

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Научно веће Медицинског факултета Универзитета у Београду на седници одржаној 28.10.2021. године одредило је Комисију за утврђивање испуњености услова за избор у научно звање, у следећем саставу:

1. Проф. др Вера Правица, Медицински факултет Универзитета у Београду
3. ВНС др Верица Пауновић, Медицински факултет Универзитета у Београду
5. НС др Биљана Ристић, Медицински факултет Универзитета у Београду
2. Н. сав. др Љубица Хархаји Трајковић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду
4. ВНС др Љубица Вучићевић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду

Комисија је разматрала пријаву кандидаткиње др **Милице Косић**, доктора биолошких наука, за избор у звање **НАУЧНИ САРАДНИК** за област **МЕДИЦИНСКИХ НАУКА** и подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Милица (Ђорђе) Косић рођена је 15.08.1984. у Београду. Дипломирала је 18.10.2013. године на Биолошком факултету Универзитета у Београду, као редован студент студијске групе Молекуларна биологија и физиологија, на смеру Примењена биохемија са просечном оценом 8,53. Докторске академске студије уписала је школске 2014/2015. године на Биолошком факултету Универзитета у Београду, смер Биологија, модул Имунобиологија. Од априла 2014. године је ангажована на пројекту финансираном од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Улога аутофагије у регулацији смрти туморских ћелија“ (евиденциони број ОИ173053), чији је руководилац научни саветник др Љубица Хархаји Трајковић. Од јануара до јула 2021. године била је ангажована и на пројекту Фонда за науку Републике Србије, у оквиру специјалног програма истраживања COVID-19 под називом „*Targeting Autophagy to Combat SARS-CoV-2-induced Immune Dysregulation*“ (пројекат TACTICIAN, евиденциони број 7552006), чији је руководилац проф. др Владимир Трајковић.

Докторску дисертацију под називом „Антитуморски ефекат инхибиције гликолизе у комбинацији са пермеабилizацијом лизозома и супресијом оксидативне фосфорилације“ одбранила је 30.09.2021. године, чиме је стекла титулу доктора биолошких наука. Ментори докторске дисертације биле су научни саветник др Љубица Хархаји Трајковић и редовни професор др Биљана Божић Недељковић. Просечна оцена током докторских студија била је 10.

Од априла 2014. године запослена је као истраживач-приправник на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Научно веће Медицинског факултета Универзитета у Београду је 4.07.2017. године донело одлуку број 550/1, којом је кандидаткиња стекла истраживачко звање истраживач-сарадник у области Молекуларне медицине, на основу Закона о научноистраживачкој делатности.

БИБЛИОГРАФИЈА

М21 Рад у врхунском међународном часопису (М=8)

1. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, **Kosic M**, Mitrovic S, Milosavljevic M, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Galectin-3 Plays an Important Pro-inflammatory Role in the Induction Phase of Acute Colitis by Promoting Activation of NLRP3 Inflammasome and Production of IL-1 β in Macrophages. *J Crohns Colitis*. 2016 May;10(5):593-606. Epub 2016 Jan 19.
JCR impact factor: **6.585**
Gastroenterology & Hepatology (8/79)
Број хетероцитата: 47
2. Paunovic V, Ristic B, Markovic Z, Todorovic-Markovic B, **Kosic M**, Prekodravac J, Kravic-Stevovic T, Martinovic T, Micusik M, Spitalsky Z, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. c-Jun N-terminal kinase-dependent apoptotic photocytotoxicity of solvent exchange-prepared curcumin nanoparticles. *Biomed Microdevices*. 2016 Apr;18(2):37.
JCR impact factor: **2.877**
Engineering, Biomedical (18/76)
Број хетероцитата: 10
3. **Kosic M**, Arsikin-Csordas K, Paunovic V, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, Bosnjak M, Zogovic N, Mandic M, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic Anticancer Action of Lysosomal Membrane Permeabilization and Glycolysis Inhibition. *J Biol Chem*. 2016 Oct 28;291(44):22936-22948.
JCR impact factor: **4.573**
Biochemistry & Molecular Biology (61/290)
Број хетероцитата: 7
4. Pantovic A, Bosnjak M, Arsikin K, **Kosic M**, Mandic M, Ristic B, Tosic J, Grujicic D, Isakovic A, Micic N, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. In vitro antiglioma action of indomethacin is mediated via AMP-activated protein kinase/mTOR complex 1 signalling pathway. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017 Feb;83:84-96.
JCR impact factor: **3.905**
Biochemistry & Molecular Biology (80/289)
Број хетероцитата: 9

М22 Рад у истакнутом међународном часопису (М=5)

5. Avdovic E, Stojkovic D, Jevtic V, **Kosic M**, Ristic B, Harhaji-Trajkovic L, Vukic M, Vukovic N, Markovic Z, Potocnak I, Trifunovic S. Synthesis, characterization and cytotoxicity of a new palladium (II) complex with a coumarin-derived ligand 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) - chroman-2, 4-dione. Crystal structure of the 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene)-chroman-2, -dione. *Inorg Chim Acta*. 2017 Sep 1;466:188-96.
JCR impact factor: **2.264**
Chemistry, Inorganic & Nuclear (16/45)
Број хетероцитата: 14
6. Paunovic V, **Kosic M**, Misirkic-Marjanovic M, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Dual targeting of tumor cell energy metabolism and lysosomes as an anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2021 Apr;1868(4):118944.
JCR impact factor: **4.739**
Cell Biology (91/195)
Број хетероцитата: 2

7. **Kosic M.** Paunovic V, Ristic B, Mircic A, Bosnjak M, Stevanovic D, Kravic-Stevovic T, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. 3-Methyladenine prevents energy stress-induced necrotic death of melanoma cells through autophagy-independent mechanisms. *J Pharmacol Sci.* 2021 Sep;147(1):156-167.
JCR impact factor: **3.337**
Pharmacology & Pharmacy (146/275)
Број хетероцитата: 1

M23 Рад у часопису међународног значаја (M=3)

8. Paunovic V, **Kosic M.** Djordjevic S, Zugic A, Djalina N, Gasic U, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Marrubium vulgare ethanolic extract induces proliferation block, apoptosis, and cytoprotective autophagy in cancer cells in vitro. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Sep 30;62(11):108-114.
JCR impact factor: **1.234**
Cell Biology (172/184)
Број хетероцитата: 7

M53 Рад у националном часопису (M=1)

9. Pantovic A, Arsikin K, **Kosic M.** Ristic B, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Data supporting the inability of indomethacin to induce autophagy in U251 glioma cells. *Data Brief.* 2017 Feb 10; 11:225-30.
JCR impact factor: /
Број хетероцитата: 0

M32 Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу (M=1.5)

1. **Kosic Milica:** Ethanolic extract Marrubium vulgare induces apoptosis in the human glioma U251 and mouse melanoma B16 cell lines. BIMLS – 1st Belgrade International Molecular Life Science Conference for Students, 16 January 2015, Belgrade, Serbia.

M34 Саопштење са скупа међународног значаја штампано у изводу (M=0.5)

1. **Kosic M.** Djalina N, Djordjevic S, Zugic A, Gasic U, Trajkovic V, Paunovic V. Ethanolic extract Marrubium vulgare induces apoptosis in the human glioma U251 and mouse melanoma B16 cell lines. BIMLS – 1st Belgrade International Molecular Life Science Conference for Students, 15-18 January 2015, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 9.
2. **Kosic M.** Arsikin-Csordas K, Paunovic V, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, Bosnjak M, Zogovic N, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic anticancer action of lysosomal membrane permeabilization and glycolysis inhibition. Third Congress redox medicine: Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease, 25-26 September 2015, Belgrade, Serbia, Abstract book p.71.
3. Paunovic V, **Kosic M.** Arsikin-Csordas K, Firestone R A., Ristic B, Mircic A, Petricevic S, Bošnjak M, Zogovic N, Mandic M, Bumbaširevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic antiglioma action of lysosomal membrane permeabilization and glycolysis inhibition. FENS, Regional Meeting, 10-13 July 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 213.

4. Misirkic Marjanovic M, Vucicevic L, **Kosic M**, Paunovic V, Arsikin-Csordas K, Ristic B, Maric N, Bosnjak M, Zogovic N, Mandic M, Kravic-Stevovic T, Martinovic T, Ciric D, Mircic A, Petricevic S, Bumbasirevic V, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. Dual role of mitochondrial damage in anticancer and antipsychotic treatment. MiP2019, 14th Conference on Mitochondrial Physiology: Mitochondrial function: changes during life cycle and in noncommunicable diseases - COST MitoEAGLE perspectives and MitoEAGLE WG and MC Meeting, 13-16 October 2019, Belgrade, Serbia.
5. **Kosic M**, Paunovic V, Ristic B, Mircic A, Bosnjak M, Stevanovic D, Mandic M, Stamenkovic M, Janjetovic K, Vucicevic L, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic anticancer effect of glycolysis inhibition and oxidative phosphorylation suppression. SFRR-E, Annual meeting, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 203.
6. Paunovic V, **Kosic M**, Ristic B, Bosnjak M, Stevanovic D, Misirkic Marjanovic M, Mandic M, Mircic A, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. 3-methyladenine protects melanoma cells against energy stress-induced necrosis by autophagy-independent decrease in oxidative stress and partial involvement of JNK. SFRR-E, Annual meeting, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 221.
7. Stevanovic D, Vucicevic L, Misirkic Marjanovic M, Paunovic V, **Kosic M**, Mandic M, Ristic B, Bosnjak M, Janjetovic K, Zogovic N, Tovilovic-Kovacevic G, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. The opposite effects of trehalose on 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenylpyridinium induced oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. SFRR-E, Annual meeting, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 94.
8. Ristic B, Krunic M, Bosnjak M, Paunovic V, Zogovic N, Tovilovic-Kovacevic G, Mircic A, Misirkic Marjanovic M, Vucicevic L, **Kosic M**, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Graphene quantum dots protect SH-SY5Y cells from SNP-induced neurotoxicity by ROS/RNS scavenging. SFRR-E, Annual meeting, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 165.

M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M=0.2)

1. Пауновић В, Вуковић И, **Косић М**, Јањетовић К, Миленковић М, Дујмовић И, Друловић Ј, Правица В, Трајковић В. Дисоцијација између експресије карго рецептора SQSTM1 и индукције аутофагије у мултиплој склерози. VII научни скуп Друштва имунолога Србије, 27 – 28 април 2016, Београд, Србија; књига сажетака, стр. 22.
2. Симовић Марковић Б, Николић А, Газдић М, Бојић С, Вучићевић Љ, **Косић М**, Митровић С, Милосављевић М, Бесара Г, Трајковић В, Арсенијевић Н, Лукић М, Воларевић В. Галектин-3 поспешује активацију NLRP3 инфламазома у макрофагима и продукцију IL-1 β у почетној фази акутног колитиса. VII научни скуп Друштва имунолога Србије, 27 – 28 април 2016, Београд, Србија; књига сажетака, стр. 58.

M70 Одбрањена докторска дисертација (M=6)

1. **Косић Милица**. Антитуморски ефекат инхибиције гликолизе у комбинацији са пермеабилитетом лизозома и супресијом оксидативне фосфорилације. Универзитет у Београду Биолошки факултет. 30.09.2021.

АНАЛИЗА РАДОВА

Научно-истраживачка делатност др Милице Косић у претходном периоду превасходно се одвијала у области ћелијске биологије и биологије тумора, и везана је за *in vitro* и *in vivo* изучавања нових приступа у терапији тумора. У објављеним радовима кандидаткиња је испитивала молекуларне механизме смрти туморских ћелија у условима енергетске деплеције, сигналне путеве активације и покретања програмиране ћелијске смрти, улогу сигналних молекула у патогенези различитих туморских обољења, као и механизме антитуморског деловања различитих конвенционалних и експерименталних хемотерапеутика, са посебним освртом на значај процеса аутофагије у њиховом цитотоксичном ефекту. Осим тога, посебан део истраживања кандидаткиње из области имунологије бавио се испитивањем патогенезе и потенцијалне терапије аутоимунских и инфективних болести.

У раду под редним бројем 1, категорије M21, испитивана је улога галектина 3 (Gal-3), лектина који има важну улогу у инфламацији и малигним болестима, као и у патогенези улцерозног колитиса. У овом истраживању испитивано је како се фармаколошка инхибиција и делеција гена за Gal-3 (Gal-3^{-/-} C57BL/6 мишеви са делецијом гена за галектин 3) одражавају на патогенезу акутног колитиса изазваног декстран натријум сулфатом (DSS). Анализиран је клинички ток болести, патохистолошке промене, одређивана је концентрација цитокина у изолатима ткива колона и фенотип инфламаторних ћелија у ткиву колона. Показано је да делеција гена за Gal-3 као и фармаколошка инхибиција Gal-3 значајно смањују оштећења колона животиња третираних DSS. Такође, делеција Gal-3 супримира је продукцију проинфламаторних цитокина у макрофагима колона, поспешила њихову алтернативну активацију и редуковала активацију NLRP3 инфлазома. У складу са тим, перитонеални макрофаги изоловани из Gal-3^{-/-} мишева нетретирани или третирани *in vitro* са LPS или DSS произвели су ниже концентрације фактора некрозе тумора α (TNF- α) и интерлеукина β (IL-1 β) него макрофаги изоловани из WT мишева. Међутим, делеција гена за Gal-3 није утицала на укупан број неутрофила, инфламаторних дендритских ћелија и урођеноубилачких ћелија. Са друге стране, укупан број CD11c+ CD80+ DCs, укључених у производњу проинфламаторних цитокина, као и CD45+ CD11c- Ly6G+ неутрофила, који продукују TNF- α и IL-1 β , био је значајно нижи у ткиву колона GAL-3^{-/-} мишева третираних са DSS. Пасивни трансфер перитонеалних макрофага изолованих из здравих WT животиња значајно је погоршао оштећење колона Gal-3^{-/-} мишева третираних са DSS. Може се закључити да експресија Gal-3 промовише акутни колитис индукован применом DSS и има важну проинфламаторну улогу у индукционој фази колитиса јер поспешује активацију NLRP3 инфлазома и производњу IL-1 β у макрофагима.

У раду под редним бројем 2, категорије M21, испитивано је антитуморско дејство наночестица куркумина синтетисаних методом измене растварача (тетрахидрофуран/вода) након зрачења плавом светлошћу (470 nm, 1 W). Испитивања су се вршила *in vitro* на U251 глиомским, B16 меланомским и H460 ћелијама рака плућа. Показано је да је величина нанокристала куркумина приближно 250 nm, а да фотоексцитација индукује њихову оксидацију и делимичну агрегацију. Иако су ћелијске мембране у одсуству светлости биле скоро непропусне за наночестице куркумина, фотоексцитација је стимулисала пермеабилност мембрана и омогућила њихов улазак у цитоплазму. Док су само зрачење плавим светлом (1-8 мин) и нанокуркумин (1.25-10 μ g/ml) били нетоксични за ћелије тумора, фотоексцитирани нанокуркумин изазвао је значајну цитотоксичност у зависности од његове концентрације и трајања зрачења. Фотоексцитирани нанокуркумин стимулисао је фосфорилацију c-Jun N-терминалне киназе (JNK), деполаризацију митохондрија, активацију каспазе-3 и протеолитичко разлагање PARP, указујући на индукцију апоптозе. Сходно томе, фармаколошка инхибиција JNK и каспаза смањила је цитотоксични ефекат нанокуркумина. С друге стране, третман антиоксидансима није умањио фотоцитотоксичност нанокуркумина, сугеришући да оксидативни стрес није укључен у процес програмиране ћелијске смрти. Показујући способност фотоексцитираног нанокуркумина да независно од оксидативног стреса индукује апоптозу зависну од JNK и каспаза, наши резултати сугеришу да би озрачени нанокуркумин могао бити добар кандидат за третман различитих канцера.

У раду под редним бројем **3**, категорије M21, испитиван је *in vitro* и *in vivo* антитуморски ефекат комбинованог третмана агенса који доводи до пермеабилizације мембране лизозома (LMP, енгл. *lysosomal membrane permeabilization*) N-додецил-имидазола (NDI) и инхибитора гликолизе 2-дезоксид-D-глукозе (2DG). Показано је да LMP индукована NDI и блокада гликолизе изазвана 2DG синергизују у смањењу АТР, оштећењу митохондрија и продукцији реактивних врста кисеоника (РКВ), што на крају доводи до смрти U251 ћелија глиома, али не и примарних астроцита. Смрт U251 ћелија индукована комбинованим третманом делимично је била спречена употребом лизозомалног инхибитора катепсина Е64 и антиоксиданса α -токоферола, указујући на улогу LMP и оксидативног стреса у испитиваној цитотоксичности. Комбиновани третман 2DG и агенсом који индукује LMP хлорокином, као и смањење концентрације глукозе или инхибитори гликолизе јодоацетат и натријум флуорид у комбинацији са NDI, такође су синергизовали у антитуморском деловању, указујући да је антитуморски ефекат комбинованог третмана NDI и 2DG заиста изазван индукцијом LMP и блокирањем гликолизе. Третман NDI и 2DG довео је такође до смањења АТР, деполаризације митохондрија, оксидативног стреса и некрозе В16 ћелија мишијег меланома. Осим тога, комбинована орална примена NDI и 2DG довела је до смањења раста меланома *in vivo* код C57BL/6 мишева, некрозе туморског ткива, без изазивања токсичности у јетри, слезини и бубрезима. На основу добијених резултата, закључили смо да пермеабилizација мембране лизозома индукована NDI изазива иницијално оштећење митохондрија, које се додатно повећава применом 2DG, због недостатка АТР потребног за нормално функционисање митохондрија. Услед тога долази до формирања позитивне повратне спреге између оштећења митохондрија, смањења нивоа АТР и продукције РКВ, што коначно доводи до некрозе туморских ћелија. Дакле, наши резултати указују да би комбиновани третман агенсима који доводе до LMP и инхибиције гликолизе могао бити добра стратегија у терапији канцера.

У раду под редним бројем **4**, категорије M21, испитивана је улога сигналног пута главног интрацелуларног енергетског сензора АМПК (енгл. *AMP-activated protein kinase*) / mTOR (енгл. *mammalian target of rapamycin*) у антитуморском ефекту инхибитора циклооксигеназе (COX) индометацина *in vitro*. Индометацин је инхибирао раст U251 ћелија хуманог глиома јаче од других COX инхибитора (диклофенака, напроксена и кетопрофена). Антитуморско дејство лека корелирало је са повећањем експресије p21 и блокадом ћелијског циклуса у G2/M фази, као и са оксидативним стресом, деполаризацијом митохондрија, активацијом каспаза и индукцијом апоптозе. Индометацин је повећао фосфорилацију АМПК, Raptor и ацетил-CoA карбоксилaze (ACC), а смањивао фосфорилацију mTOR и супстрата mTOR комплекса 1 (mTORC1), p70S6 киназе и PRAS40 (Ser183). Утишавањем експресије гена за АМПК RNK интерференцијом, као третманом са активатором mTORC1 леуцином, спречена је инхибиција mTORC1 и цитотоксично деловање индометацина, док су активатори АМПК метформин и AICAR опонашали ефекте лека. Активација АМПК индукована индометацином била је у корелацији са смањењем интрацелуларног нивоа АТР и повећањем односа АМПК/АТР у ћелији, а није зависила од инхибиције циклооксигеназа или повећања интрацелуларног калцијума. Токсичност индометацина према примарним ћелијама глиома изолованим из пацијената је такође корелирала са активацијом АМПК/Raptor/ACC и супресијом mTORC1/S6K. Показујући кључну улогу АМПК/mTORC1 сигналног пута у антиглиомском деловању индометацина, наши резултати подржавају даља испитивања овог лека за потенцијалну терапију глиома.

У раду под редним бројем **5**, категорије M22, извршена је синтеза и карактеризација новосинтетисаног кумаринског деривата (3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)хроман-2,4-дион) и одговарајућег паладијумског комплекса (Pd (II)), применом инфрацрвене и NMR спектроскопије. Структура лиганда добијена монокристалном анализом X-зрацима је показала да је изграђен из два кристалографски различита псеудоцентросиметрична молекула (3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)хроман-2,4-диона), док је планарна структура паладијумског комплекса добијена на основу DFT калкулација. Испитивањем антитуморског деловања показано је да је Pd (II) комплекс смањивао вијабилност ћелија хуманог глиома U251 и В16 мишијег меланома на дозно и временски зависан начин, док је сам лиганд испољио незнатну цитотоксичност. Цитотоксични ефекат комплекса је подразумевао индукцију апоптозе асоциране са оксидативним стресом, митохондријалном деполаризацијом и активацијом каспаза. Стога, добијени резултати

указују да је новосинтетисани Pd комплекс добар потенцијални кандидат за примену у антитуморској терапији.

У ревијском раду под редним бројем 6, категорије M22, приказан је критички преглед литературе која се односи на антитуморско деловање комбиноване терапије лизозомалним дестабилизаторима и инхибиторима енергетске синтезе. Да би одржале свој пролиферативни капацитет туморске ћелије повећавају активност метаболичких путева за синтезу енергије. Са друге стране, да би процесом аутофагије обезбедиле стварање супстрата за енергетски метаболизам у условима недостатка нутријената, али и да би повећале свој метастатски капацитет, туморске ћелије повећавају број и запремину лизозома. Међутим, велики и нестабилни лизозоми и појачан енергетски метаболизам могу послужити и као мете за антитуморску терапију. Истовремена индукција енергетског стреса (ограничавањем калоријског уноса, инхибицијом гликолизе, оксидативне фосфорилације, Кребсовог циклуса или метаболизма аминокиселина и масних киселина) и лизозомалног стреса (лизозомотропним детерцентима, инхибиторима вакуоларне АТР-азе или катјонским амфифилним лековима) представља ефикасну стратегију у борби против рака, приказану у бројним студијама. Међутим, механизми истовременог појачавања лизозомалног/енергетског стреса су недовољно испитани. Ова студија даје преглед досадашњих достигнућа у овој области, дискутује механизме деловања и предлаже потенцијалне кандидате за антиканцерску терапију засновану на истовременој дестабилизацији лизозома и инхибицији енергетског метаболизма.

У раду под редним бројем 7, категорије M22, испитиван је ефекат инхибитора аутофагије 3-метиладенина (ЗМА) на смрт туморских ћелија изазвану истовременом инхибицијом гликолизе и оксидативне фосфорилације, применом 2DG и ротенона. Комбиновани третман 2DG и ротенона је смањио ниво АТР, довео до повећања продукције супероксидних анјона у митохондријама, оштећења митохондрија и некрозе U251 и B16 туморских ћелија, али не и примарних мезенхимских ћелија. Комбиновани третман 2DG и ротенона није повећао експресију Beclin-1 и није индуковао аутофагни флуks у туморским ћелијама, упркос активацији AMPK и инхибицији mTORC1. За разлику од других инхибитора аутофагије, који нису имали никакав ефекат, ЗМА је смањио оштећење митохондрија, оксидативни стрес, АТР деплецију и ћелијску смрт индуковану комбинованим третманом. Генетска инхибиција аутофагије није смањила цитотоксичност комбинације 2DG и ротенона, а такође није утицала ни на протективно деловање ЗМА. ЗМА је повећао активацију AMPK и mTORC1 у ћелијама третираним комбинованим третманом, али ни инхибиција AMPK, ни mTORC1 нису умањиле његов цитопротективни ефекат. Коначно, ЗМА је смањио активацију JNK, а фармаколошка и генетска супресија JNK су попут ЗМА спречиле пропадање митохондрија и смрт туморских ћелија. У овој студији је показано да ЗМА независно од процеса аутофагије повећава преживљавање туморских ћелија тако што инхибира JNK, смањује оксидативни стрес, спречава оштећење митохондрија и повећава ниво АТР у ћелији.

У раду под редним бројем 8, категорије M23, испитиван је антитуморски ефекат етанолског екстракта биљке *Marrubium vulgare* (МВЕ) на ћелијама меланома B16 и глиома U251 *in vitro*. МВЕ је припремљен методом перколације и окарактерисан помоћу UHPLC-LTQ Orbitrap MS. Показано је да МВЕ на дозно зависан начин смањује вијабилност ћелија меланома и глиома, али не и мононуклеарних ћелија периферне крви. Такође, МВЕ је довео до заустављања ћелијског циклуса у S+G2/M фази, што је било повезано са активацијом MAP киназе p38 и повећаном експресијом антипролиферативних гена p53, p21 и p27. МВЕ је изазвао оксидативни стрес, а антиоксиданси су супримирали његово антитуморско деловање. МВЕ је такође индуковао деполаризацију митохондрија, активацију каспаза-9 и -3, протеолитичко разлагање PARP, екстернализацију фосфатидилсерина и фрагментацију DNK. Митохондријални апоптотски пут активиран деловањем МВЕ корелирао је са повећаном експресијом проапоптотских гена Pten, Bak1, Araf1 и Puma, и смањеном експресијом антиапоптотских гена survivin и Xiap. Поред тога, МВЕ је стимулисао експресију гена који регулишу процес аутофагије Atg5, Atg7, Atg12, Beclin-1, Gabarab и Sqstm1, као и конверзију LC3-I у LC3-II, док су инхибитори аутофагије појачали његову цитотоксичност. Најзаступљеније фенолне компоненте МВЕ (ферулична, p-хидроксибензоева, кафеинска и хлорогена киселина) нису значајно утицале на вијабилност ћелија тумора, сугеришући да су неке друге компоненте екстракта или њихово синергистичко деловање

медијатори цитотоксичности. Резултати овог рада су показали да МВЕ, сам или у комбинацији са инхибиторима аутофагије, може бити добар кандидат за терапију ћелија меланома и глиома.

У раду под редним бројем 9, категорије M53, испитиван је утицај антиинфламаторног лека индометацина, на U251 ћелије хуманог глиома. Резултати су показали да је индометацин индуковао деплецију АТР, активацију АМПК и супресију mTORC1, као и да није индуковао аутофагију у ћелијама хуманог глиома. Наиме, индометацин није повећао унутарћелијско закишељавање, експресију Beclin-1, нити аутофагни флуks, односно конверзију LC3 протеина у присуству лизозомалних инхибитора. У складу са овим, генетска и фармаколошке инхибиције аутофагије нису утицале на цитотоксичност индометацина. Дакле, антитуморско деловање индометацина је независно од аутофагије.

ЦИТИРАНОСТ

Утицајност научно-истраживачког рада др Милице Косић, огледа се у броју цитата у радовима других истраживача који према индексној бази SCOPUS без аутоцитата износи 97 и Хиршовом индексу који има вредност 6. Коаутор је 9 радова објављених у међународним часописима.

ЕЛЕМЕНТИ ЗА КВАЛИТАТИВНУ ОЦЕНУ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА

Др Милица Косић је 16. јануара 2015. године одржала предавање под називом „Ethanol extract *Marrubium vulgare* induces apoptosis in the human glioma U251 and mouse melanoma B16 cell lines“ на Првом београдском међународном студентском конгресу молекуларних природних наука одржаном у Београду, Србија (*BIMLS – 1st Belgrade International Molecular Life Science Conference for Students*). Такође, резултате је презентovala учешћем на међународним и домаћим скуповима чији су организатори *European Federation of Immunological Societies, Federation of European Neuroscience Societies, Mitochondrial Physiology Society (COST MitoEAGLE), Society for Free Radical Research Europe*, Српско друштво за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију и Друштво имунолога Србије.

Кандидаткиња је активни члан Српског друштва за молекуларну биологију (*MolBioS*), Друштва за неуронауке Србије (*DNS*), Федерације европских друштава за неуронауке (*Federation of European Neuroscience Societies, FENS*), Српског друштва за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију (*SDMSRF*) и Европског друштва за истраживање слободних радикала (*Society for Free Radical Research Europe, SFRR-E*).

Кандидаткиња је свој научни допринос дала и рецензирајући научне радове других аутора. Урадила је 3 рецензије по позиву за часописе *Pharmaceutical biology* и *Archives of Biological Sciences*.

Др Милица Косић се у свом научно-истраживачком раду бавила откривањем нових праваца у развићу антитуморске терапије, што се може јасно видети на основу објављених радова у којима је испитивала антитуморско деловање различитих експерименталних хемотерапеутика као што су: инхибитори енергетског метаболизма, дестабилизатори лизозома, наночестице, новосинтетисана хемијска једињења, супстанце изоловане из биљака, али и лекови који се користе у терапији нетуморских болести. Важно је истаћи да комбиновани третман тумора инхибицијом гликолизе и дестабилизацијом лизозома, којим се између осталог бавила у својој докторској дисертацији, представља један потуно нови, оригинални приступ у терапији тумора.

У протеклом периоду др Милица Косић је дала допринос научно-истраживачком раду кроз ангажовање на пројекту финансираном од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Улога аутофагије у регулацији смрти туморских ћелија“ (евиденциони број ОИ173053), чији је руководилац научни саветник др Љубица Хархаји Трајковић, и пројекту Фонда за науку Републике Србије у оквиру специјалног програма истраживања COVID-19 под називом „*Targeting Autophagy to Combat SARS-CoV-2-induced Immune Dysregulation*“ (пројекат TACTICIAN, евиденциони број 7552006), чији је руководилац проф. др Владимир Трајковић.

У септембру 2020. године похађала је Основни курс за писање предлога пројекта за позив ИДЕЈЕ, Фонда за науку Републике Србије, организован од стране EUTA (*European Training Academy*).

Др Милица Косић је учествовала у међународној сарадњи са др Матеј Мисусик и др Zdeno Spitalsky са *Polymer Institute Slovak Academy of Sciences* у Братислави, Словачка, из које је произашао рад објављен под редним бројем 2. Такође, кандидаткиња је сарађивала са др Raymond Firestone, са *Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals*, из Конектиката у САД, што је резултовало објављивањем рада под редним бројем 3.

Многа истраживања у којима је кандидаткиња учествовала проистекла су из интердисциплинарних домаћих и међународних сарадњи, што подразумева укљученост бројних институција и пројеката, а тиме и већи број аутора на радовима. Од укупно 8 оригиналних научних радова објављених у међународним часописима из категорије М20, и 1 научног рада из категорије М50, који се вреднују за избор у звање научни сарадник, кандидаткиња је први (ко)аутор на 2 рада. На 1 раду има 5 коаутора (М22), на 1 раду има 6 коаутора (М53), на 1 раду има 8 коаутора (М23), на 1 раду има 9 коаутора (М22), на 1 раду има 11 коаутора (М22), на 2 рада има 12 коаутора (М21), на 2 рада има 13 коаутора (М21). Укупан број објављених радова је **9** са укупним бројем поена – **62.9**, и укупним бројем нормираних поена **40.22**. Укупан **IF** за публиковане радове је **29.514**.

ТАБЕЛА СА РЕЗУЛТАТИМА НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА

Досадашњи научно-истраживачки рад и истраживачка компетентност др Милице Косић се могу сумирати у следећем сажетку категоризације научних радова до избора у звање **Научни сарадник**:

Ознака групе резултата	Врста резултата (М)	Број резултата	Вредност резултата	Нормирана вредност резултата
М20	М21 (8)	4	32	15.27
	М22 (5)	3	15	9.92
	М23 (3)	1	3	2.5
М30	М32 (1.5)	1	1.5	1.5
	М34 (0.5)	8	4	4
М50	М53 (1)	1	1	0.63
М60	М64 (0.2)	2	0.4	0.4
М70	М70 (6)	1	6	6
Укупно		21	62.9	40.22

ДЕЛАТНОСТ НА ОБРАЗОВАЊУ И ФОРМИРАЊУ НАУЧНИХ КАДРОВА

Поред научно-истраживачког рада др Милица Косић је активна и у педагошком раду. Кандидаткиња је, до сада била укључена у израду мастер радова студената Биолошког факултета Универзитета у Београду, Маријане Кајзербергер и Оливере Нешић.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

На основу приложене документације везане за научни рад и пратеће активности може се закључити да је др Милица Косић способна да самостално и критички приступи истраживању и решавању научних проблема у областима молекуларне биологије и фармакологије тумора. Кандидаткиња у потпуности влада методологијом истраживања и савременим истраживачким техникама, чиме учествује у решавању проблема савремене науке. Треба истаћи и њен смисао за тимски рад, као и изузетну информисаност о најновијим научним достигнућима у областима којима се бави, као и активно учествовање у организовању експерименталног рада у лабораторији и преношење сопствених знања на млађе колеге. Својим научно-истраживачким радом и резултатима она доприноси фундаменталним сазнањима у наведеним областима који могу имати и одређен апликативни, клинички значај.

Анализом квалитета објављених радова и способности кандидаткиње у руковођењу научно-истраживачким задацима, сматрамо да Милица Косић, доктор биолошких наука, дипломирани молекуларни биолог и физиолог, испуњава све услове предвиђене Законом о научно-истраживачкој делатности и правилником о поступку и начину вредновања и квантитативног исказивања научно-истраживачких резултата, за избор у звање **НАУЧНИ САРАДНИК** за област **МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**, дисциплина Молекуларна медицина, и предлажемо Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да је у ово звање изабере.

Председник комисије:

Проф. др Вера Правица,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Чланови комисије:

ВНС др Верица Пауновић,
Медицински факултет Универзитета у Београду

НС др Биљана Ристић,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Н. сав. др Љубица Хархаји Трајковић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду

ВНС др Љубица Вучићевић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду