

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:	07.10.2020		
Органа:		Датум:	
05	8563		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-594/30 од 09.09.2020. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јелене Димитријевић, под називом:

Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине

Чланови Комисије су:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник;
2. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;
3. Др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“- Институт од националног значаја за Републику Србију у Београду за ужу научну област Биологија канцера, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Јелена Димитријевић, рођена је 26. новембра 1978. године у Крагујевцу. Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Природно математички факултет, на групи биологија и екологија, Универзитета у

Крагујевцу, завршила је 2009. године са просечном оценом 8,31. Прву годину Докторских академских студија на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама, уписала је школске 2014/2015. године. У школској 2019/2020. години је трећи пут поново уписала трећу годину студија, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Јелена Димитријевић је положила усмени докторски испит са оценом 9 (девет) 31.05. 2017. године, чиме је остварила просечну оцену студија 9,33 (девет и 33/100).

Приправнички стаж на Одељењу за биомедицински потпомогнуту оплодњу, Клинике за гинекологију и акушерство у Клиничком центру у Крагујевцу, обавила је у периоду од 24.09.2018 до 23.09. 2019. године. Од децембра 2019. године је волонтер у Цитогенетској лабораторији Клинике за гинекологију и акушерство у Клиничком центру у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине

Предмет: Испитивање потенцијалне антитуморске активности комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелије карцинома колона *in vitro* и *in vivo* у хетеротопском моделу тумора изазваном субкутаном апликацијом СТ26 ћелија.

Хипотеза: Комплекси бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине, у поређењу са оксалиплатином, показују већу способност убијања ћелија карцинома колона *in vitro* и *in vivo* у експерименталном моделу хетеротопског карцинома колона миша.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Јелена Димитријевић, је објавила један рад у целини као први аутор у часопису категорије M21, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Dimitrijević J, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Arsenijević NN, Milovanović JZ, Stanković AS, Bukonjić AM, Tomović DL, Ratković ZR, Potocnak I, Samolova E, Radić GP. Synthesis, characterization and cytotoxic activity of binuclear copper(II)-complexes with some S-isoalkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-isopropyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2020; 208:111078. doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111078. **M21**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Колоректални карцином спада у најчешће канцере у општој популацији и међу туморима као узроцима смрти је на четвртом месту. Упркос сталном напретку у дизајнирању антитуморских лекова већина колоректалних карцинома је резистентна на конвенционалну терапију. Канцерске матичне ћелије, CSC (енгл. *Cancer Stem Cells*) представљају посебну, минорну популацију туморских ћелија, која има способност самообнављања и диференцијације и која је одговорна вероватно за иницијално формирање тумора, као и за хетерогеност туморских ћелија, а нарочито за обнављање тумора после терапије. Сматра се да су CSC карцинома колона одговорне за веома изражену агресивност тумора, хемо- и радио- резистенцију и развој метастаза. Иако је кључна за комплетно уклањање малигних фокуса, елиминација канцерских матичних ћелија се веома тешко постиже, мада су описани примери селективног деловања хемотерапеутика на нише CSC. Недавно идентификовани површински маркери CSC би могли да буду мете деловања селективних терапеутика, као и компоненте сигналних путева. Међутим, још увек нема одобреног лека који би испољио селективно дејство на CSC.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања:

У овој студији испитаће се потенцијални антитуморски ефекат комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелије мишјег карцинома колона СТ26, *in vitro*, антитуморски ефекат у хетеротопском моделу карцинома колона миша и способност нових комплекса да смање експресију маркера CSC карцинома колона у ткиву примарног тумора. Потенцијална цитотоксичка активност динуклеарног комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на канцерске матичне ћелије карцинома колона би указала на нове терапијске стратегије у лечењу ове болести.

Циљ истраживања:

Основни циљ овог истраживања је испитивање потенцијалне антитуморске активности комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелије карцинома колона *in vitro* и *in vivo* у хетеротопском моделу тумора изазваном субкутаном апликацијом СТ26 ћелија.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

In vitro:

1. Утврдити цитотоксичку активност комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелије хуманог и мишјег карцинома колона.
2. Испитати утицај бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелијски циклус туморских ћелија.
3. Испитати потенцијалну проапоптотску активност комплекса бакра(II) на ћелије карцинома колона.

In vivo:

4. Испитати потенцијални антутуморски ефекат комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине у анималном моделу хетеротопског карцинома колона миша изазваном субкутаном применом СТ26 ћелија.
5. Испитати потенцијални ефекат комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на смањење експресије маркера CSC мишјег карцинома колона.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Недавно је описана серија комплекса бакра(II) са S-метил дериватом тиосалицилне киселине који показују цитотоксичку активност на ћелијама мишјег карцинома колона. Резултати новијих студија указују на значајну способност убијања CSC карцинома дојке комплексима бакра(II) са нестероидним антиинфламацијским лековима. Комплекс бакра(II) и индометацина делује на CSC карцинома дојке индукцијом стварања слободних радикала кисеоника и смањењем експресије циклооксигеназе-2, ензима који је у овом тумору прекомерно експримиран, што заједно изазива оштећење ДНК, активира путеве JNK и p38 и коначно апоптозу. Инкапсулацијом бакра(II) са нестероидним антиинфламацијским лековима у полимерне наночестице постиже се боље допремање комплекса до/у CSC. Комплекси бакра(II) са две јединице индометацина стабилизоване дериватом сулфонске киселине такође показују изражен цитотоксички ефекат на CSC деловањем на продукцију слободних радикала кисеоника и смањењем експресије циклооксигеназе-2. Сличан ефекат на CSC показују и комплекси бакра(II) са Шифовом базом и анпроксеном. До сада нема података о деловању комплекса бакра на CSC карцинома колона.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

2.7.2. Популација која се истражује

Експерименталне животиње: Истраживање ће се обавити на мишевима соја BALB/c, женског пола, старости од 6 до 8 недеља, одгајаних у виваријуму Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Све планиране процедуре одобрила је Етичка комисија за рад са експерименталним животињама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (01-8670) од 17.07.2019. године.

Ћелијске културе: За испитивање *in vitro* ефеката комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине, користиће се стандардно гајене (RPMI1640 медијум са 2 mM L-глутамин и 10% феталног говеђег серума) ћелијске линије CT26 (ATCC® CRL-2638™), HCT116 ((ATCC® CCL-247™) и MRC-5 (ATCC® CCL-171™).

2.7.3. Узорковање

Мишеви ће бити подељени у следеће групе:

1. Група BALB/c мишева којима се субкутано апликују туморске ћелије
2. Група BALB/c мишева којима се субкутано апликују туморске ћелије и од петог дана интраперитонеално комплекс бакра
3. Група BALB/c мишева којима се субкутано апликују туморске ћелије и од петог дана интраперитонеално оксалиплатина
4. Група BALB/c мишева којима се интраперитонеално апликује оксалиплатина
5. Група BALB/c мишева којима се интраперитонеално апликује комплекс бакра

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ТЕСТОВИ И АНАЛИЗЕ

Тестови цитотоксичности и митотске активности:

МТТ тест за испитивање цитотоксичности: СТ26 ћелије (5×10^4 ћелија/ml), као и из њих добијене CSC, претходно излагане испитиваном комплексима у различитим временским интервалима и концентрацијама, изложиће се 15% МТТ раствору (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) у трајању од 4 сата у микротитар плочама са 96 отвора. Интензитет боје накупљене у ћелијама одређиваће се колориметријски, а интензитет боје је пропорционалан броју живих ћелија.

Процена пролиферативне способности: анализа ћелија фиксираних 90% етанолом и обојених KI67 mAb конјугованим FITC-ом методом проточне цитометрије.

Квантитативно испитивање апоптотске смрти: анализа третираних ћелија бојених Annexin-ом V и пропидијум јодидом (PI) методом проточне цитометрије.

Анализа ћелијског циклуса: СТ26 ћелије инкубиране са *Ruby stain* китом у трајању од 30 минута у мраку на 37°C након третирања комплексима ће се користити за анализу дистрибуције ДНК и анализу ћелијског циклуса.

Испитивање антитуморске активности комплекса *in vivo*:

Хетеротопски експериментални модел карцинома колона ће бити индукован субкутаном применом (у леву дорзолумбалну регију) 5×10^5 СТ26 ћелија, сингених за BALB/C мишеве. Раст палпабилног примарног тумора пратиће се свакодневно уз истовремено морфометријско одређивање његовог волумена. Волумен тумора ће се израчунавати по формули $V(\text{mm}^3) = L(\text{највећи промер}) \times W^2(\text{најмањи промер}^2)/2$. Када примарни тумор постане палпабилан (око петог дана по апликацији туморских ћелија) експерименталним животињама ће бити апликован селектовани комплекс бакра(II) са дериватом тиосалицилне киселине интраперитонеално, у дози 3 mg/kg пет дана сваки дан са паузом од наредних пет дана, у два циклуса. Као контролну сусптанцу животињама ће бити апликована оксалиплатина. Пратиће се преживљавање по групама, а антитуморски ефекти ће се одредити поређењем величине тумора у третираним и животињама које су уместо комплекса примале физиолошки раствор. У циљу испитивања ефекта комплекса на развој метастаза, после два циклуса примене комплекса, мишеви ће се жртвовати цервикалном дислокацијом, након чега ће им се узети крв из абдоминалне аорте и изоловаће се плућа и јетра. Парафински исечци ткива плућа и јетре ће бити бојени

хематоксилином и еозином. Микроскопирањем ће се одредити број и величина метастатских колонија по мишу у плућима и јетри.

У експериментима у којим се прати цитотоксичка активност комплекса бакра на CSC *in vivo*, после два циклуса примене комплекса, мишеви ће се жртвовати цервикалном дислокацијом и у ткиву тумора RT PCR методом ће се одредити експресија Nanog, Sox2 и Oct4 гена.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независна варијабла: субкутана примена комплекса бакра

Зависне варијабле: проценат вијабилних ћелија, проценат апоптотских ћелија, проценат ћелија у пролиферацији, величина примарног тумора, проценат ткива захваћеног метастазама, ниво експресије Nanog, Sox2 и Oct4 у ткиву тумора.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима запремине примарног тумора у у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа (α) од 0.05 и снагу студије од 0.8 за Студентов *t* тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 15 за сваку од група. Овакав узорак студије претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Студентов *t* тест за два независна узорка) између две групе животиња, са снагом студије $\geq 80\%$. За статистичку обраду добијених резултата користиће се IBM програмски пакет SPSS верзија 20.

2.7.6. Статистичка обрада података

Добијени резултати биће представљени као средње вредности \pm стандардне грешке. Статистичка значајност ће се одређивати Студент-овим *t* тестом и ANOVA тестом за узорке који имају нормалну расподелу и *Mann-Whitney* и *Kruskal-Wallis* тестом за узорке који немају нормалну расподелу. Статистичка значајност биће претпостављена за $p < 0.05$. Све статистичке анализе биће обављене употребом програма SPSS верзија 20.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да динуклеарни комплекси бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине покажу антитуморски ефекат на ћелије карцинома колона *in vitro* и *in vivo* у мишјем моделу болести, а имајући у виду ефекте комплекса бакра са нестреоидним инфламацијским лековима на канцерске матичне ћелије, и да утичу на смањење експресије маркера CSC у ткиву примарног тумора миша. Ово истраживање би указало на потенцијалну цитотоксичку активност динуклеарног комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на канцерске матичне ћелије карцинома колона што би могло бити од користи у наредним претклиничким истраживањима у циљу добијања нових терапеутика за лечење карцинома колона.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Матичне ћелије канцера се сматрају одговорним за настанак, метастазирање, слаб одговор на терапију и рецидиве колоректалног карцинома. Комплекси бакра представљају нову породицу антитуморских агенаса базираних на комплексима метала који показују мању токсичност и мању вероватноћу развоја резистенције у поређењу са комплексима платине. Ово истраживање има за циљ да утврди потенцијалне цитотоксичке ефекте новосинтетисаних комплекса бакра *in vitro*, коришћењем ћелијских линија хуманог и мишјег карцинома колона, и *in vivo*, коришћењем експерименталног хетеротопског модела карцинома дебелог црева миша изазваног субкутаном применом СТ26 ћелија.

Антитуморски ефекат динуклеарног комплекса бакра(II) ће се испитати: МТТ тестом, тестом апоптозе, пролиферације и анализом ћелијског циклуса. Примарни тумор ће бити индукован BALB/c мишевима субкутаном применом СТ26 ћелија у дорзолумбалну регију, а испитивани комплекс бакра и контролна супстанца ће бити апликовани интраперитонеално сваки дан у току пет дана и паузом од наредних пет дана. Апликација ће се обавити у два таква циклуса. Пратиће се преживљавање мишева и свакодневно ће се мерити дијаметар насталог тумора. Испитиће се разлике у појави метастаза у плућима и јетри међу мишевима третираним комплексом бакра и контролном супстанцом.

Очекује се да испитивани комплекс бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине у поређењу са оксалиплатином испољи израженији антитуморски ефекат на туморске ћелије *in vitro*, као и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона и да смањује експресију маркера CSC у ткиву примарног тумора.

3. Предлог ментора

За коменторе докторске дисертације предлажу се Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор за ужу научну област Микробиологија и имунологија, и Проф. др Јелена Пантић, ванредни професор за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

Предложени наставници испуњавају услове за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност коментора

Проф. др Марија Миловановић

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Franich AA, Živković MD, Milovanović J, Arsenijević D, Arsenijević A, Milovanović M, Djuran MI, Rajković S. In vitro cytotoxic activities, DNA- and BSA-binding studies of dinuclear palladium(II) complexes with different pyridine-based bridging ligands. *J Inorg Biochem.* 2020; 210:111158.
2. Dimitrijević J, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Arsenijević NN, Milovanović JZ, Stanković AS, Bukonjić AM, Tomović DL, Ratković ZR, Potočňák I, Samol'ová E, Radić GP. Synthesis, characterization and cytotoxic activity of binuclear copper(II)-complexes with some S-isoalkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-isopropyl derivative of thiosalicylic acid. *J Inorg Biochem.* 2020; 208:111078.
3. Jevtovic A, Pantic J, Jovanovic I, Milovanovic M, Stanojevic I, Vojvodic D, Arsenijevic N, Lukic ML, Radosavljevic GD. Interleukin-33 pretreatment promotes metastatic growth of murine melanoma by reducing the cytotoxic capacity of CD8+ T cells and enhancing regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; 69(8):1461-1475.
4. Benazic S, Silconi ZB, Jevtovic A, Jurisevic M, Milovanovic J, Mijajlovic M, Nikolic M, Kanjevac T, Potočňák I, Samol'ová E, Ratkovic ZR, Radić G, Milovanovic M, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD. The Zn(S-pr-thiosal)2 complex attenuates murine breast cancer growth by inducing apoptosis and G1/S cell cycle arrest. *Future Med Chem.* 2020; 12(10):897-914.

5. Franich AA, Živković MD, Čočić D, Petrović B, Milovanović M, Arsenijević A, Milovanović J, Arsenijević D, Stojanović B, Djuran MI, Rajković S. New dinuclear palladium(II) complexes with benzodiazines as bridging ligands: interactions with CT-DNA and BSA, and cytotoxic activity. *J Biol Inorg Chem*. 2019; 24(7):1009-1022.
6. Konovalov B, Živković MD, Milovanović JZ, Djordjević DB, Arsenijević AN, Vasić IR, Janjić GV, Franich A, Manojlović D, Skrivanj S, Milovanović MZ, Djuran MI, Rajković S. Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction studies of new dinuclear platinum(ii) complexes with an aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand: DNA binding mode of polynuclear platinum(ii) complexes in relation to the complex structure. *Dalton Trans*. 2018; 47(42):15091-15102.
7. Bukonjić AM, Tomović DLj, Stanković AS, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Milovanović JZ, Đordjević DB, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Potočňák I, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II) complexes with ligands derived from β -amino acids. *Transition Metal Chemistry* doi. 10.1007/s11243-018-0270-0.
8. Besser Silconi Z, Benazic S, Milovanovic J, Jurisevic M, Djordjevic D, Nikolic M, Mijajlovic M, Ratkovic Z, Radić G, Radisavljevic S, Petrovic B, Radosavljevic G, Milovanovic M, Arsenijevic N. DNA binding and antitumor activities of platinum(IV) and zinc(II) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry* doi. 10.1007/s11243-018-0260-2.
9. Jurisevic M, Arsenijevic A, Pantic J, Gajovic N, Milovanovic J, Milovanovic M, Poljarevic J, Sabo T, Vojvodic D, Radosavljevic GD, Arsenijevic N. The organic ester O,O'-diethyl-(S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(3-cyclohexyl)propanoate dihydrochloride attenuates murine breast cancer growth and metastasis. *Oncotarget*. 2018; 9(46):28195-28212.
10. Arsenijevic M, Milovanovic M, Jovanovic S, Arsenijevic N, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic V. In vitro and in vivo anti-tumor effects of selected platinum(IV) and dinuclear platinum(II) complexes against lung cancer cells. *J Biol Inorg Chem*. 2017; 22(6):807-817.

Проф. др Јелена Пантић

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Jevtovic A, Pantic J, Jovanovic I, Milovanovic M, Stanojevic I, Vojvodic D, Arsenijevic N, Lukic ML, Radosavljevic GD. Interleukin-33 pretreatment promotes metastatic growth of murine melanoma by reducing the cytotoxic capacity of CD8⁺ T cells and enhancing regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; 69(8):1461-1475.

2. Benazic S, Silconi ZB, Jevtovic A, Jurisevic M, Milovanovic J, Mijajlovic M, Nikolic M, Kanjevac T, Potočňák I, Samořová E, Ratkovic ZR, Radic G, Milovanovic M, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD. The Zn(S-pr-thiosal)₂ complex attenuates murine breast cancer growth by inducing apoptosis and G1/S cell cycle arrest. *Future Med Chem.* 2020; 12(10):897-914.
3. Scorciapino MA, Carta P, Pantic J, Lukic ML, Lukic A, Musale V, Abdel-Wahab YHA, Conlon JM. Conformational analysis and in vitro immunomodulatory and insulinotropic properties of the frog skin host-defense peptide rhinophrynin-27 and selected analogs. *Biochimie.* 2019; 167:198-206.
4. Jurisevic M, Arsenijevic A, Pantic J, Gajovic N, Milovanovic J, Milovanovic M, Poljarevic J, Sabo T, Vojvodic D, Radosavljevic GD, Arsenijevic N. The organic ester O,O'-diethyl-(S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(3-cyclohexyl)propanoate dihydrochloride attenuates murine breast cancer growth and metastasis. *Oncotarget.* 2018; 9(46):28195-28212.
5. Gajovic N, Jurisevic M, Pantic J, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovanovic I. Attenuation of NK cells facilitates mammary tumor growth in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(4):493-507.
6. Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Gajovic NM, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. The frog skin host-defense peptide frenatin 2.1S enhances recruitment, activation and tumoricidal capacity of NK cells. *Peptides.* 2017; 93:44-50.
7. Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. The Potential of Frog Skin-Derived Peptides for Development into Therapeutically-Valuable Immunomodulatory Agents. *Molecules.* 2017; 22(12):2071.
8. Skuletic V, Radosavljevic GD, Pantic J, Markovic BS, Jovanovic I, Jankovic N, Petrovic D, Jevtovic A, Dzodic R, Arsenijevic N. Angiogenic and lymphangiogenic profiles in histological variants of papillary thyroid carcinoma. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(6):429-437.
9. Petrovic S, Radosavljevic GD, Pantic J, Jovanovic I, Jankovic N, Arsenijevic N. Circulating and tissue galectin-1 and galectin-3 in colorectal carcinoma: association with clinicopathological parameters, serum CEA, IL-17 and IL23. *J BUON.* 2016; 21(4):941-949.
10. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer* 2014; 134(7):1669-1682.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Матичне ћелије у биомедицинским наукама

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник;
2. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;
3. Др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“- Институт од националног значаја за Републику Србију у Београду за ужу научну област Биологија канцера, члан.

Закључак и предлог комисије

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Јелене Димитријевић, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита потенцијалну антитуморску активност комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелије карцинома колона *in vitro* и *in vivo*.

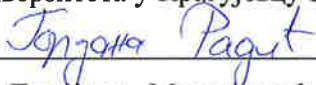
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву докторске дисертације кандидата Јелене Димитријевић под називом „Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

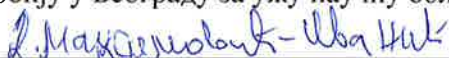
1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник;



2. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;



4. Др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“- Институт од националног значаја за Републику Србију у Београду за ужу научну област Биологија канцера, члан.



У Крагујевцу, _____