијом IRS/Akt и смањењем mTOR/S6K1 сигналних путева у срцу гојазних пацова.

У четвртом поглављу **ДИСКУСИЈА** су студиозно и критички размотрени сви добијени и приказани резултати и релевантни литературни подаци. На почетку поглавља је истакнута полазна хипотеза истраживања докторске дисертације, која је поткрепљена претходним истраживањима доступним у литератури. Узимајући у обзир добијене резултате као и резултате других аутора, кандидаткиња је указала да давање једне дозе IGF-1 повећава експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза посредством IRS/Akt и mTOR/S6K1 и смањује ниво интеракције Na^+/K^+ -АТРаза и беклина-1 посредством AMPK/FOXO1 сигналног пута у срцу нормално ухрањених пацова. Такође, показано је да IGF-1 *in vivo* повећава експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу, као и да смањује хипертрофију срца активацијом IRS/Akt и смањењем mTOR/S6K1 сигналних путева код гојазних пацова.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ**, на јасан начин су изведени закључци који произилазе из добијених резултата, а одговарају на циљеве као и полазну хипотезу ове докторске дисертације. На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације може се закључити да IGF-1 *in vivo* повећава експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у срцу нормално ухрањених и гојазних пацова, као и да смањује хипертрофију срца код гојазних пацова. Ове ефекте IGF-1 оставрује посредством IRS/Akt и mTOR/S6K1 сигналних путева. Поред тога, показано је да IGF-1 *in vivo* смањује ниво интеракције између Na^+/K^+ -АТРаза и беклин-1, у срцу нормално ухрањених пацова, посредством AMPK/FOXO1 сигналног пута. Добијени резултати доприносе не само бољем разумевању молекулских механизма деловања IGF-1 у срцу у физиолошком и патофизиолошким стањима, већ представљају добру основу за даља истраживања и клиничку примену IGF-1 у лечењу срчаних болести.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи списак од 222 библиографске јединице. Обимно и адекватно коришћење литературних навода као и релевантност њиховог избора у

потпуности одражава проблематику ове дисертације и указује на студиозан приступ аутора.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

M21 - Рад у водећем међународном часопису категорије M21

1. **Katarina Banjac**, Milan Obradovic, Sonja Zafirovic and Esma R.Isenovic (2024):IGF-1 reduces cardiac autosis through decreasing AMPK/FOXO1 signaling and Na⁺/K⁺-ATPase-Beclin-1 interaction. Archives of Medical Science 20(3):1011-1015. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-024-09451-3>

M22 - Рад у међународном часопису категорије M22

1. **Katarina Banjac**, Milan Obradovic, Sonja Zafirovic, Magbubah Essack, Zoran Glivic, Milos Sunderic, Olgica Nedic, Esma R. Isenovic (2024): The involvement of Akt, mTOR, and S6K in the in vivo effect of IGF-1 on the regulation of rat cardiac Na⁺/K⁺-ATPase. Molecular Biology Reports 51:517. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11264057/>
2. **Katarina Banjac**, Milan Obradovic, Sonja Zafirovic, Esma R. Isenovic (2025): IGF-1 contributes to cardiovascular protection in obesity by upregulating Na⁺/K⁺-ATPase activity and modulating key signaling pathways in rats on a high-fat diet. Peptides eptides. 190:171418. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978125000798>

Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204 од 22. јуна 2018. године), коришћењем програма iThenticate 28. маја 2025. године, извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидата Катарине Г. Бањац под називом „Утицај инсулину сличног фактора раста 1 на експресију и активност натријум-калијумове пумпе у срцу гојазних пацова“.

Утврђено је да подударање текста износи мање од 1%, што указује на висок ниво оригиналности докторске дисертације. Важно је напоменути да су током провере оригиналности текста изузета три објављена рада аутора Катарине Г. Бањац која су инкорпорирана у докторску дисертацију, те се провера оригиналности односи на поглавља: увод, циљеви и хипотеза, дискусија и закључци.

На основу свега изложеног, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Катарине Г. Бањац оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Комисија констатује да је докторска дисертација **Катарине Г. Бањац** написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и да садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту научног рада. Резултати истраживања у оквиру ове дисертације пружају јаснију слику о *in vivo* ефектима IGF-1 на регулацију експресије и активности Na^+/K^+ -АТПазе у срцу нормално храњених и гојазних пацова, посредством IRS/Akt и mTOR/S6K1 сигналних путева. Такође, резултати указују на кардиопротективне ефекте IGF-1, будући да IGF-1 смањује интеракције између Na^+/K^+ -АТПазе и протеина аутофагије беклин-1, у срцу нормално ухрањених пацова као и хипертрофију срца изазвану исхраном богатом мастима код гојазних пацова. Ова дисертација представља оригинални истраживачки допринос, јер је први пут показано да IGF-1 *in vivo* повећава активност Na^+/K^+ -АТПазе посредством IRS/Akt и mTOR/S6K1 сигналних путева, што се доводи у везу са смањењем хипертрофије срца код гојазних пацова. Ови резултати свакако доприносе бољем разумевању молекулских механизма који су у основи патофизиологије гојазности, а такође отварају нове могућности у развоју терапијских стратегија у превенцији и лечењу кардиоваскуларних компликација.

Имајући у виду све напред наведено, као и да су поменута истраживања инкорпорирана у публикације међународног значаја, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Катарини Г. Бањац** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај инсулину сличног фактора раста 1 на експресију и активност натријум-калијумове пумпе у срцу гојазних пацова”.

КОМИСИЈА:

У Београду, 24. мај 2026. године

Проф. др Есма Исеновић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за
нуклеарне науке „Винча” – Институт од
националног значаја за Републику Србију

др Ива Лакић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Соња Зафировић, виши научни сарадник,
Универзитета у Београду – Институт за
нуклеарне науке „Винча” – Институт од
националног значаја за Републику Србију