

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду, Биолошког факултета, одржаној 16. 10. 2026. године, на основу молбе ментора, др Иване Матић, научног саветника, Института за онкологију и радиологију Србије и др Милоша Бркушанина, доцента и вишег научног сарадника, Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Иване А. Пашић**, истраживача-сарадника, из Института за онкологију и радиологију Србије, под насловом: „Антитуморска активност екстраката и изолованих једињења из биљне врсте *Cotinus coggygia* Scop.“ у саставу: др Јован Пешовић, доцент, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, др Мирослав Новаковић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за хемију, технологију и металургију, др Татјана Станојковић, научни саветник, Институт за онкологију и радиологију Србије, др сц. мед. Ирина Бесу, виши научни сарадник, Институт за онкологију и радиологију Србије, и др Горан Брајушковић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет. 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, на седници одржаној 27. јуна 2024. године, донело је одлуку да даје сагласност на одлуку Наставно-научног већа Универзитета у Београду, Биолошког факултета о прихватању теме докторске дисертације кандидаткиње Иване Пашић под насловом „Антитуморска активност екстраката и изолованих једињења из биљне врсте *Cotinus coggygia* Scop.“ Докторска дисертације Иване Пашић је оригинално научно истраживање које је урађено на Институту за онкологију и радиологију Србије у оквиру Лабораторије за радиобиологију и експерименталну онкологију. 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, резиме на српском и енглеском језику са кључним речима, листу скраћеница, садржај, текст рада по поглављима, литературу, биографију и три изјаве.

Текст докторске дисертације (183 стране нумерисаног текста, текст је нумерисан од прве странице Увода) садржи следећа поглавља: Увод, хипотезу и циљеве истраживања (странице 1-25), Материјал и методе (странице 26-38), Резултати (странице 39-93), Дискусија (странице 94-111) и Закључци (страница 112). Литература, која обухвата 247 референци, излистана је на странама 113-134. У оквиру дисертације приложено је 92 прилога, који су излистани на странама 135-183, као и следеће изјаве: Изјава о коришћењу (странице 184-185), Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (страница 186), Изјава о ауторству (страница 187) и Биографија аутора (страница 188). Дисертација садржи 54 слике и 7 табела. У поглављу Увод налази се једна табела, док се преосталих шест табела и свих 54 слике налазе у поглављу Резултати.

Анализа докторске дисертације

У својој докторској дисертацији кандидаткиња је испитивала антуморски потенцијал екстракта и изолованих једињења из сржи дрвенастог дела биљне врсте *Cotinus coggygia* Scop. Посебан фокус истраживања био је усмерен на одређивање интензитета и селективности цитотоксичног дејства три екстракта, етанолног (ЕЕ), дихлорметанског (ММЕ) и воденог (ВЕ), као и дванаест изолованих једињења, на панелу хуманих малигнух и неизмењених ћелијских линија. Додатно су испитивани 3D модели туморских сфероида, механизми ћелијске смрти и промене у ћелијском циклусу, антиинвазивно дејство, оксидативни статус неизмењених ћелија, генотоксичност, транскрипциони одговор малигнух ћелија и радиомодулаторни потенцијал испитиваних екстракта и једињења. Посебан значај истраживања представља повезивање хемијског профила екстракта са њиховом биолошком активношћу, као и поређење активности изолованих једињења са њиховом заступљеношћу у екстрактима. Из сржи *C. coggygia* изоловано је и структурно окарактерисано дванаест једињења, при чему су 3-О-метилепифустин, епитаксифолин и сулфуретин ауринол по први пут идентификовани у овој биљној врсти, док је за 3-О-метилепифустин по први пут у литератури дата комплетна NMR карактеризација. Поглавље Увод организовано је у четрнаест тематских целина. У првом делу приказане су основне карактеристике фамилије *Anacardiaceae*, рода *Cotinus* Mill. и врсте *C. coggygia*, укључујући ботаничке и морфолошке карактеристике, распрострањеност и хемијски састав биљке. Посебна пажња посвећена је примени руја у традиционалној медицини, као и до сада описаним биолошким активностима екстракта и изолованих једињења. У наставку су размотрени подаци о генотоксичним и антиоксидативним ефектима руја, као и значај избора одговарајућих ћелијских линија као експерименталних модела у онколошким истраживањима. Други део увода посвећен је молекуларним механизмима антуморског дејства, са посебним освртом на апоптозу, унутрашњи и спољашњи апоптотски пут, регулацију ћелијског циклуса и NRF2 сигнални пут. На крају су размотрени савремени приступи антуморској терапији и значај биљних врста и природних биоактивних молекула за развој нових терапијских приступа. У оквиру увода постављене су радне хипотезе и дефинисани циљеви истраживања. Основни циљ докторске дисертације био је

испитивање механизма антимањорског дејства екстракта и једињења биљне врсте *C. coggygia* Scop. Специфични циљеви су јасно наведени и приказани су у целисти у дисертацији: 1. испитати интензитет цитотоксичног дејства три екстракта сржи дрвенастог дела руја и дванаест изолованих једињења према панелу хуманих малигних и неизмењених ћелијских линија, као и према 3D моделима туморских сфероида HeLa и MDA-MB-231; 2. испитати механизме цитотоксичног дејства три екстракта и одабраних једињења на HeLa и K562 ћелијским линијама одређивањем расподеле ћелија у фазама ћелијског циклуса и типа ћелијске смрти; 3. испитати *in vitro* антиинвазивно дејство екстракта и одабраних једињења на HeLa ћелијама одређивањем миграције и експресије *MMP2*, *MMP9* и *VEGFA*; 4. испитати утицај одабраног једињења на различите сигналне путеве у K562 ћелијама одређивањем диференцијално експримираних гена; 5. испитати генотоксични и антиоксидативни ефекат екстракта и одабраних једињења на неизмењеним MRC-5 фибробластима; 6. испитати утицај екстракта и једињења на осетљивост MDA-MB-231 и MRC-5 ћелија на јонизујуће зрачење, као и механизме радиомодулаторног дејства кроз анализу ћелијског циклуса, апоптозе и оштећења ДНК.

У поглављу Материјал и методе описани су биљни материјал, поступци екстракције, изоловања и идентификације једињења, услови култивације ћелијских линија и сви примењени експериментални поступци. Биљни материјал врсте *C. coggygia* прикупљен је у Делиблатској пешчари у јуну 2018. године, а узорак је депонован у хербарској збирци Института за ботанику и Ботаничке баште „Јевремовац“ под бројем ВЕОУ 17422. Припремљени су етанолни, дихлорметански и водени екстракт, а из етанолног екстракта изолована су и структурно идентификована једињења применом хроматографских техника и NMR спектроскопије. Биолошка испитивања обухватила су МТТ тест, 3D сфероиде, анализу ћелијског циклуса, одређивање каспаза, анексин V-FITC/пропидјум јодид тест, RT-qPCR, *in vitro* scratch тест, мерење интраћелијских реактивних кисеоничних врста, РНК секвенцирање и биоинформатичку анализу, алкални комет тест, као и испитивање радиомодулаторног ефекта у комбинацији са зрачењем од 2 Gy.

Поглавље Резултати организовано је у петнаест основних целина и више подцелина, са јасно и прегледно приказаним резултатима у одговарајућим табеларним и графичким приказима. Резултати су представљени у 54 слике и 6 табела у оквиру поглавља Резултати, уз једну табелу у поглављу Увод. Визуелни прикази су пропраћени легендама и објашњењима и интегрисани у текстуални део поглавља. У првом делу резултата приказани су екстракти и једињења изолована из сржи дрвета руја, као и њихов хемијски профил. HPLC-DAD анализом показано је да су у етанолном екстракту најзаступљенија једињења фустин, сулфуретин и бутин, са уделима од 22,1%, 14,4% и 9,3%, док су у ММЕ екстракту најзаступљенији фустин, сулфуретин и бутин, са уделима од 19,2%, 12,4% и 8,9%. У воденом екстракту највећи удео имао је фустин, 24,8%, док су садржаји сулфуретина били знатно нижи, 3,4%, а фисетин није детектован. Ови резултати су значајни за тумачење биолошких ефеката, јер показују да биолошка активност екстракта не мора директно да прати заступљеност његових најдоминантнијих компоненти. У испитивању цитотоксичности МТТ тестом коришћено

је седам малигних ћелијских линија, HeLa, MDA-MB-231, HL-60, K562, A375, PC-3 и DU 145, и две неизмењене хумане ћелијске линије, MRC-5 и HaCaT. Сва три екстракта показала су концентрационо зависну цитотоксичност према свим испитиваним малигним ћелијским линијама. Најизраженија осетљивост уочена је код хематолошких малигних ћелија. Етанолни екстракт је показао IC₅₀ вредности од 31,04 ± 4,30 µg/ml за HL-60 и 34,84 ± 4,24 µg/ml за K562, док је ММЕ имао најнижу IC₅₀ вредност међу екстрактима према HeLa ћелијама, 47,45 ± 3,23 µg/ml, и према MDA-MB-231 ћелијама, 67,50 ± 8,03 µg/ml. Водени екстракт је у већини испитиваних модела био мање цитотоксичан од органских екстраката. Међу изолованим једињењима најизраженију цитотоксичност показао је халкон бутеин, са IC₅₀ вредношћу од 8,66 ± 1,10 µM према HeLa ћелијама и 13,91 ± 2,61 µM према K562 ћелијама. За бутеин је утврђен коефицијент селективности 9,91 према MRC-5 ћелијама у односу на HeLa ћелије. Бутин је показао изражену активност према K562 ћелијама, са IC₅₀ вредношћу 19,67 ± 2,49 µM, док је сулфуретин према истој линији имао IC₅₀ вредност 21,94 ± 3,42 µM и коефицијент селективности 7,05. Сулфуретин аурунол показао је селективну активност према леукемијским ћелијским линијама, уз коефицијент селективности већи од 9,41 према HL-60. Насупрот томе, фустин, иако најзаступљенија компонента екстраката, није показао цитотоксичност према већини испитиваних линија, што указује да количинска заступљеност појединачне компоненте није довољна за предвиђање укупне биолошке активности екстракта. Резултати добијени на 3D моделима туморских сфероида HeLa и MDA-MB-231 представљени су кроз анализу промене површине сфероида и мерење релативне флуоресценције након бојења калцеином. Код HeLa сфероида различити третмани довели су до различитих промена површине, при чему су најизраженије промене у односу на контролу уочене након третмана ММЕ и бутеином. Код MDA-MB-231 сфероида уочене су израженије промене површине након појединих третмана, нарочито сулфуретином, сулфуретин аурунолом и фисетином. Међутим, сама површина сфероида представља морфолошки параметар и не омогућава директно закључивање о вијабилности, пролиферацији или типу ћелијске смрти. Мерење релативне флуоресценције калцеина показало је израженију и конзистентнију концентрационо зависну промену код MDA-MB-231 сфероида у односу на HeLa сфероиде. Код више третмана, укључујући бутеин, бутин, ММЕ, ЕЕ, ВЕ, сулфуретин и фисетин, уочен је пад релативне флуоресценције са повећањем концентрације. Ови резултати указују на разлике у одговору две ћелијске линије на испитиване третмане, али су интерпретирани уз уважавање чињенице да су поједини резултати 3D експеримената добијени у једном биолошком репликату и да се стога могу сматрати пре свега дескриптивним. Механизми цитотоксичног дејства даље су испитивани на HeLa и K562 ћелијским линијама. Анализа ћелијског циклуса показала је повећање субГ1 популације након различитих третмана, уз третман-специфичне промене у С и Г2/М фази. У HeLa ћелијама најизраженији пораст субГ1 популације забележен је након третмана бутеином при IC₅₀ током 24 часа, када је вредност износила 37,40% у односу на 0,84% у контроли, као и након третмана ВЕ при IC₅₀ током 48 часова, када је субГ1 популација износила 31,27% у односу на 2,1% у контроли. У K562 ћелијама ВЕ при 2IC₅₀ током 48 часова повећао је субГ1 популацију на 41,87% у односу на 5,08% у контроли. Индукција апоптозе потврђена је применом

анексин V FITC и пропиридијум јодид бојења и проточне цитометрије. У HeLa ћелијама BE је повећао удео апоптотских ћелија на 27,90% у односу на 3,91% у контроли, MME на 23,30%, док је бутин повећао апоптотску популацију на 14,47%. У K562 ћелијама бутин је повећао укупну апоптотску популацију на 27,97% у односу на 2,94% у контроли, док је BE довео до повећања на 29,99%. Анализа применом специфичних инхибитора каспаза указала је на учешће каспаза 3, 8 и 9 у појединим одговорима, али су резултати ових експеримената добијени у оквиру репрезентативних експеримената, због чега њихову улогу није могуће поуздано потврдити као општи механизам. Антиинвазивно дејство испитивано је на HeLa ћелијама применом *scratch* теста и анализом експресије гена *MMP2*, *MMP9* и *VEGFA*. MME, EE, BE, бутин, бутин и сулфуретин значајно су инхибирали миграцију HeLa ћелија након 48 часова. Најизраженији ефекат показао је MME, код кога је након 48 часова преостало 71,64% површине ране, док је у контроли дошло до потпуног затварања ране. На молекуларном нивоу, EE је значајно смањио експресију *MMP2*, док је сулфуретин значајно смањио експресију *VEGFA*. Добијени резултати указују да екстракти и појединачна једињења могу утицати на различите молекуларне компоненте повезане са миграцијом и инвазивним потенцијалом малигних ћелија. Антиоксидативни потенцијал испитиван је мерењем интраћелијских РОС у неизмењеним MRC-5 фибробластима плућа. EE је значајно смањио базални ниво РОС, док је сулфуретин довео до смањења нивоа РОС за приближно 50%. У условима оксидативног стреса изазваног водоник-пероксидом, статистички значајно смањење РОС забележено је након третмана EE, при чему је ниво ROS смањен 2,54 пута. Насупрот томе, бутин је у истим условима повећао ниво РОС 2,11 пута. Ови резултати показују да се ефекти на редокс статус разликују у зависности од једињења и експерименталног контекста. У делу истраживања посвећеном транскрипционом одговору K562 ћелија, РНК секвенцирањем утврђено је 439 диференцијално експримираних гена након третмана бутином, 809 након третмана бутеином и 299 након третмана сулфуретином, при $FDR < 0,05$. Укупно 134 гена била су заједничка за сва три третмана. Код сва три третмана забележено је значајно повећање експресије гена *NQO1* и *VGF*. Анализа обогаћења гена коришћењем Reactome базе идентификовала је 215 значајно обогаћених путева након третмана бутином, 192 након бутеина и 247 након сулфуретина. Бутин и бутин су показали сличан транскрипциони образац који је обухватао супресију митохондријске биоенергетике, укључујући оксидативну фосфорилацију и TCA циклус, као и промене у обради иРНК и транслацији, уз активацију *NRF2* осе и *IRE1-XBP1* гране одговора на неправилно савијене протеине. Сулфуретин је показао другачији молекуларни потпис, са супресијом *SREBP*-посредоване биосинтезе липида и *PI3K/FGFR* и *RB1/E2F* програма, уз изражену активацију *NRF2* и протеазомом посредованог промета *GLI* транскрипционих фактора. Резултати RT-qPCR анализе гена *SQSTM1* додатно су подржали постојање транскрипционог одговора на испитивана једињења. Генотоксичност је процењивана применом алкалног комет теста у MRC-5 ћелијама. Добијени резултати нису показали основу за поуздан закључак о одсуству генотоксичности, јер је ова анализа спроведена у оквиру једног репрезентативног експеримента, без независних биолошких репликата. Из тог разлога, налазе комет теста треба посматрати као прелиминарне и не користити их

за коначну потврду или искључивање генотоксичног потенцијала испитиваних третмана. Радиомодулаторни потенцијал испитиван је у комбинацији са терапијском фракционом дозом јонизујућег зрачења од 2 Gy, на MDA-MB-231 малигним ћелијама и MRC-5 неизмењеним фибробластима. У MDA-MB-231 ћелијама, у односу на контролу изложену само зрачењу, бутин је смањио релативно преживљавање на 55%, ЕЕ на 57%, ВЕ на 63%, ММЕ на 70%, бутеин на 72%, а сулфуретин на 74%. Статистички значајна радиосензитизација потврђена је за бутин, ЕЕ и ВЕ. Код MRC-5 ћелија ниједан испитивани третман није довео до статистички значајног повећања преживљавања у односу на контролу изложену само зрачењу, због чега радиопротективни ефекат није потврђен.

У оквиру поглавља Дискусија кандидаткиња је интерпретирала добијене резултате у контексту актуелних научних сазнања о хемијском саставу и биолошким активностима *C. coggia*, као и у односу на резултате претходних истраживања. Посебна пажња посвећена је чињеници да хемијски састав и биолошка активност биљних екстраката зависе од дела биљке, географског порекла, услова средине, начина екстракције и употребљеног растварача. У том контексту разматране су и разлике у активности ЕЕ, ММЕ и ВЕ екстраката, као и могући допринос појединачних компоненти њиховом биолошком ефекту.

Посебно је анализиран однос између заступљености једињења и цитотоксичне активности. Фустин је био најзаступљенија компонента испитиваних екстраката, али је показао слабу или одсуствујућу цитотоксичност према већини испитиваних линија, док је бутеин, присутан у мањем проценту, био најпотентније испитивано једињење. Овај налаз показује да се укупна активност екстракта не може једноставно објаснити само присуством његове најзаступљеније компоненте. Кандидаткиња је разматрала могући допринос различитих компоненти, као и могућност интеракција међу њима, али се на основу спроведених експеримената не изводи формалан закључак о синергији, антагонизму или специфичном ефекту комбинације једињења. Резултати 3D модела разматрани су у односу на позната ограничења класичних 2D култура. Кандидаткиња истиче да сфероиди боље одражавају сложеност туморске микросредине, међућелијске интеракције и дифузионе баријере, али истовремено наглашава ограничење добијених резултата, посебно у погледу ограниченог броја биолошких репликата за поједине анализе. Комбиновање морфолошких параметара, као што је површина сфероида, са функционалним показатељима као што је сигнал калцеина као мера преживљавања ћелија омогућило је потпунију процену одговора 3D туморских модела. У делу дискусије посвећеном апоптози и ћелијском циклусу, резултати повећања субG1 популације и апоптотских ћелија разматрани су као доказ да цитотоксично дејство испитиваних третмана није ограничено на неспецифично смањење метаболичке активности, већ да је повезано са индукцијом програмиране ћелијске смрти. Истовремено, третман-специфичне промене у С и G2/M фази указују на то да поједина једињења и екстракти могу различито утицати на регулацију проласка ћелија кроз ћелијски циклус. Транскриптомски резултати представљају један од значајних доприноса дисертације, јер су омогућили да се цитотоксични фенотип повеже са ширим променама у метаболичким,

редокс и стресним сигналним путевима. Посебно је размотрена активација *NRF2* одговора након третмана бутином, бутеином и сулфуретином, као и разлике између транскрипционих потписа бутеина и бутина са једне стране и сулфуретина са друге стране. Кандидаткиња је притом указала да GSEA резултати описују промене на нивоу гена и генских скупова и да се не могу аутоматски тумачити као доказ промене активности сваког појединачног гена или протеина. У делу дискусије посвећеном антиинвазивном ефекту, резултати *scratch* теста и експресије *MMP2*, *MMP9* и *VEGFA* разматрани су у контексту потенцијалног утицаја испитиваних третмана на миграторни и инвазивни фенотип малигних ћелија. Значајно смањење експресије *MMP2* након третмана ЕЕ и *VEGFA* након третмана сулфуретином представља додатну подршку резултатима добијеним у *scratch* тесту. Антиоксидативни резултати су разматрани у контексту двоструке улоге реактивних кисеоничних врста у биологији тумора. Смањење базалног и индуковањем H_2O_2 изазваног нивоа РОС након третмана ЕЕ и сулфуретином указује на антиоксидативни потенцијал појединих третмана у неизмењеним ћелијама, док супротан ефекат бутина показује да редокс одговор зависи од структуре једињења и експерименталних услова. Генотоксични резултати су критички размотрени и кандидаткиња је јасно указала на ограничење које произилази из недостатка независних биолошких репликата. У делу дискусије који се односи на радиомодулаторно дејство, значајније смањење преживљавања MDA-MB-231 ћелија након комбинованог третмана са 2 Gy разматрано је као доказ радиосензитизујућег потенцијала бутина, ЕЕ и ВЕ. Истовремено, чињеница да код MRC-5 ћелија није потврђено статистички значајно повећање преживљавања указује да у оквиру примењеног експерименталног модела није доказан радиопротективни ефекат. На тај начин резултати указују на постојање потенцијалног терапијског прозора, али и на потребу за додатним истраживањима на већем броју модела и са већим бројем независних експеримената.

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

1. Срж дрвета врсте *Cotinus coggygria* Scop. представља богат и до сада недовољно истражен извор биоактивних флавоноида са *in vitro* антумуморским дејством.
2. Потврђено је да екстракти сржи дрвета руја и из њих изолована једињења бутеин, бутин и сулфуретин остварују селективно цитотоксично дејство према хуманим малигним ћелијама, са најизраженијим ефектом према ћелијама леукемије.
3. Екстракти и једињења руја остварују своје антумуморско дејство кроз више комплементарних механизма: индукцију апоптотске ћелијске смрти, третман-специфичан поремећај пропагације ћелија кроз ћелијски циклус, инхибицију миграције малигних ћелија уз смањење експресије *MMP2* и *VEGFA*, као и координисано транскрипционо репрограмирање које обухвата супресију митохондријске биоенергетике, обраде РНК и транслације уз активацију *NRF2*-посредованог антиоксидативног и детоксикационог одговора.

4. При нетоксичним концентрацијама, етанолни екстракт и сулфуретин испољавају антиоксидативно дејство на неизмењеним хуманим фибробластима плућа, док бутин у истим условима делује прооксидативно.
5. У комбинацији са терапијском фракционом дозом јонизујућег зрачења, бутин и етанолни екстракт значајно смањују преживљавање малигних ћелија дојке, без потврђене заштите неизмењених ћелија.
6. Бутин се, по интензитету цитотоксичности и обиму транскрипционог одговора, издваја као водећи кандидат, а сулфуретин као једињење са најселективнијим дејством према леукемијским ћелијама и јединственим сигналним потписом.
7. Добијени резултати оправдавају даљу функционалну валидацију на нивоу протеина и испитивања на *in vivo* моделима.

При писању докторске дисертације, кандидаткиња је цитирала 247 литературних извора релевантних за научну област докторске дисертације. Литература је наведена у оквиру посебног поглавља „Навођење литературе“, на странама 113-134, и обухвата радове који се односе на ботаничке и фитохемијске карактеристике врсте *C. coggygia*, биолошке активности екстракта и природних једињења, механизме апоптозе и регулације ћелијског циклуса, оксидативни стрес, генотоксичност, транскриптомске анализе и радиобиологију. У целини посматрано, коришћена литература обухвата релевантне изворе неопходне за постављање истраживачког питања, интерпретацију добијених резултата и њихово поређење са претходним научним сазнањима.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Pašić, I., Novaković, M., Tešević, V., Milosavljević, S., Petrović, N., Stanojković, T., & Matić, I. Z. (2025). Exploring the anticancer potential of extracts and compounds from the heartwood of *Cotinus coggygia* Scop. wild growing in Serbia. BMC Complementary Medicine and Therapies, 25(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12906-025-04768-3> **M21**
2. Pašić, I., Sami, A., Novaković, M., Tešević, V., Petrović, N., Vlatković, T., Stanojković, T., Žegarac, M., Matić, I. Z. (2026). Transcriptome analysis of K562 myeloid leukemia cells treated with butin, butein, and sulfuretin from the heartwood of *Cotinus coggygia* Scop. BMC Complementary Medicine and Therapies, <https://doi.org/10.1186/s12906-026-05570-5>. **M21**

Б2. Конгресна саопштења на скуповима

Pašić, I., Matić, I.Z., Stanojković, T., Novaković, M., Tesević, V. (2024). Deciphering the anticancer activity of *Cotinus coggygia* extracts and compounds with high selectivity against

myelogenous leukemia cells. *Molecular Oncology*. EACR 2024 Congress: Innovative Cancer Science, Rotterdam, Netherlands. Abstracts- 1-495, 18(S1), 1–495.
<https://doi.org/10.1002/1878-0261.13683>.

Категорија М34

Pašić, I., Matic, I.Z., Stanojkovic, T., Novakovic, M., Tešević, V. (2025). Comparative Transcriptome Analysis of Caspase and Apoptosis Pathway of K562 cells treated with butin, butein, and sulfuretin from the heartwood of *Cotinus coggygia Scop.* *Oncology Insights*, page 148. ISSN 3009- 3848. The 1st Regional SDIR-HDIR-MOKAD Congress.

Категорија М34

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Иване А. Пашић број индекса М3007/2021 послата је дана 14.10.2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 14.10.2026. године.

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, констатујемо да утврђено подударње текста износи 13% (један извор од 2% и 262 извора са по <1% подударности). Овај степен подударности је последица претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, цитата из литературе, уобичајене стручне терминологије, као и библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, што је нужно подударње и у складу са чланом 9. Правилника.

Када се све изнето узме у обзир, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Иване А. Пашић, под насловом "Антитуморска активност екстраката и изолованих једињења из биљне врсте *Cotinus coggygia Scop.*", те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Датум, 20.10.2026. године

Ментор

др Ивана Матић, научни саветник,

Институт за онкологију и радиологију Србије

др Милош Бркушанин, доцент и виши научни сарадник,

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Иване Пашић под насловом „Антитуморска активност екстракта и изолованих једињења из биљне врсте *Cotinus coggygria* Scop.“ представља оригинално научно истраживање, осмишљено са јасно дефинисаним циљевима који су утемељени на савременим сазнањима из области истраживања природних производа и молекуларне онкологије. Рад одликује пажљиво осмишљена и успешно реализована експериментална поставка, у оквиру које су примењене различите методе молекуларне и ћелијске биологије, биохемије, хемијске карактеризације и биоинформатике. Истраживање интегриса методе испитивања цитотоксичног и антипролиферативног потенцијала екстракта и изолованих једињења, анализе механизма ћелијске смрти, молекуларно-биолошке методе, различите 2D и 3D модел системе, као и транскриптомске и биоинформатичке приступе, пружајући нове увиде у антитуморско дејство екстракта и једињења из сржи дрвета *Cotinus coggygria* Scop. Посебан допринос огледа се у идентификацији и карактеризацији биолошки активних компонената, као и у испитивању њихове селективности према малигним у односу на неизмењене ћелије. Применом транскриптомске и биоинформатичке анализе K562 ћелија третираних бутином, бутеином и сулфуретином додатно су идентификоване промене у експресији гена и сигналним путевима повезаним са регулацијом ћелијске смрти, чиме су допринети расветљавању молекуларних механизма њиховог антитуморског дејства. Такође, испитивањем дејства одабраних екстракта и једињења у комбинацији са јонизујућим зрачењем, као и у 3D моделу туморских сфероида, добијени су резултати од значаја за сагледавање њиховог потенцијала у оквиру комбинованих терапијских приступа.

Кандидаткиња је током израде дисертације показала висок степен научне зрелости, истрајности и самосталности, особине које красе успешне истраживаче и оправдавају стицање академског звања доктора наука. Добијени резултати су већ публиковани у два оригинална научна рада категорије M21 и приказани на два међународна конгреса, што додатно потврђује њихову научну релевантност. 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 Универзитета у Београду, Биолошког факултета да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Иване Пашић под насловом „Антитуморска активност екстракта и изолованих једињења из биљне врсте *Cotinus coggygia* Scop.“.

КОМИСИЈА

др Јован Пешовић, доцент

Универзитет у Београду - Биолошки факултет, Београд

др Мирослав Новаковић, научни саветник

Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Београд

др Татјана Станојковић, научни саветник

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

др сц. мед. Ирина Бесу, виши научни сарадник,

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

др Горан Брајушковић, редовни професор

Универзитет у Београду, Биолошки факултет, Београд
