

Биолошки факултет
Број захтева:50/45-1
Датум: 11. 4. 2025.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Сара В. Трифуновић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду – Хемијски факултет.

3. Година дипломирања: 2014.

4. Година уписа на докторске студије: 2017/2018.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија еукариота.

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 21. 2. 2025.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **др Мила Љујић,**

Звање: виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Divac Rankov, A., Jovanović Stojanov, S., Dragoj, M., **Ljujic M.** Alpha-1 antitrypsin expression is upregulated in multidrug-resistant cancer cells. *Histochem Cell Biol.* **2023**, 159, 431–437.
2. Jovanovic M, Stankovic T, Stojkovic Buric S, Bankovic J, Dinic J, **Ljujic M**, Pesic M, Dragoj M. Decreased TSPAN14 Expression Contributes to NSCLC Progression. *Life* **2022**, 12(9), 1291.
3. Jovanović Stojanov S, Kostić A, **Ljujić M**, Lupšić E, Schenone S, Pešić M, Dinić J. Autophagy Inhibition Enhances Anti-Glioblastoma Effects of Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Tyrosine Kinase Inhibitors. *Life (Basel)*. 2022 Sep 27;12(10):1503. doi: 10.3390/life12101503.
4. Talty A, Deegan S, **Ljujic M**, Mnich K, Naicker SD, Quandt D, Zeng Q, Patterson JB, Gorman AM, Griffin MD, Samali A, Logue SE. Inhibition of IRE1α RNase activity reduces NLRP3 inflammasome assembly and processing of pro-IL1β. *Cell Death Dis.* **2019** Aug 16;10(9):622. doi: 10.1038/s41419-019-1847-z.
5. Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, **Ljujic M**, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016 Oct;17(10):1374-1395. doi: 10.15252/embr.201642195.

Б:

Име и презиме ментора: **др Милош Бркушанин,**

Звање: доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Stevanović J, Petrović U, Penezić A, Radojčić O, Ardalić D, Mandić M, Mandić-Marković V, Miković Ž, **Brkušaniin M**, Nedić O, Dobrijević Z. LncRNAs Involved in Antioxidant Response Regulation as Biomarkers of Gestational Diabetes: A Study on H19, MALAT1 and MEG3. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(12):1503.

2. Dobrijević Z, Stevanović J, Šunderić M, Penezić A, Miljuš G, Danilović Luković J, Janjić F, Matijašević Joković S, **Brkušanin M**, Savić-Pavićević D, Nedić O, Brajušković G. Diagnostic properties of miR-146a-5p from liquid biopsies in prostate cancer: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024;262:155522.
3. **Brkušanin M**, Kosac A, Branković-Srećković V, Jovanović K, Perić S, Karanović J, Matijašević Joković S, Garai N, Pešović J, Nikolić D, Stević Z, Brajušković G, Milić-Rašić V, Savić-Pavićević D. Phosphorylated neurofilament heavy chain in cerebrospinal fluid and plasma as a Nusinersen treatment response marker in childhood-onset SMA individuals from Serbia. *Front Neurol*. 2024;15:1394001.
4. Matijašević Joković S, Korać A, Kovačević S, Djordjević A, Filipović L, Dobrijević Z, **Brkušanin M**, Savić-Pavićević D, Vuković I, Popović M, Brajušković G. Exosomal Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) and Caveolin-1 as Potential Biomarkers of Prostate Cancer-Evidence from Serbian Population. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3533.
5. Kosac A, Pesovic J, Radenkovic L, **Brkusarin M**, Radovanovic N, Djuriscic M, Radivojevic D, Mladenovic J, Ostojic S, Kovacevic G, Kravljanac R, Savic Pavicevic D, Milic Rasic V. LTBP4, SPP1, and CD40 Variants: Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy Analyzed in Serbian Patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1385.

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 11. 4. 2025. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/45 - 11. 4. 2025.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, бр: 15/276 од 07.09.2018; 15/122 од 14.06.2019.; 15/132 од 11.09.2020. године., Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 11. 4. 2025. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Сари В. Трифуновић, мастер биохемичар, студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија еукариота, под називом:

„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете”

За менторе се одређују:

1. др Мила Љујић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство,
2. др Милош Бркушанин, доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На V редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 6. 3. 2025. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Саре В. Трифуновић**, под насловом: „Биолошки одговор ћелијских линија пореклом од плућа, BEAS2B и V79, на компоненте течности за електронске цигарете”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Саре В. Трифуновић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Сара В. Трифуновић

Датум и место рођења: 13. 9. 1988. Суреснес, Француска

Образовање:

2017. – тренутно Докторске студије, Биолошки факултет, Универзитет у Београду
Програм – Молекуларна биологија/Молекуларна биологија еукариота

2013. – 2014. Мастер студије, Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Програм – Биохемија, 8.80/10.0

2006. – 2013. Основне студије, Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Програм – Биохемија, 7.61/10.0

Запослење:

2022. – тренутно Стручни сарадник, Група за молекуларну биологију, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

2016. – 2022. докторанд Медитерански институт за истраживање живота, Сплит, Хрватска

2015. – 2016. Стручни сарадник, Хемијски факултет, катедра за биохемију, Универзитет у Београду, Београд

Курсеви:

- Обука из базичне статистике
- Математичка статистика и анализа података у R програмском језику

Пројекти:

Програм рада за ИМГГИ за 2025. годину. Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-136/2025-03/200042)

Програм рада за ИМГГИ за 2024. годину. Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-66/2024-03/200042)

Програм рада за ИМГГИ за 2023. годину. Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (03-47/2023-01/200042)

Програм рада за ИМГГИ за 2022. годину. Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-68/2022-14/200042)

2016-2022. сарадња између Медитеранског института за истраживање живота, Сплит, Хрватска, и Лабораторије за молекуларну биологију, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, Србија

Чланство у научним друштвима:

Страни језици: енглески, француски

Посебне активности и награде:

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Smiljanić K, Prodić I, Trifunovic S, Krstić Ristivojević M, Aćimović M, Stanković Jeremić J, Lončar B, Tešević V. Multistep Approach Points to Compounds Responsible for the Biological Activity and Safety of Hydrolates from Nine Lamiaceae Medicinal Plants on Human Skin Fibroblasts. *Antioxidants* (Basel). 2023 Nov 9;12(11):1988. doi: 10.3390/antiox12111988.
2. Trifunovic S, Smiljanić K, Sickmann A, Solari FA, Kolarevic S, Divac Rankov A, Ljubic M. Electronic cigarette liquids impair metabolic cooperation and alter proteomic profiles in V79 cells. *Respir Res*. 2022 Jul 15;23(1):191. doi: 10.1186/s12931-022-02102-w.
3. Perusko M, Al-Hanish A, Mihailovic J, Minic S, Trifunovic S, Prodic I, Cirkovic Velickovic T. Antioxidative capacity and binding affinity of the complex of green tea catechin and beta-lactoglobulin glycosylated by the Maillard reaction. *Food Chem*. 2017 Oct 1;232:744-752. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.074.

4. Smiljanic K, Apostolovic D, Trifunovic S, Ognjenovic J, Perusko M, Mihajlovic L, Burazer L, van Hage M, Cirkovic Velickovic T. Subpollen particles are rich carriers of major short ragweed allergens and NADH dehydrogenases: quantitative proteomic and allergomic study. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jun;47(6):815-828. doi: 10.1111/cea.12874.

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целисти

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

1. Divac Rankov, A., **Trifunović, S.**, Smiljanić, S., & Ljujić, M. (2024). Impact of Electronic Cigarette Components on Lung Cell Proteome: A High-Resolution Mass Spectrometry Analysis. In 5th Belgrade Bioinformatics Conference (pp. 38-38). Belgrade: Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering.
2. Ljujic, M., **Trifunovic, S.**, Smiljanic, K., Solari, F., Sickmann, A., & Rankov, A. D. (2022). Electronic cigarette liquids impair protein synthesis and alter proteomic profiles in V79 cells. in *European Respiratory Journal* 2022 60(suppl 66): 1934
3. Divac Rankov, A., **Trifunović, S.**, Ljujić, M. (2020). Electronic cigarette liquids induce formation of tunnelling nanotubes in BEAS2B cells. In *European Respiratory Journal* 2020 56(suppl 64): 1967
4. Stein, E., Mihailovic, J., Inic-Kanada, A., Smiljanic, K., Perusko, M., **Trifunovic, S.**, ... & Cirkovic-Velickovic, T. (2017). Quantitative proteome study of Chlamydia trachomatis ocular serovar B proteins associated with trachomatous trichiasis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(8), 3573-3573.

Б5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. Ilić, B., Ljujić, M., **Trifunović, S.**, & Divac Rankov, A. (2023). E-cigarette liquid and condensate leads to impaired embryonic development of zebrafish. In CoMBoS2—the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia, Abstract Book—Trends in Molecular Biology, Special issue 06-08 October 2023, Belgrade, Serbia (pp. 73-73).
2. Ljujić, M., **Trifunović, S.**, Ilić, B., Milovanović, J., Dinić, J., & Divac Rankov, A. (2023). Electronic cigarette vapour condensate affects mitochondrial potential in BEAS2B cells. In Abstract Book: CoMBoS2-the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia; 2023 Oct 6-8; Belgrade, Serbia (p. 139).
3. Ljujić, M., Milovanović, J., Ilić, B., **Trifunović, S.**, & Divac Rankov, A. (2023). E-cigarette vapor condensate affects mitochondrial function in A549 cells. In CoMBoS2—the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia, Abstract Book—Trends in Molecular Biology, Special issue 06-08 October 2023, Belgrade, Serbia (pp. 140-140).

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете ”

Полазне основе:

Пушење представља један од главних фактора ризика за настанак болести плућа, укључујући хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП), рак плућа и бројне друге респираторне проблеме (1). У последњим деценијама, електронске цигарете (е-цигарете) су се наметнуле као популарна алтернатива традиционалном пушењу, посебно међу младима и дугогодишњим пушачима који желе да смање унос дувана (2).

Е-цигарете су осмишљене као мање штетна опција, јер не садрже дувански лист и не ослобађају катран и многе друге канцерогене материје које се налазе у диму класичних цигарета. Уместо тога, раде на принципу загревања течности која садржи пропилен гликол, глицерол, никотин и ароме, претварајући је у аеросол који корисник удише. Ова технологија је у почетку промовисана као средство за одвикавање од пушења, али њена ефикасност у том смислу и даље је предмет расправе (3).

Испитивања су показала да употреба е-цигарета може довести до иритације респираторног система, оштећења ћелија плућа и упалних реакција (4). Никотин, који је присутан у течностима за е-цигарете, остаје супстанца која изазива јаку зависност и може негативно утицати на кардиоваскуларни систем и когнитивне функције, посебно код младих (5). Поред тога, неке од хемикалија у течностима, као што су компоненте ароме, могу ослобађати токсичне супстанце када се загревају, што додатно оптерећује респираторни систем (6). Аеросоли из е-цигарета могу изазвати оксидативни стрес, дисфункцију митохондрија и многе друге промене у ћелијама плућа што може довести до хроничних запаљења и повећаног ризика за развој малигнитета (7). Иако су пропилен гликол и глицерол у широкој употреби у индустрији хране и њихова употреба се генерално сматра безбедном, ефекти и продукти њиховог сагоревања на високим температурама и у комбинацији са различитим аромама и никотином тек почињу да се истражују (8).

С обзиром да је употреба е-цигарета релативно нов феномен, њихов дугорочни утицај на здравље и даље је недовољно познат, тако да су детаљна истраживања њихових ефеката на адекватним *in vitro* и *in vivo* моделима преко потребна како би се омогућила процена ризика њихове употребе.

Главни фокус овог истраживања је на дубљем разумевању биолошког одговора ћелијских линија пореклом од плућа на утицај компоненти течности за е-цигарете, користећи интегративни мултиомикс приступ који комбинује анализу експресије гена методом РНК секвенцирања и анализу ћелијског протеома праћењем промена у експресији и модификацијама протеина методом масене спектрометрије. Ови експерименти ће бити урађени на BEAS2B ћелијској линији која је бронхијална епителна ћелијска линија хуманог порекла. Упоредном анализом транскриптома и протеома биће

идентификовани обрасци експресије гена који ће се затим повезати са специфичним ћелијским процесима који су измењени дејством компоненти течности за е-цигарете. Идентификовани ћелијски процеси могу указати на потенцијалне молекуларне механизме токсичности и омогућити предикција потенцијалног здравственог ризика. Овај приступ ће пружити добре смернице за даља истраживања на овом пољу као и усмерити будућа испитивања у којима се прате ефекти коришћења е-цигарета (9).

Резултати овог дела истраживања представљаће полазну основу за другу фазу истраживања у којој ће одабрани ћелијски процеси бити детаљније испитани. Један од процеса на којем ће бити фокус је међућелијска комуникација, која је кључна за координацију имунолошких, инфламацијских и регенеративних процеса у плућима чиме се одржава функционалност и здравље плућног ткива (10). Овај процес је нарушен под дејством класичних цигарета, али су ефекти е-цигарета на међућелијску комуникацију још увек недовољно познати. Најзаступљенији вид међућелијске комуникације у плућима одвија се посредством пукотинастих веза. Путем пукотинастих веза, ћелије могу компензовати међусобне недостатке разменом метаболита и малих молекула, чиме се ублажавају потенцијални проблеми у појединачним ћелијама. Овај процес, познат као метаболичка кооперација, у комбинацији са другим облицима међућелијске комуникације доводи до појаве ћелијске парабиозе, која је кључна за одржавање хомеостазе ткива. Како би се испитао утицај компоненти течности за е-цигарете на међућелијску комуникацију путем пукотинастих веза и на метаболичку кооперацију користиће се V79 плућни фибробласти кинеског хрчка. Ова ћелијска линија је позната по ефикасној међућелијској комуникацији путем пукотинастих веза и омогућава стандардизовано испитивање утицаја различитих супстанци на међућелијску комуникацију и метаболичку кооперацију. Поред тога, овај модел се користи и за испитивање мутагености и генотоксичности различитих супстанци путем посебно развијених есеја што ће омогућити испитивање и генотоксичности и мутагености компоненти течности за е-цигарете. Ради стицања увида у глобалне ефекте ових третмана и на овом моделу, биће спроведена анализа протеомског профила, као и промена у посттранслационим модификацијама протеина под утицајем третмана. На тај начин, дејство компоненти течности за е-цигарете ће бити окарактерисано на протеомском нивоу и на фибробластима и на епителним ћелијама пореклом од плућа што ће омогућити да се идентификују сличности и разлике у одговору на третман у што бољој апроксимацији процене дејства на плућа.

Предмет докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације је дубље разумевање биолошког одговора ћелијских линија пореклом од плућа на компоненте течности за е-цигарете, користећи интегративни мултиомикс приступ који комбинује анализу експресије гена на нивоу транскриптома и протеома применом методе РНК секвенцирања и масене спектрометрије. Упоредном анализом транскриптома и протеома идентификоваће се измењена експресија

сета гена који ће бити повезани са специфичним ћелијским процесима измењеним под дејством третмана.

Научни циљ истраживања

Главни циљ овог истраживања је да се кроз интегративну анализу транскриптома и протеома окарактерише биолошки одговор ћелија пореклом од плућа на компоненте течности за електронске цигарете.

Главни фокус ће бити на праћењу ефеката акутног излагања ћелијских линија плућа компонентама течности за е-цигарете као и кондензатима компоненти течности за е-цигарете праћењем промена на нивоу транскриптома и протеома методама РНК секвенцирања и масене спектрометрије, редом. Поред овога, посебан фокус ће бити и на праћењу утицаја компоненти течности за е-цигарете на међућелијску комуникацију путем пукотинастих веза.

Како би се проценио утицај различитих комбинација компоненти које улазе у састав течности за е-цигарете на биолошки одговор ћелија, испитаће се ефекти комплетних течности за е-цигарете које садрже пропилен гликол, глицерол, арому и никотин; течности која садржи пропилен гликол, глицерол и арому, и течности које садрже само пропилен гликол и глицерол у односу на нетретиране ћелије.

Специфични циљеви овог рада су:

- Испитивање цитотоксичности компоненти течности за е-цигарете као и њихових кондензата и одређивање максималне нецитотоксичне концентрације за даљи рад
- Испитивање утицаја кондензата компоненти течности за електронске цигарете на промену експресије гена на нивоу РНК методом РНК секвенцирања
- Испитивање промена на нивоу протеома под дејством компоненти течности за е-цигарете као и кондензата компоненти течности за е-цигарете
- Испитивање генотоксичности и мутагености компоненти течности за електронске цигарете у нецитотоксичним концентрацијама
- Испитивање утицаја компоненти течности за е-цигарете на међућелијску комуникацију праћењем метаболичке кооперације и експресије специфичних протеина.

Материјал и методе који се користе

Као модел системи у овом истраживању користиће се две ћелијске линије пореклом од плућа – бронхијалне епителне ћелије хуманог порекла BEAS2B и плућни фибробласти кинеског хрчка V79.

Користиће се течности за електронске цигарете комерцијално доступне на тржишту територије Србије и то – комплетна течност за е-цигарете која садржи пропилен гликол (50%), глицерол (50%), арому и никотин (18mg/ml); течност која садржи пропилен гликол (50%), глицерол (50%) и арому, и течност које садржи само пропилен гликол (50%) и глицерол (50%).

Прављење кондензата течности за електронске цигарете биће изведено превођењем

дима у течност, коришћењем вакуум пумпе и гуч боце а кондензација ће бити потпомогнута смешом 96% етанола и сувог леда.

За одређивање цитотоксичности користиће се МТТ есеј, колориметријски есеј којим се одређује метаболичка активност ћелија као показатељ ћелијске вијабилности и пролиферације.

Након третмана, транскриптом ћелија ће бити анализиран методом РНК секвенцирања, а протеом масеном спектрометријом високе резолуције (PASEF и Orbitrap). За анализу добијених података биће коришћени одговарајући биоинформатички алати (PEAKS X Pro, DESeq, GSEA, ClusterProfiler), а биће урађена и упоредна анализа података добијених анализом транскриптома и протеома.

Мутагеност ће бити одређивана помоћу HPRT (хипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансфераза) есеја. Овај есеј се заснива на детекцији ћелија са мутацијом у гену за HPRT изазваних третманом а које доводе до губитка његове функције и могу се селектовати коришћењем 6-тиогуанина (6-TG), тако да њихов број служи као мера мутагености.

За испитивање генотоксичности ће се користити комет есеј који се заснива на различитој електрофоретској покретљивости ДНК у агарозном гелу у зависности од броја прекида у молекулима ДНК изазваних генотоксичним агенсом.

Утицај е-цигарета на метаболичку кооперацију испитаће се на V79 ћелијама стандардизованим есејем који се заснива на ко-култури метаболички способних ћелија дивљег соја (енг. wild type, WT) и ћелија са недостатком ензима HPRT, добијених селекцијом у присуству 6-TG. Под нормалним физиолошким условима, WT ћелије преносе токсичне метаболите 6-TG у ћелије са недостатком HPRT-а преко међућелијске комуникације, чинећи их тако осетљивим на 6-TG. Супстанце које смањују међућелијску комуникацију кроз пукотинасте везе стога доводе до повећања броја ћелија отпорних на 6-TG. Ниво експресије протеинске компоненте пукотинастих веза биће испитиван методом Western blot.

Очекивани резултати и научни допринос

Ово истраживање ће пружити свеобухватни увид у биолошки одговор ћелија плућног порекла на дејство компоненти течности за електронске цигарете. Анализа промена у протеому ћелија под утицајем ових супстанци омогућиће идентификацију специфичних протеина који су погођени. Кроз интеграцију са променама у експресији гена путем РНК секвенцирања идентификоваће се биолошки процеси, молекуларне функције и ћелијске компоненте укључене у одговор ћелија на компоненте течности е-цигарета. На овај начин добиће се јасне смернице за даља истраживања ћелијских процеса којима треба посветити додатну пажњу. Поред тога, анализа утицаја на међућелијске везе и метаболичку кооперацију и интеграција са преотомским и транскриптомским анализама пружиће детаљнији увид у начин на који компоненте течности за електронске цигарете утичу на хомеостазу ткива.

Очекује се да ће ови резултати значајно допринети разумевању ћелијских процеса и

усмерити истраживања молекуларних механизма дејства компоненти течности за електронске цигарете.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J*. 2021 Jan 21;57(1):1901815. doi: 10.1183/13993003.01815-2019.
2. Gordon T, Karey E, Rebuli ME, Escobar YH, Jaspers I, Chen LC. E-Cigarette Toxicology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2022 Jan 6;62:301-322. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-042921-084202. Epub 2021 Sep 23.
3. Farsalinos K. Electronic cigarettes: an aid in smoking cessation, or a new health hazard? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817744960. doi: 10.1177/1753465817744960. Epub 2017 Dec 7.
4. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, Nocella C, Loffredo L, Perri L, Peruzzi M, Marullo AG, De Falco E, Chimenti I, Valenti V, Biondi-Zoccai G, Frati G. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*. 2016 Sep;150(3):606-12. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.012. Epub 2016 Apr 22.
5. Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2015 Jan-Mar;36(1):24-31. doi: 10.4103/0971-5851.151771.
6. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014 Mar;23(2):133-9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859. Epub 2013 Mar 6.
7. Kanithi M, Junapudi S, Shah SI, Matta Reddy A, Ullah G, Chidipi B. Alterations of Mitochondrial Network by Cigarette Smoking and E-Cigarette Vaping. *Cells*. 2022 May 19;11(10):1688. doi: 10.3390/cells11101688.
8. Kienhuis AS, Soeteman-Hernandez LG, Bos PM, Cremers HW, Klerx WN, Talhout R. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. *Tob Induc Dis*. 2015 Jun 27;13(1):15. doi: 10.1186/s12971-015-0038-7.
9. Park HR, Vallarino J, O'Sullivan M, Wirth C, Panganiban RA, Webb G, Shumyatcher M, Himes BE, Park JA, Christiani DC, Allen J, Lu Q. Electronic cigarette smoke reduces ribosomal protein gene expression to impair protein synthesis in primary human airway epithelial cells. *Sci Rep*. 2021 Sep 1;11(1):17517. doi: 10.1038/s41598-021-97013-z.

10. Roemer E, Lammerich HP, Conroy LL, Weisensee D. Characterization of a gap-junctional intercellular communication (GJIC) assay using cigarette smoke. *Toxicol Lett.* 2013 Jun 7;219(3):248-53. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.03.028. Epub 2013 Apr 1.

Г. Закључак и предлог:

Након разматрања предложене теме докторске дисертације, као и анализе одговарајуће литературе која подржава тему, Комисија је мишљења да кандидаткиња Сара В. Трифуновић испуњава све Законом предвиђене услове и да је предмет истраживања предложене теме актуелан и научно заснован. Комисија сматра да су циљеви докторске дисертације јасно постављени, а наведене методе су савремене и адекватно одабране тако да предложена тема задовољава све критеријуме о научној заснованости докторске дисертације. Предложена истраживања ће значајно допринети разумевању биолошких ефеката електронских цигарета и пружити нова сазнања о њиховом утицају на ћелијске процесе. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета да одобри израду ове докторске дисертације под измењеним насловом: **„Биолошки одговор ћелијских линија бронхијалног епитела (BEAS2B) и фибробласта плућа (V79) на компоненте течности за електронске цигарете”**.

За менторе докторске дисертације предлажу се др Милош Бркушанин, доцент Универзитета у Београду – Биолошког факултета и др Мила Љујић, виши научни сарадник Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

Београд,
4. 4. 2025.

Комисија:

др Мила Љујић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за
молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Александра Дивац Ранков, научни саветник, Универзитет у
Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Др Милош Бркушанин, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

42/28 - 10. 3. 2023.

На основу члана 93. став 4. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 24а став 3. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, број 15/297 од 20. 5. 2014. године, а на захтев Саре Трифуновић, студента докторских студија, Наставно-научно веће Факултета, на V редовној седници одржаној 10. 3. 2023. године, донело је

ОДЛУКУ

Сари Трифуновић, М3010/2017, студенту докторских студија на Биолошком факултету у Београду, одобрава се продужетак рока за завршетак студија најкасније до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма, односно до 30. 9. 2026. године.

Образложење

Сара Трифуновић, уписала је докторске студије на Биолошком факултету у Београду школске 2017/2018. године.

Пре истека наведеног рока, 30. 9. 2023. године, именована је поднела захтев Наставно-научном већу Факултета да јој се продужи рок за завршетак студија у складу са Статутом Факултета наводећи као разлог проблеме до којих је дошло у процесу завршетка докторске дисертације.

Чланом 101. став 4. Статута Универзитета у Београду прописано је да се студенту на лични захтев, поднет пре истека рока из ст. 1. и 2. овог члана, односно, двоструког броја школских година потребних за реализацију студијског програма, може продужити рок за завршетак студија до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма.

На основу наведеног донета је одлука као у диспозитиву.



Председник ННВ, Декан Факултета

Prof. dr. Ljubiša Stanišević

Проф. др Љубиша Станисављевић