

## НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Научно веће Медицинског факултета у Београду на седници одржаној 18.5.2023. године одредило је Комисију за утврђивање испуњености услова за избор у научно звање, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Трајковић, Медицински факултет Универзитета у Београду
2. НС др Милица Косић, Медицински факултет Универзитета у Београду
3. НС др Михајло Бошњак, Медицински факултет Универзитета у Београду
4. ВНС др Љубица Вучићевић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”
5. НС др Маја Мисиркић Марјановић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”

Комисија је разматрала пријаву кандидата др **Милоша Мандића**, др медицинских наука, за избор у звање **НАУЧНИ САРАДНИК** за област **МЕДИЦИНСКИХ НАУКА** и подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Милош (Зорица) Мандић рођен је 12.3.1990. у Панчеву. Биолошки факултет Универзитета у Београду на смеру Молекуларна биологија и физиологија је завршио 30.9.2013. године са просечном оценом 9,58, а мастер студије 18.6.2014. године на смеру Хумана молекуларна биологија са просечном оценом 10,00. Школске 2014/15. године је уписао докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, студијски програм молекуларна медицина. Од маја 2015. године до 2019. године је био ангажован на пројекту ИИИ41025 „Модулација сигналних путева који контролишу интрацелуларни енергетски баланс у терапији тумора и неуроимуно-ендокриних поремећаја“, којим је руководио проф. др Владимир Трајковић на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду. Од 2020. године је ангажован на пројекту МНТРИ и Медицинског факултета (евиденциони број 200110). Од јануара 2021. године до децембра 2022. године је био учесник на COVID-19 пројекту Фонда за науку „Улога аутофагије у имунској дисрегулацији проузрокованој SARS-CoV-2 инфекцијом“ (TASTICIAN, евиденциони број 7552006) којим је руководио проф. др Владимир Трајковић. Кандидат је похађао следећа усавршавања:

1. *IUBMB Advanced School “Nutrition, Metabolism and Aging”* у октобру 2018. године у Петници.
2. једномесечни научно-истраживачки боравак на Институту за ћелијску и молекуларну биологију (*Institute for Cell and Molecular Biosciences*) Универзитета у Њукаслу у Великој Британији у оквиру *COST* акције „*TRANSAUTOPHAGY*” у марту 2020. године

Докторску дисертацију под називом „Интеракција митогеном активираних протеин киназа и аутофагије у диференцијацији ХЛ-60 леукемијских ћелија у макрофаге форбол-12-миристан-13-ацетатом“ одбранио је 1.3.2023. године чиме је стекао титулу доктора медицинских наука. Ментори докторске дисертације били су редовни професор др Владимир Трајковић и научни сарадник др Маја Мисиркић Марјановић. Просечна оцена током докторских студија била је 9,80.

Од маја 2015. до марта 2017. је био ангажован на пројекту Медицинског факултета као стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Од 1. марта 2017. ради као истраживач приправник на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду. Звање истраживач приправник у области Молекуларне медицине је стекао 2017. године, док је звање истраживач сарадник у области Молекуларне медицине стекао 14. септембра 2020. године одлуком 734/1 Научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду.

## БИБЛИОГРАФИЈА

### М21 Рад у врхунском међународном часопису (М=8) 32 поена/15.97 нормираних поена

1. Paunovic V, Peric S, Vukovic I, Stamenkovic M, Milosevic E, Stevanovic D, **Mandic M**, Basta I, Berisavac I, Arsenijevic M, Bozovic I, Nikolic M, Stevic Z, Trajkovic V. Downregulation of LKB1/AMPK Signaling in Blood Mononuclear Cells Is Associated with the Severity of Guillain-Barre Syndrome. *Cells*. 2022;11(18):2897. 3,33 нормирана поена  
JCR impact factor: **7.666**  
*Cell Biology* (51/195)  
Број хетероцитата: 0
2. **Mandic M**, Misirkic Marjanovic M, Vucicevic L, Jovanovic M, Bosnjak M, Perovic V, Ristic B, Ciric D, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. MAP kinase-dependent autophagy controls phorbol myristate acetate-induced macrophage differentiation of HL-60 leukemia cells. *Life Sci*. 2022; 297:120481. 5 нормираних поена  
JCR impact factor: **6.780**  
*Medicine, Research & Experimental* (33/140)  
Број хетероцитата: 6
3. 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; 83:84-96. 4 нормирана поена  
JCR impact factor: **3.905**  
*International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (80/289)  
Број хетероцитата: 9
4. 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; 291(44):22936-22948. 3.64 нормирана поена  
JCR impact factor: **4.258**  
*Journal of Biological Chemistry* (71/289)  
Број хетероцитата: 7

### М22 Рад у истакнутом међународном часопису (М=5) 5 поена/ 3.12 нормирана поена

1. Jovanovic-Tucovic M, Harhaji-Trajkovic L, Dulovic M, Tovilovic-Kovacevic G, Zogovic N, Jeremic M, **Mandic M**, Kostic V, Trajkovic V, Markovic I. AMP-activated protein kinase inhibits MPP+-induced oxidative stress and apoptotic death of SH-SY5Y cells through sequential stimulation of Akt and autophagy. *Eur J Pharmacol*. 2019; 863:172677. 3.125 нормираних поена  
JCR impact factor: **3.170**  
*European Journal of Pharmacology* (91/267)  
Број хетероцитата: 12

### М33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини (М=1) 1 поен

1. **Mandic M**, Jovanovic M, Markovic Z, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. Graphene quantum dots fail to protect SH-SY5Y cells against neurotoxin induced cell death. Serbia – Italia NANO FOR HEALTH, 21st September 2016, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 145-152

### М34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (М=0.5) 5.5 поена

1. Kosic M, Paunovic V, Ristic B, Mircic A, Bosnjak M, Stevanovic D, **Mandic M**, Stamenkovic M, Janjetovic K, Vucicevic Lj, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. Synergistic anticancer effect

of glycolysis inhibition and oxidative phosphorylation suppression. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18th June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.203

2. Stevanovic D, Vucicevic Lj, Misirkic Marjanovic M, Paunovic V, Kosic M, **Mandic M**, Ristic B, Bosnjak M, Janjetovic K, Zogovic N, Tovilovic Kovacevic G, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. The opposite effects of trehalose on 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenylpyridinium induced oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18th June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.94
3. Paunovic V, Kosic M, Ristic B, Bosnjak M, Stevanovic D, Misirkic Marjanovic M, **Mandic M**, Mircic A, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. 3-methyladenine protects melanoma cells against energy stress-induced necrosis by autophagy-independent decrease in oxidative stress and partial involvement of JNK. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18th June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.221
4. Harhaji-Trajkovic Lj, Kosic M, Paunovic V, Ristic B, Bosnjak M, Zogovic N, **Mandic M**, Tovilovic G, Janjetovic K and Trajkovic V. Dual targeting of energy metabolism and lysosomes as an anticancer strategy; It is not all about autophagy. 5th congress of the serbian association for cancer research with international participation, 3rd December, 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.8
5. **Mandić M**, Misirkić-Marjanović M, Vučićević Lj, Jovanović M, Bošnjak M, Perović V, Harhaji-Trajković Lj, and Trajković V. MAP kinase-dependent autophagy is involved in phorbol myristate acetate differentiation of leukemia cells into macrophage-like cells. Immunology at the confluence of multidisciplinary approaches, 6-8 December 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 125
6. 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, Bubmasirevic V, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. Dual role of mitochondrial damage in anticancer and antipsychotic treatment. 14<sup>th</sup> Conference on Mitochondrial Physiology, Mitochondrial function: changes during life cycle and in noncommunicable diseases, 13-16 October 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 29
7. Paunovic V, Kosic M, Arsikin-Csordas K, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, Bosnjak M, Zogovic N, **Mandic M**, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic antiglioma action of lysosomal membrane permeabilization and glycolysis inhibition, FENS, Regional Meeting, Serbian Neuroscience Society, 10-13 July 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 213
8. **Mandić M**, Misirkić-Marjanović M, Vučićević Lj, Jovanović M, Bošnjak M, Perović V, Harhaji-Trajković Lj, and Trajković V. MAP kinase-dependent autophagy is involved in phorbol myristate acetate differentiation of HL-60 leukemia cells. 3<sup>th</sup> Nordic autophagy society conference (NAS), 22-24 May 2019, Utrecht, Netherlands, Abstract book p. 33
9. Ristic A, **Mandic M**, Tosic J, Milenkovic M, Djukic T, Bascarevic V, Vojvodic N, Raicevic S, Sokic D, Trajkovic V. Transcriptional Downregulation of Autophagy in Temporal Lobe Epilepsy due to Hippocampal Sclerosis, 13th European Congress on Epileptology 26- 30 August 2018, Vienna, Austria, Abstract book. p.S150
10. **Mandić M**, Vučićević Lj, Misirkić-Marjanović M, Jovanović M, Harhaji-Trajković Lj, Trajković V. PMA induces senescence of HL-60 leukemic cells. IUBMB Advanced School “Nutrition, Metabolism and Aging”, 15-19 October 2018, Petnica, Serbia, Abstract book p. 38
11. **Mandic M**, Vucicevic Lj, Misirkic-Marjanovic M, Jovanovic M, Bosnjak M, Perovic V, Latinovic N, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. JNK and ERK dependent autophagy induction during phorbol myristate acetate differentiation of HL-60 leukemia cells. First Congress of

#### **M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M=0.2) 0.6 поена**

1. Пауновић В, Вучићевић Љ, Мисиркић М, Ристић Б, Бошњак М, **Мандић М**, Стевановић Д, Боначи-Николић Б, Лалошевић Ј, Николић М, Хархаји-Трајковић Љ, Трајковић В. Маркери аутофагије у серуму пацијената са COVID-19. Други конгрес клиничких биохемичара и специјалиста лабораторијске медицине Србије са међународним учешћем. 30. новембар – 2. децембар 2022., Београд, Србија, књига сажетака, стр. 17
2. Милошевић Е, Пауновић В, Перић С, Вуковић И, Стаменковић М, Стевановић Д, **Мандић М**, Баства И, Берисавац И, Арсенијевић М, Божовић И, Стевић З, Трајковић В. Инхибиција сигналног пута АМР -активирани протеин киназе леукоцита повезана је са тежином Гијен-Бареовог синдрома независно од аутофагије. Светски дан имунологије 2022, 28. април 2022., Београд, Србија, књига сажетака, стр. 16
3. **Мандић М**, Мисиркић М, Вучићевић Љ, Јовановић М, Перовић В, Хархаји-Трајковић Љ, Трајковић В. Улога аутофагије зависне од МАП киназа у диференцијацији НЛ-60 леукемијских ћелија у макрофаге. Дани имунологије 2018, 26. април 2018., Крагујевац, Србија, књига сажетака, стр. 15.

#### **M70 Одбрањена докторска дисертација (M=6) 6 поена**

1. **Мандић Милош**. Интеракција митогеном активираних протеин киназа и аутофагије у диференцијацији ХЛ-60 леукемијских ћелија у макрофаге форбол-12-миристан-13-ацетатом. Медицински факултет, Универзитет у Београду. 1.3.2023.

#### **АНАЛИЗА РАДОВА**

Научно-истраживачка делатност др Милоша Мандића у претходном периоду одвијала се у области ћелијске биологије и биологије тумора и везана је за *in vitro* изучавања нових приступа у терапији тумора. У објављеним радовима кандидат је испитивао молекуларне механизме аутофагије у диференцијационој терапији акутне мијелоидне леукемије, механизме антитуморског деловања различитих експерименталних супстанци, са посебним освртом на значај процеса апоптозе и некрозе у њиховом цитотоксичном ефекту. Поред тога, део истраживања кандидата из области имунологије и неуробиологије се односио на испитивање патогенезе аутоимунских неуролошких болести као и на испитивање механизма неуродегенерације у *in vitro* условима.

У раду под редним бројем 1, категорије M21, испитивана је активност АМПК (енгл. *AMP-activated protein kinase*)/mTOR (енгл. *mechanistic target of rapamycin*) киназа и аутофагије имуноблот методом у мононуклеарним ћелијама периферне крви (ПБМЦ) 20 здравих особа (контроле) и 23 пацијената са акутном демиелинизујућим подтипом Гијен-Бареовог синдрома (ГБС), имунолошки посредованом периферном полинеуропатијом. Активација LKB1 (енгл. *liver kinase B1*)/АМПК/РАПТОР сигналног пута била је значајно смањена код ГБС у поређењу са здравим особама. С друге стране, фосфорилација mTORC1 активатора АКТ и mTORC1 супстрата 4ЕВР1, (енгл. *eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1*) као и нивои маркера аутофагије LC3-II, беклин-1, АТG5, p62 и NBR-1 (енгл. *neighbor of BRCA1 gene 1 protein*) нису били измењени у ПБМЦ оболелих. Смањења активност LKB1/АМПК сигналног пута је у корелацији са укупним инвалидитетом као и са лошим исходом ГБС, док активација АКТ/mTOR/4ЕВР1 сигналног пута као и нивои маркера аутофагије нису у корелацији са укупним инвалидитетом и са лошим исходом ГБС. Ретроспективна студија у кохорти дијабетичара са ГБС показала је да је лечење АМПК активатором метформином повезано са блажим ГБС у поређењу са терапијом инсулином/сулфонилуреом. Ови подаци указују на то да поремећај LKB1/АМПК сигналног пута може допринети развоју и/или прогресији ГБС, што представља потенцијалну терапијску мету у овој аутоимунској болести.

У раду под редним бројем 2, категорије M21, испитивани су механизми и улога аутофагије у диференцијацији HL-60 ћелија акутне мијелоидне леукемије (AML) у макрофаге форбол-12-миристар-13-ацетатом (PMA), активатором протеин киназе C (PKC). PMA је индуковала диференцијацију HL-60 ћелија у макрофаге, што је показано повећаном експресијом макрофагних маркера CD11b, CD13, CD14, CD45, *EGR1* (енгл. *early growth response protein 1*), *CSF1R* (енгл. *colony stimulating factor 1 receptor*) и *IL-8*. Присуство аутофагије у диференцијацији HL-60 ћелија показано је детекцијом закишељавања цитоплазме, тачкастом дистрибуцијом LC3 и повећањем аутофагног флукса. Аутофагија је активирана уласком активатора аутофагије FOXO1/3 (енгл. *forkhead box protein O*) и TFEB (енгл. *transcription factor EB*) у једро HL-60 ћелија и повећањем експресије аутофагних гена. Активација аутофагије је независна од AMPK и mTORC1. Међутим, PMA је активацијом PKC довела до стимулације ERK (енгл. *extracellular signal-regulated-kinase*) и JNK (енгл. *c-Jun N-terminal kinase*). Фармаколошка и генска инхибиција ERK или JNK је смањила конверзију LC3, експресију ATG гена, премештање FOXO1/3 и TFEB у једро, дисоцијацију беклина-1 из комплекса са BCL-2 (енгл. *b-cell lymphoma 2*) и експресију макрофагних маркера CD11b, CD45, EGR1, CSF1R и IL-8. Фармаколошка или генска инхибиција аутофагије је такође спречила диференцијацију HL-60 ћелија у макрофаге. Ови резултати показују да ERK и JNK учествују у диференцијацији HL-60 ћелија у макрофаге под дејством PMA, активацијом аутофагије, што представља потенцијалну мету за побољшање диференцијационе терапије AML.

У раду под редним бројем 3, категорије M21, испитивана је улога сигналног пута главног унутарћелијског енергетског сензора AMPK/mTOR 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 заустављањем ћелијског циклуса у G2M фази, као и са оксидативним стресом, деполаризацијом митохондрија, активацијом каспаза и индукцијом апоптозе. Индометацин је повећао фосфорилацију AMPK, Raptor-a и acetyl-CoA карбоксилазе (ACC), и смањио фосфорилацију mTOR и супстрата mTOR комплекса 1 (mTORC1), p70S6 киназе и PRAS40 (Ser183). Утишавање експресије гена за AMPK помоћу RNK интерференције, као и третман активатором mTORC1 леуцином спречили су инхибицију mTORC1 и цитотоксично деловање индометацина, док су активатори AMPK метформин и AICAR опонашали ефекте лека. Активација AMPK идукована индометацином била је у корелацији са смањењем унутарћелијског нивоа АТФ и повећањем односа AMP/ATP у ћелији, али није зависила од инхибиције циклооксигеназа или повећања унутарћелијског калцијума. Токсични ефекат индометацина у U251 ћелијама повезан је са активацијом AMPK/Raptor/ACC и супресијом mTORC1/S6K сигналног пута. Ови резултати потврђују улогу AMPK/mTORC1 сигналног пута у антитуморском деловању индометацина *in vitro* и подржавају даља истраживања њихове улоге у терапији тумора.

У раду под редним бројем 4, категорије M21, испитиван је *in vitro* и *in vivo* антитуморски ефекат комбинованог третмана агенсом који доводи до пермеабилитације мембране лизозома (LMP, енгл. *lysosomal membrane permeabilization*) N-додецил-имидазолом (NDI) и инхибитором гликолизе 2-дезоксид-Д-глукозом (2-DG). Показано је да NDI, који врши пермеабилитацију мембрана лизозома и 2-DG, која доводи до блокаде гликолизе, у комбинованом третману синергишују, доводећи до наглог смањења АТФ, оштећења митохондрија и продукције реактивних врста кисеоника (РКВ) и на крају до смрти U251 ћелија глиома, али не и примарних астроцита. Умирање U251 ћелија идуковано комбинованим третманом делимично је било спречено употребом лизозомалног инхибитора катепсина Е64 и антиоксиданса  $\alpha$ -токоферола, указујући на улогу LMP и оксидативног стреса у испитиваној цитотоксичности. Комбиновани третман 2-DG-ом и агенсом који индукује LMP хлорокином, као и смањење концентрације глукозе односно инхибиција гликолизе помоћу инхибитора јодоацетата и натријум флуорида у комбинацији са NDI, такође су показали синергистичко антитуморско дејство, што потврђује да је синергистички антитуморски ефекат комбинованог NDI/2-DG третмана заиста изазван индукцијом LMP и блокирањем гликолизе. Третман са NDI и 2-DG довео је до смањења АТФ, деполаризације митохондрија, оксидативног стреса и некрозе В16 ћелија мишијег меланома. Осим тога, комбинована орална примена NDI и 2-DG 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, сматра се да пермеабилizација мембране лизозома индукована применом NDI изазва иницијално оштећење митохондрија, које се додатно повећава применом 2-DG, због недостатка АТФ потребног за нормално функционисање митохондрија. Услед тога долази до формирања позитивне повратне спреге између оштећења митохондрија, смањења нивоа АТФ и продукције РКВ, која је на крају узроковала некрозу В16 и U251 туморских ћелија. Дакле, ови резултати указују да би комбиновани третман агенсима који доводе до LMP и инхибиције гликолизе могао бити добра стратегија у терапији тумора.

У раду под редним бројем 1, категорије M22, испитивана је веза између АМПК, Акт киназе, оксидативног стреса и аутофагије у цитотоксичном дејству 1-метил-4-фенил-2,3-дихидропиридина (MPP+) на ћелијама хуманог неуробластома SH-SY5Y. MPP+ је индуковао оксидативни стрес, деполаризацију унутрашње мембране митохондрија и апоптозу које су биле праћене активацијом АМПК и Акт киназе. Антиоксиданси N-ацетил цистеин и бутилирани хидроксианизол смањили су цитотоксично дејство MPP+, као и активацију АМПК и Акт. Генска и фармаколошка инхибиција АМПК повећала је продукцију слободних кисеоничких радикала и смањила активацију Акт, док је фармаколошка активација АМПК показала протективно дејство на ћелије неуробластома. Са друге стране, генска и фармаколошка инхибиција Акт стимулисала је неуротоксично дејство MPP+ повећањем оксидативног стреса, али без ефекта на активацију АМПК. Такође је показано да MPP+ индукује аутофагију зависну од mTORC1, која је делимично била инхибирана смањењем броја лизозома, што је показано смањеним нивоом лизозомалног протеина LAMP1 (енгл. *lysosomal-associated membrane protein 1*) и слабијом ацидификацијом цитоплазме. Фармаколошка инхибиција аутофагије је повећала цитотоксично дејство MPP+, што указује на цитопротективно дејство процеса аутофагије. Антиоксиданси и генска инактивација АМПК спречили су индукцију аутофагије, док је генска инактивација Акт индуковала аутофагију. Ови резултати указују да оксидативни стрес индукован дејством MPP+ стимулише АМПК, која остварује протективно дејство на ћелије неуробластома раном активацијом Акт сигналног пута и касном индукцијом mTORC1-зависне цитопротективне аутофагије. Модулација активности АМПК/Акт сигналног пута и аутофагије, показана у овом раду, могла би да има потенцијални неуропротективни ефекат у Паркинсоновој болести.

## ЦИТИРАНОСТ

Утицајност научно-истраживачког рада др Милоша Мандића огледа се у броју цитата у радовима других истраживача који према индексној бази SCOPUS без аутоцитата износи 42 и Хиршовом индексу који има вредност 4. Коаутор је 5 радова објављених у међународним часописима.

## ЕЛЕМЕНТИ ЗА КВАЛИТАТИВНУ ОЦЕНУ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА

Др Милош Мандић је добитник награде за најбољу научну публикацију младог истраживача из области физиологије и/или биофизике за школску 2021/2022. годину фондације „АКАДЕМИК РАДОСЛАВ К. АНЂУС“. Награђен је стипендијом за учешће на *IUBMB Advanced School "Nutrition, Metabolism and Aging"* 2018. године у Петници, као и грантом за учешће на *3th Nordic autophagy society conference* 2019. године у Утрехту у Холандији. Добитник је стипендије за једномесечно усавршавање на Институту за ћелијску и молекуларну биологију (*Institute for Cell and Molecular Biosciences*) Универзитета у Њукаслу у Великој Британији у оквиру COST акције „*TRANSAUTOPHAGY*“.

Кандидат је члан Српског друштва за молекуларну биологију које припада *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, Друштва Имунолога Србије које је део *European Federation of Immunological Societies*, Друштва за неуронауке Србије које припада *Federation of European Neuroscience Societies* и Нордијског друштва за аутофагију. Резултате свог научно-истраживачког рада је презентовао на међународним и домаћим скуповима чији су организатори Српско друштво за молекуларну биологију, Друштво Имунолога Србије и Нордијско друштво за аутофагију.

Др Милош Мандић се у свом научно-истраживачком бавио молекуларним механизмима аутофагије зависне од АМПК у диференцијационој терапији акутне мијелоидне леукемије са РМА, потом испитивањем различитих експерименталних хемотерапеутика на туморским ћелијама као

што су инхибитори енергетског метаболизма, дестабилизатори лизозома и лекови који се користе у терапији нетуморских болести. Поред тога, учествовао је у испитивању AMPK и Akt/mTORC1 сигналних путева у аутоимунским и неуродегенеративним обољењима.

Др Милош Мандић је дао допринос научно-истраживачком раду кроз ангажовање на пројекту ИИИ41025 „Модулација сигналних путева који контролишу интрацелуларни енергетски баланс у терапији тумора и неуроимуно-ендокриних поремећаја“, којим је руководио проф. др Владимир Трајковић. Од јануара 2021. године до децембра 2022. године је био учесник на COVID-19 пројекту Фонда за науку „Улога аутофагије у имунској дисрегулацији проузрокованој SARS-CoV-2 инфекцијом“ (TACTICIAN, евиденциони број 7552006) којим је руководио проф. др Владимир Трајковић. Од 2020. године је ангажован на пројекту МНТРИ и Медицинског факултета (евиденциони број 200110).

Кандидат је учествовао у међународној сарадњи са др *Viktor Korolchuk* на Институту за ћелијску и молекуларну биологију (*Institute for Cell and Molecular Biosciences*) Универзитета у Њукаслу у Великој Британији у оквиру COST акције „*TRANSAUTOPHAGY*” марта 2020. године. Кандидат је сарађивао и са др *Raymond Firestone*, са *Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals*, из Конектиката у САД, што је резултовало објављивањем рада под редним бројем 4.

Свој научни допринос је дао и рецензирајући научне радове других аутора. Урадио је 1 рецензију по позиву за часопис *Pharmaceutical biology* (M22, IF=3.889) и 1 рецензију за часопис *Archives of Biological Sciences* (M23, IF= 0.856).

Истраживања у којима је кандидат учествовао проистекла су из домаћих и међународних сарадњи, што подразумева укљученост бројних институција и пројеката, а тиме и већи број аутора на радовима. Од укупно 5 научних радова објављених у међународним часописима из категорије M20 који се вреднују за избор у звање научни сарадник, кандидат је први аутор на 1 раду. На 1 раду има 10 коаутора (M22), на 1 раду има 10 коаутора (M21), на 1 раду има 12 коаутора (M21), на 1 раду има 13 коаутора (M21), и на 1 раду има 14 коаутора (M21). Укупан број објављених радова је 5 са укупним бројем поена – **50.1**, и укупним бројем нормираних поена **32.19**. Укупан IF за публиковане радове је **25.779**.

## ТАБЕЛА СА РЕЗУЛТАТИМА НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА

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

Ознака групе резултата	Врста резултата (M)	Број резултата	Вредност резултата	Нормирана вредност резултата
M20	M21 (8)	4	32	15.97
	M22 (5)	1	5	3.12
M30	M33 (1)	1	1	1
	M34 (0.5)	11	5.5	5.5
M60	M64 (0.2)	3	0.6	0.6
M70	M70 (6)	1	6	6
<b>Укупно</b>		<b>21</b>	<b>50.1</b>	<b>32.19</b>

## ДЕЛАТНОСТ НА ОБРАЗОВАЊУ И ФОРМИРАЊУ НАУЧНИХ КАДРОВА

Др Милош Мандић је учествовао у подучавању студената основних и последипломских студија Медицинског факултета Универзитета у Београду молекуларно биолошким методама и техникама током свог ангажмана на пројектима МНТРИ. Такође је подучавао стране студенте у оквиру Међународног Удружења Студената Медицине. Кандидат је био укључен у изради мастер рада Оливере Нешић (Биолошки факултет Универзитета у Београду) и изради докторске дисертације Милице Косић (Биолошки факултет Универзитета у Београду), Катарине Арскин Csordás (Медицински факултет Универзитета у Београду) и Љиљане Божић (Медицински факултет Универзитета у Београду).

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

На основу приложене документације у вези са научним радом и пратећих активности може се закључити да је др Милош Мандић способан да самостално и критички приступи истраживању и решавању научних проблема у областима молекуларне биологије и фармакологије тумора. Кандидат у потпуности влада методологијом истраживања и савременим истраживачким техникама. Важно је напоменути да је успешан у тимском раду и у раду са студентима, организован у извођењу експеримената и информисан о најновијим научним достигнућима у области ћелијске биологије. Кандидат доприноси решавању актуелних проблема у туморској биологији својим научно-истраживачким радом и резултатима који могу имати и клинички значај.

Анализом квалитета објављених радова и способности кандидата у руковођењу научно-истраживачким задацима, сматрамо да Милош Мандић, доктор медицинских наука, мастер 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 га у ово звање изабере.

У Београду, 22.5.2023. године

### Председник комисије:

-----  
Проф. др Владимир Трајковић,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

### Чланови комисије:

-----  
НС др Милица Косић,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

-----  
НС др Михајло Бошњак,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

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

-----  
НС др Маја Мисиркић Марјановић,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду