НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ-БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На II редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 16. 11. 2026. године, на основу молбе ментора, др Јелене Граховац, вишег научног сарадника Института за онкологију и радиологију Србије и др Александре Корач, редовног професора Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Марије З. Остојић**, истраживача сарадника Института за онкологију и радиологију Србије, под насловом: **„Експресија нишарина у метастатском меланому и антитуморски потенцијал његових агониста *in vitro*“**, у саставу: др Татјана Срдић-Рајић, научни саветник, Институт за онкологију и радиологију Србије, др Александра Чворо, научни саветник, Универзитет у Београду-Биолошки факултет и др Ана Ђурић, виши научни сарадник, Институт за онкологију и радиологију Србије.

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

И З В Е Ш Т А Ј

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука, на седници одржаној 26. новембра 2020. године, дало је сагласност на одлуку Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, о прихватању теме докторске дисертације кандидаткиње Марије З. Остојић под насловом: „Експресија нишарина у метастатском меланому и антитуморски потенцијал његових агониста *in vitro*“ (02-07 Број: 61206-3550/4-20).

Докторска дисертација Марије Остојић представља оригинално научно истраживање урађено на Институту за онкологију и радиологију Србије, на Одељењу за 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 има осам уводних страна, које обухватају насловне стране на српском и енглеском језику, податке о менторима и члановима комисије, сажетке на српском и енглеском језику са кључним речима и садржај. Основни текст докторске дисертације нумерисан је од прве стране Увода до последње стране Литературе и обухвата 113 страна. Дисертација садржи следећа поглавља: Увод (15 страна), Циљеви истраживања (1 страна), Материјал и методе (20 страна), Резултати (44 стране), Дискусија (14 страна) и Закључци (2 стране). Дисертација садржи 46 слика,

и то: 5 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјал и методе и 40 у поглављу Резултати. Дисертација садржи укупно 11 табела, и то: 1 у поглављу Увод, 5 у поглављу Материјал и методе и 5 у поглављу Резултати. Литература, која обухвата 228 референци, наведена је на странама 97-113. На крају дисертације, на 5 ненумерисаних страна, налазе се: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Предмет истраживања ове докторске дисертације је испитивање експресије, регулације и клиничког значаја нишарина у меланому, као и процена антитуморског потенцијала агониста имидазолинских I_1-рецептора у хуманим ћелијским моделима. Истраживање обједињује анализу узорака пацијената оперисаних на Институту за онкологију и радиологију Србије и анализу јавно доступних молекуларних и клиничких података пацијената оболелих од меланома, као и експерименте у дводимензионалним и тродимензионалним културама ћелија *in vitro*. Посебан фокус истраживања је био усмерен на одређивање ефеката агониста имидазолинских I_1-рецептора који су у клиничкој употреби: клонидина, моксонидина и рилменидина, у циљу процене њиховог потенцијала за пренамену у онкологији. Испитивани су 3D модели туморских сфероида, механизми ћелијске смрти и промене у ћелијском циклусу, утицај на ћелијску адхезију, антимиграторно и антиинвазивно дејство, као и транскрипциони одговор малигних ћелија на третман рилменидином.

Поглавље **Увод** је организовано у три тематске целине. У првом делу, посвећеном меланому, кандидаткиња најпре укратко описује епидемиолошке и клиничке карактеристике меланома, молекуларне промене које прате његов развој и прогресију од локализованог тумора до метастатске болести и описује улогу сигналних путева MAPK и PI3K/AKT у пролиферацији и преживљавању туморских ћелија. Затим следи осврт на савремене терапијске приступе и развој резистенције на терапију. Друга тематска целина се бави пренаменом лекова, при чему је фокус стављен на агонисте имидазолинских I_1-рецептора који се у клиничкој пракси користе као антихипертензиви. У приказу имидазолинских рецептора размотрена је фармакологија клонидина, моксонидина и рилменидина, а затим су приказани претклинички налази који су били полазиште за испитивање њиховог потенцијала за пренамену у онкологији. У трећем делу поглавља Увод су приказана досадашња сазнања о нишарину и детаљно описана структура његових изоформи и интеракције њихових специфичних домена и региона са другим протеинима. Затим следи осврт на експресију и физиолошке улоге нишарина у здравом организму, при чему је посебна пажња посвећена улози нишарина у регулацији адхезије, покретљивости и метаболизма ћелија. Последњи сегмент поглавља Увод се бави улогом нишарина у прогресији тумора и повезаношћу његове експресије са биологијом различитих тумора, при чему се истиче релевантност претходно познатих механизама за туморе високе

инвазивности попут меланома. На том основу образложен је избор нишарина и имидазолинског I_1-рецепторског система као предмета истраживања у меланому.

У поглављу **Циљеви истраживања**, кандидаткиња је поставила основну и специфичне хипотезе и јасно дефинисала циљеве истраживања ове докторске дисертације. Основна хипотеза истраживања је гласила: Експресија нишарина се смањује са прогресијом меланома, а агонисти нишарина могу да поврате његову антитуморску функцију у ћелијама метастатског меланома. Основни циљ докторске дисертације био је испитивање експресије, регулације, прогностичког значаја и улоге нишарина у меланому, као и потенцијала његових агониста за пренамену у лечењу меланома. У складу са примарним циљем, као специфични циљеви наведени су одређивање експресије нишарина на нивоу РНК и протеина у узорцима пацијената и ћелијским моделима, испитивање микроделеција и метилације промотора гена *NISCH*, анализа повезаности експресије нишарина са клиничкопатолошким параметрима и преживљавањем према полу, као и идентификовање пратећих молекуларних механизама. Даљи експериментални циљеви су се односили на утврђивање дејства агониста на вијабилност, ћелијски циклус, ћелијску смрт и покретљивост ћелија меланома, као и на испитивање молекуларног одговора на одабрани третман.

У поглављу **Материјал и методе** приказане су и детаљно описане коришћене методе. Кандидаткиња је у првом потпоглављу јасно описала узорке ткива на којима су рађена испитивања, као и поступке њихове обраде. Узорци ткива потицали су од пацијената оперисаних у Институту за онкологију и радиологију Србије у периоду од 2015. до 2018. године. Истраживање је одобрио Етички одбор Института на седници одржаној 24. августа 2020. године (Број: 3136-01), а пацијенти су дали информисани пристанак. Почетни скуп обухватио је 33 узорка ткива фиксирана у формалину и укалупљена у парафин, од којих је било 30 узорака меланома и три узорка младежа. За мерење експресије гена *NISCH*, као и детекцију присуства микроделеција, примењена је квантитативна ланчана реакција полимеразе (qPCR). Метилација промотора гена *NISCH* анализирана је метилационо специфичним PCR, а расподела нишарина у ткиву имунохистохемијски. Јавно доступни скупови података коришћени су за поређење експресије, испитивање геномских и епигенетичких промена стандардним статистичким тестовима, затим анализу укупног преживљавања (Мантел-Коксов log-rank тест) и анализу обогаћености генских скупова (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA). У другом потпоглављу су наведена функцијска испитивања спроведена на хуманим ћелијским линијама меланома A375, 518a2, HTB-140 и FemX-I. У анализу су укључени и дермални фибробласти, кератиноцити HaCaT и ћелијска линија A375R резистентна на вемурафениб. Ефекти клонидина, моксонидина и рилменидина упоређени су MTT тестом. Даља испитивања рилменидина обухватила су микроскопско праћење формирања и морфометрију сфероида, одређивање метаболичке активности сфероида MTT тестом, бојење сфероида калцеином-AM и пропидијум-јодидом, проточну цитометрију за анализу ћелијског циклуса и апоптозе,

тестове почетне адхезије и одвајања од подлоге, тест затварања ране и *Transwell* тестове миграције и инвазије. Промене у транскриптому A375 ћелија након третмана рилменидином у концентрацији од 25 μM испитане су после 24 и 48 часова секвенцирањем РНК и анализом обогаћености рангираних генских скупова.

Поглавље **Резултати** је јасно подељено на два потпоглавља. Прво обухвата анализе узорака пацијената и јавно доступних база података ради испитивања експресије, регулације и клиничког значаја нишарина у меланому. Друго је посвећено функцијским испитивањима агониста имидазолинских I_1-рецептора у хуманим ћелијским линијама у циљу процене њиховог потенцијала за пренамену у лечењу меланома. Резултати су јасно и прегледно приказани табеларно и графички, а визуелни прикази су пропраћени легендама и објашњењима и интегрисани у текст поглавља. У првом делу поглавља Резултати приказани су налази о експресији нишарина у узорцима пацијената оперисаних на Институту за онкологију и радиологију Србије, као и подаци пацијената из јавних скупова података. Експресија *NISCH* је била нижа у меланому него у нормалној кожи и младежима. Упоређивањем примарних и метастатских узорака није утврђено даље значајно смањење експресије током прогресије болести. Анализе микроделеција и метилације промотора указале су на могућу везу између генетичких и епигенетичких промена и ниже експресије *NISCH*. У узорцима меланома, а касније и у A375 ћелијама, забележен је изражен нуклеусни и перинуклеусни сигнал нишарина. У кохорти пацијената оперисаних на Институту за онкологију и радиологију Србије највише вредности експресије гена *NISCH* су забележене у узорцима младежа, а најниже у метастазама у лимфним чворовима, али без статистичке значајности међу поређеним групама, што може бити последица варијабилности мерења и малог броја узорака. У скуповима података GSE3189 и GSE46517 експресија нишарина у примарном меланому је била значајно нижа у односу на нормалну кожу и младеже. Поређење TCGA SKCM узорака меланома са узорцима нормалне коже из GTEx базе показало је снижење сва четири анализирана протеин-кодирајућа транскрипта. Канонски транскрипт је био најзаступљенији у меланому, што даје контекст за тумачење промена измерених на нивоу целог гена. У локалној кохорти микроделеције су детектоване у 30 % испитаних метастаза у лимфним чворовима и у 40 % удаљених метастаза. У анализираним примарним меланомима микроделеције нису детектоване. Повишена метилација промотора у односу на младеже забележена је код три од осам примарних меланома, осам од десет метастаза у лимфним чворовима и свих пет удаљених метастаза, уз изостанак статистички значајне разлике при поређењу група. Резултати анализа јавно доступних података разликовали су се у зависности од анализираног скупа. У јавно доступном скупу података GSE86355 уочен је пораст метилације током прогресије, док у TCGA SKCM поређење просечних вредности за испитивани промоторски регион није показало значајну разлику. Подаци о броју копија показали су нижу експресију *NISCH* код узорака са плитком делецијом и вишу експресију код добитка копија. Соматске мутације гена су биле релативно ретке у оба

анализирана скупа. Имунохистохемијска анализа је показала да нивои протеина нишарина одговарају измереним нивоима иРНК из истих ткива, а уз то су добијени и значајни подаци о субћелијској расподели протеина у меланому. У примарним меланомима имунопозитивност је уочена и у епидермалном и у дермалном слоју, при чему је у дермису нишарин био присутан и у цитоплазми и у нуклеусу. Сличан образац имуноекспресије нишарина је детектован и у метастатским лезијама. Такође је и у A375 ћелијама локализација имунопозитивности у односу на DAPI и F-актин подржала резултат добијен из ткивних узорака. Могућа функција нишарина локализованог у нуклеусу је издвојена као посебно питање за даље испитивање. Анализа укупног преживљавања у скупу примарних меланома показала је да је виша експресија *NISCH* била повезана са повољнијим исходом код жена и неповољнијим исходом код мушкараца. Просечна експресија *NISCH* се није значајно разликовала између полова, а анализе у примарним меланомима нису показале значајну повезаност експресије са старошћу, дебљином тумора, улцерацијом или стадијумом болести, те ови резултати оправдавају независну проверу полно-зависног прогностичког обрасца. У анализи генских асоцијација у TCGA SKCM скупу података, код оба пола су издвојени програми гликолизе, метаболизма пирувата и циклуса лимунске киселине, са негативним обогаћењем при вишој експресији *NISCH*. Код жена је уочена позитивна повезаност експресије *NISCH* са већим бројем гена породице WNT, док су код мушкараца поједини програми поправке ДНК били негативно повезани са експресијом овог гена, што указује на полно-специфичне обрасце повезаности *NISCH* са одређеним сигналним путевима. У другом делу поглавља Резултати испитани су базални нивои експресије иРНК и протеина нишарина у ћелијским линијама које су коришћене у истраживању. Највиша експресија нишарина и на генском и на протеинском нивоу је детектована у ћелијској линији A375, а најнижи нивои су забележени у нетуморским ћелијским линијама коже. Значајно је напоменути да у ћелијама A375R резистентним на вемурафениб експресија *NISCH* није детектована применом qPCR, док је вестерн блот анализом добијен блед сигнал. У MTT тесту, рилменидин се издвојио као агонист са најизраженијим дејством, уз већу осетљивост ћелија меланома у односу на испитиване нетуморске ћелије коже. Вредности IC_{50} за ћелијске линије A375 и 518a2 су износиле 44,21 и 66,51 μM, редом, док су за нетуморске ћелије коже IC_{50} вредности биле више од 200 μM. У истом експерименталном моделу одговарајуће вредности за клонидин и моксонидин биле су више од 200 μM за све испитане ћелијске линије. Осетљивост A375 ћелија и слаб одговор A375R ћелијске линије пратили су разлику у експресији *NISCH* између ова два модела. Сфероиди ћелијских линија A375 и 518a2 су били мање осетљиви од одговарајућих монослојних култура, а рилменидин је утицао и на формирање и морфологију сфероида у котретману. Код A375 ћелија, котретман рилменидином је умањио пораст циркуларности и компактности који је пратио сазревање контролних агрегата, док се код 518a2 ћелија најјаснија промена односила на смањење циркуларности при концентрацији рилменидина од 400 μM. На

флуоресцентним микрографијама компактни сфероиди у контролама могли су се разликовати од растреситих агрегата и расутих ћелија при третману вишим концентрацијама рилменидина. У A375 ћелијама после 24 часа третмана рилменидином у концентрацији од 100 μM забележени су смањен удео G_0/G_1 популације и повећан удео G_2/M популације ћелија. После 48 часова сличан образац је био присутан и при третману концентрацијом од 50 μM. Удео ћелија са хиподиплоидним садржајем ДНК остао је низак, док је бојење анексином V показало пораст апоптотске популације са повећањем концентрације и продужењем третмана. После 48 часова при концентрацији од 100 μM, приближно 30 % A375 и 19 % 518a2 ћелија је било позитивно на анексин V, уз мањи удео ћелија позитивних на пропидијум-јодид. Разлике у интензитету апоптотског одговора између ћелијских линија сагласне су са већом осетљивошћу A375 ћелија показаном у MTT тесту. У појединачном експерименту након 72 часа третмана је забележена другачија расподела популација A375 ћелија, при чему се доминантно повећала фракција ћелија позитивних на пропидијум-јодид, нарочито при третману рилменидином у концентрацији од 100 μM. Овакав резултат указује на израженије нарушавање интегритета ћелијске мембране при продуженом третману вишим концентрацијама лека. Рилменидин је успорио почетно везивање ћелија из суспензије за подлогу, али и смањио удео адхерентних ћелија након третмана претходно везаних ћелија. У тесту почетне адхезије при 100 μM разлика код A375 постала је статистички значајна после шест часова, а најизраженија је била после 24 часа. У тесту већ везаних ћелија третман је такође смањио удео адхерентне популације, са израженијим одговором код A375 него код 518a2 ћелија. Више од 80 % одвојених ћелија после 24 часа је искључивало трипан-плаво, што указује на очуван интегритет ћелијске мембране код већине одвојених ћелија. У тесту затварања ране ефекат рилменидина је био израженији у A375 културама, у којима је успоравање забележено при концентрацијама од 10 и 25 μM, док је код 518a2 било јасније при концентрацији од 25 μM. У *Transwell* есеју при третману рилменидином у концентрацији од 25 μM, након 16 часова је кроз необложену мембрану прошло приближно 60 % A375 ћелија у односу на број који је детектован у контроли. Пролазак кроз BME износио је око 64 % контролне вредности, а кроз колаген типа I око 94 %. Однос релативне инвазије и базалне миграције био је близак јединици за BME, а за колаген је износио 1,58. Транскриптомска анализа A375 ћелија третираних рилменидином у концентрацији од 25 μM је показала временски зависан одговор. После 24 часа уочено је позитивно обогаћење појединих програма ћелијског циклуса и негативно обогаћење програма оксидативне фосфорилације и транслације. Међу програмима који су после 24 часа показали позитивно обогаћење издвојили су се G_2/M контролна тачка, мете транскрипционих фактора E2F, митотско вретено и циклус Rho GTPаза. После 48 часова уочено је негативно обогаћење пролиферативних и митотских програма и позитивно обогаћење програма организације екстрацелуларног матрикса и ћелијских контаката. Оксидативна фосфорилација и више програма

транслације били су негативно обогаћени у обе тачке. Ови обрасци пружају основу за тумачење молекуларних процеса који прате претходно уочене промене ћелијског циклуса, адхезије, миграције и формирања сфероида.

У поглављу **Дискусија**, које је подељено на три потпоглавља, изнето је тумачење добијених експерименталних резултата, критичка анализа, као и њихово поређење са резултатима сличних истраживања објављених у међународним часописима. У првом потпоглављу анализирани су експресија и клинички значај нишарина у меланому. Снижена експресија *NISCH* у односу на нормалну кожу и младеже размотрена је у контексту претходно описане тумор-супресорске улоге нишарина у карциномима дојке и јајника. Изостанак значајне разлике између примарних и метастатских меланома указује на могућност да снижење експресије представља ранији догађај у развоју болести. Као могући механизми размотрене су микроделеције, као и хиперметилација промотора гена *NISCH*. Истовремено присуство ових промена у појединим узорцима размотрено је као могућност комбиноване генетичке и епигенетичке регулације експресије. Посебна пажња посвећена је нуклеусној локализацији нишарина, чији функцијски значај до сада није окарактерисан. Кандидаткиња разматра могућност да прерасподела протеина утиче на његову доступност за интеракције са компонентама адхезивног и цитоскелетног апарата, као и на потенцијално остваривање функција у самом нуклеусу. Супротан смер повезаности експресије *NISCH* са преживљавањем код жена и мушкараца тумачи се у контексту полних разлика у биологији меланома. Код оба пола виша експресија била је повезана са негативним обогаћењем програма mTORC1 сигнализације и енергетског метаболизма, док су WNT сигнализација и поједини програми поправке ДНК показали полно-зависне обрасце. У другом потпоглављу размотрени су ефекти агониста имидазолинских I_1-рецептора, међу којима се рилменидин издвојио најизраженијим дејством. Слабија осетљивост сфероида у односу на монослојне културе тумачи се утицајем тродимензионалне организације, међућелијских контаката и доступности лека. Промене ћелијског циклуса и индукција апоптозе повезане су са временски зависним транскриптомским одговором. После 24 часа позитивно су били обогаћени програми G_2/M контролне тачке и E2F-зависне транскрипције, док су после 48 часова показали негативно обогаћење. Истовремено негативно обогаћење програма оксидативне фосфорилације и транслације размотрено је као показатељ реорганизације енергетских и биосинтетских процеса. Ефекти на адхезију размотрени су у светлу налаза да је више од 80 % одвојених ћелија задржало интегритет мембране, што иде у прилог томе да је уочено одвајање ћелија претежно повезано са смањењем адхезије, а не са ћелијском смрћу праћеном губитком интегритета мембране. Смањење миграторног потенцијала ћелија меланома под дејством рилменидина, показано тестом зарастања ране и *Transwell* есејем, размотрено је у контексту познате улоге нишарина у регулацији миграције посредством α5β1-интегрина и сигналне осе Rac1/PAK1/LIMK1/кофилин, уз поређење са сличним ефектима рилменидина у

моделима рака панкреаса. Релативно очуван пролазак кроз колаген типа I, упркос смањеној базалној миграцији, размотрен је у контексту миграторне пластичности меланома. Повећана експресија гена *ITGA5, PXN, TLN1, MMP14* и *MMP2* после 48 часова указала је на могући адаптивни одговор повезан са ћелијско-матриксним контактима. Кандидаткиња наглашава да различите временске тачке транскриптомског и инвазионог испитивања ограничавају њихово непосредно повезивање. Могућа укљученост аутофагије је размотрена уз навођење релевантне литературе која иде у прилог резултатима GSEA анализе, али са наглашеном потребом за мерењем аутофагног флукса ради потврде. У трећем потпоглављу су анализирани транслациони потенцијал и ограничења пренамене рилменидина. Издвојен је јаз између микромоларних концентрација активних у култури и изложености при стандардној антихипертензивној примени. Размотрене су могућности фармаколошке оптимизације и комбинованих третмана, уз потребу за испитивањем фармакокинетике и подношљивости. Величина локалне кохорте, одсуство независних биолошких репликата у транскриптомском поређењу и недовољно разјашњена зависност ефеката рилменидина од нишарина издвојени су као ограничења која захтевају потврду у додатним функцијским испитивањима и моделима *in vivo*.

У поглављу **Закључци** су сумирани најважнији закључци које је кандидаткиња извела на основу добијених резултата:

1. Експресија NISCH је снижена у меланому у односу на нормалну кожу и младеже, при чему није уочено даље снижавање експресије са прогресијом болести. Микроделеције и хиперметилација промотора могу допринети нижој експресији.
2. У ткивима тумора и A375 ћелијама је уочена до сада неописана нуклеусна и перинуклеусна локализација нишарина.
3. Повезаност експресије *NISCH* са укупним преживљавањем у примарном меланому показала је супротан смер код жена и мушкараца. Анализа генских скупова указала је на заједничке, али и полно-зависне обрасце повезаности са различитим метаболичким, пролиферативним и сигналним програмима меланома.
4. Рилменидин је испољио најизраженије дејство међу испитаним агонистима. У ћелијским моделима утицао је на вијабилност, формирање сфероида, расподелу ћелија у фазама ћелијског циклуса и апоптозу.
5. Рилменидин је смањио адхезију и миграцију ћелија меланома, док је његов ефекат на инвазију зависио од састава матрикса.
6. Транскриптомски одговор A375 ћелија на рилменидин укључивао је временски зависне промене у обогаћености генских скупова повезаних са пролиферацијом, метаболизмом, адхезијом, ћелијском покретљивошћу и организацијом матрикса, које су у складу са претходним функцијским резултатима.

Литература је наведена у оквиру посебног поглавља и садржи 228 библиографских јединица које се односе на биологију и лечење меланома, структуру и функције нишарина, фармакологију имидазолинских рецептора, као и

експерименталне и биоинформатичке приступе примењене у дисертацији. У целини посматрано, коришћена литература обухвата релевантне изворе неопходне за постављање истраживачког питања, интерпретацију добијених резултата и њихово поређење са постојећим научним сазнањима.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Ostojić M**, Đurić A, Živić K, Grahovac J. Analysis of the nischarin expression across human tumor types reveals its context-dependent role and a potential as a target for drug repurposing in oncology. PLoS One. 2024;19(5):e0299685. **M21** https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0299685

2. **Ostojić M**, Jevrić M, Mitrović-Ajtić O, Živić K, Tanić M, Čavić M, Srdić-Rajić T, Grahovac J. Nischarin expression may have differing roles in male and female melanoma patients. J Mol Med (Berl). 2023;101(8):1001-14. **M21** https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-023-02339-y

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Vidosavljevic M**, Radulovic S, Grahovac J. Nischarin expression in melanoma. *The fourth congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Bringing Science to Oncology Practice: Where is Serbia?“*. October 3-5, 2019, Belgrade, Serbia. **M34**

2. **Vidosavljevic M**, Srdic-Rajic T, Mitrovic-Ajtic O, Jevric M, Grahovac J. Potential anti-melanoma activity of Imidazoline I1 receptor agonists. *A Matter of Life or Death: Mechanisms, Models and Therapeutic Opportunities*. February 12-14, 2020, Bergamo, Italy. **M34**

3. **Ostojić M**, Pavlović M, Živić K, Srdić-Rajić T, Grahovac J. Nischarin as a target for drug repurposing in solid tumors. *European Association for Cancer Research 2021*. June 09-12, 2021. Virtual congress. **M34**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње **Марије З. Остојић**, број индекса **Б3019/2016**, послата је дана **13.11.2026.** на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили дана **13.11.2026.** Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 12 %. Детаљним увидом у Извештај утврђено је да су појединачна подударања са једним извором у опсегу од 2 %, док су остала подударања 1 % или мање. Уочене подударности текста се највећим делом односе на: поједине методолошке описе, називе поглавља, стандардне скраћенице и енглеске називе, библиографске податке о коришћеној литератури и њихово навођење у тексту, на афилијацију и звања чланова комисије, као и коришћење кратких фраза уобичајених у српском језику, што је нужно подударање, и у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

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, ментори др Јелена Граховац, виши научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије и др Александра Корач, редовни професор Универзитета у Београду-Биолошког факултета, закључиле су да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње **Марије З. Остојић**, под називом **„Експресија нишарина у метастатском меланому и антитуморски потенцијал његових агониста *in vitro*“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу детаљног прегледа докторске дисертације кандидаткиње **Марије З. Остојић**, под насловом **„Експресија нишарина у метастатском меланому и антитуморски потенцијал његових агониста *in vitro*“**, Комисија сматра да дисертација представља оригинални научни рад са значајним доприносом у области биологије канцера. Кандидаткиња је показала висок степен познавања научне проблематике изложене у оквиру ове докторске дисертације, способност за самосталан научноистраживачки рад, постављање јасних циљева и њихову реализацију, критичко разматрање добијених резултата и доношење адекватних закључака. Научни допринос дисертације огледа се у повезивању ниже експресије *NISCH* у меланому са генетичким и епигенетичким променама, опису нуклеусне локализације NISCH која није раније описана у литератури и уочавању различитог прогностичког значаја његове експресије код жена и мушкараца. Посебан допринос представља показано смањење метаболичке активности и индукција апоптозе под дејством рилменидина, уз већу осетљивост испитиваних ћелија меланома у односу на нетуморске ћелије коже. Ови резултати заједно са резултатима функцијских тестова у монослојним културама и сфероидима, употпуњени транскриптомском анализом, пружају основу за даље испитивање механизама деловања и претклиничку процену рилменидина као кандидата за фармаколошку пренамену у лечењу меланома. Резултати проистекли из ове докторске дисертације су објављени у оквиру два оригинална научна рада категорије М21 и представљени на три међународна конгреса, што додатно потврђује њихову научну релевантност.

На основу увида у експериментални рад, постигнуте резултате, као и текст докторске дисертације, 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 **Марије З. Остојић** под називом **„Експресија нишарина у метастатском меланому и антитуморски потенцијал његових агониста *in vitro*“** и омогући наставак прописаног поступка за њену јавну одбрану.

КОМИСИЈА:

У Београду, 17. 11. 2026. године

_____

др Татјана Срдић-Рајић, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије

_____

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

_____

др Ана Ђурић, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије