

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ			
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА			
ПРЕСЛОБ		19.06.2024	
ОРЕДБА	БРОЈ	СТАРИ	ОБРАЗЛОЖЕЊЕ
05	6548		

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.5.2024. године (број одлуке: IV-03-380/28) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Нови хетеронуклеарни Pt(II)-L-Zn(II) комплекси: испитивање антитуморске активности на ћелијама колоректалног карцинома, *in vitro*”, и испуњености услова кандидата Самира Вучеља, доктора медицине и предложеног ментора Тање Солдатовић, ваљаног професора за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА  
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА  
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
Нови хетеронуклеарни Pt(II)-L-Zn(II) комплекси: испитивање антитуморске активности на ћелијама колоректалног карцинома, <i>in vitro</i>
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицина
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
<p>1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања</p> <p>Механизам антитуморског дејства класичних лекова попут цисплатине је опширно истражен. Биомолекули који садрже сумпор показују велики афинитет према комплексима платине(II), а награђена једињења су одговорна за појаву нежељених ефеката. Дизајн нових хетеронуклеарних <i>cis</i>- и <i>trans</i>-Pt(II)-L-Zn(II) комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса могао би допринети да се превазиђу нежељени ефекти. Комплекси би били састављени од два јона метала различите Луисове киселости, координационе геометрије, кинетичких особина, афинитета и реактивности биомолекулима. Показивали би другачији механизам интеракција са биомолекулима што би било од значаја при испитивању њиховог цитотоксичног дејства.</p>

### 1.3.2. Полазне хипотезе

1. Комплексна једињења биће добијена синтезом и њихова структура биће потврђена помоћу елементарне микроанализе, инфрацрвене, нуклеарно-магнетно-резонанционе и масене спектроскопије
2. Добијени комплекси су стабилни у физиолошким условима
3. Комплекси који су изграђени почевши од дисплатине показиваће више вредности константи  $K_b$  и  $K_{sv}$  приликом испитивања њихових интеракција са ДНК и ХСА у односу на комплексе са трансплатинским делом
4. Везе које се остварују између хетеронуклеарних или полазног мононуклеарног комплекса су водоничне или Ван дер Валсове везе
5. Комплекси ће показивати значајну цитотоксичност и селективност

### 1.3.3. План рада

Планирана је експериментална студија током које ће се обавити синтеза хетеронуклеарних комплекса опште формуле *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II), испитати интеракције синтетисаних комплекса са ДНК и ХСА различитим методама, испитати цитотоксичност и селективност на различитим ћелијским линијама колоректалног карцинома и контрола, као и апоптоза, ћелијски циклус и пролиферација у ћелијама мишјег колоректалног карцинома СТ26. Истраживања ће бити спроведена у истраживачким лабораторијама Департмана за природно-математичке науке Државног универзитета у Новом Пазару, на Институту за хемију Природно-математичком факултету у Крагујевцу, на Хемијском факултету у Београду, као и у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

### 1.3.4. Методе истраживања

#### 1. Синтеза комплекса

Комплекси цинка(II) опште формуле  $[ZnCl_2(terpy-X)]$ , (*terpy-X* је 4,4',4-три-*tert*-бутил-2,2':6',2''-терпиридин) биће синтетизовани једноставним поступком мешања  $ZnCl_2$  и *terpy-X* лиганда, у моларном односу 1:1, у етанолу. Синтеза хетеронуклеарних комплекса опште формуле *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II) започеће од аква аналога полазних мононуклеарних комплекса платине(II) и цинка(II). У водени раствор Pt(II) комплекса, водени раствор мостног лиганда (пиразин или 4,4'-бипиридил), додаваће се у порцијама на собној температури. После 1 h раствор комплекса цинка(II) биће додан у порцијама. Вредност pH подешава се на 4,5 са 0,1 M HClO<sub>4</sub>, а реакциона смеша ће се оставити да се меша преко ноћи. Добијени обојени раствор ће бити филтриран и остављен по страни да споро упарава на собној температури. Пречишћавање комплекса ће се обавити у додавањем у малим количинама диметилформамида (ДМФ) поновним таложењем и уклањањем растварача помоћу ротационог упаривача. У случају мање растворљивих мононуклеарних комплекса користиће се ДМФ као растварач. Добијени комплекси ће бити окарактерисани елементарном анализом, <sup>1</sup>H NMR спектроскопијом и ESI-MS спектрометријом.

#### 2. Елементарна микроанализа

Анализа ће бити спроведена на апарату Vario III C, H, N, S Elemental Analyzer у CHS моду.

#### 3. Инфрацрвена (IR) спектроскопија

Снимање IR спектра биће спроведено помоћу спектрофотометра Perkin-Elmer FTIR 31725X.

#### 4. Протонска нуклеарно-магнетно-резонанциона (<sup>1</sup>H NMR) спектроскопија

Снимање <sup>1</sup>H NMR спектра комплекса биће обављено помоћу спектрофотометра Varian Gemini-200 NMR користећи деутерисану воду или диметил-сулфоксид као

растварач. Хемијска померања ће бити дата у односу на TSP (натријум-3-(триметилсилил)-пропионат-2,2,3,3-d4) као референтни стандард.

**5. ESI-MS масена спектроскопија**

Снимање масених спектра комплекса бићена урађено на уређају LTQ Orbitrap XL директним ињектовањем комплекса раствореног у метанолу.

**6. Интеракције комплекса са ДНК**

*Апсорпциона спектроскопска мерења*

Интеракције комплекса са ДНК ће бити проучаване помоћу Uv-Vis спектрофотометрије у циљу одређивања константе везивања (Kb).

*Флуоресцентна мерења*

Интеракције комплекса са ДНК ће бити испитиване и помоћу флуоресцентне спектроскопије, да би се утврдио афинитет и могући начин везивања комплекса за ДНК.

**7. Интеракције комплекса са хуманим серум албумином**

Ове интеракције ће бити изучаване применом флуоресцентне спектроскопије одржавањем константне концентрације протеина, а варирањем централне дужине екситације ће бити подешена на 285 nm, док ће се емисиони спектри снимати у опсегу од 300 - 500 nm.

**8. Симулације молекулског докинга**

Ова испитивања ће бити спроведена у циљу одређивања начина везивања испитиваних комплекса за макромолекуле, ДНК и ХСА. Структурне координате фрагмената канонског ДНК (PBD код 1BNA) и инктеркалационог ДНК (PBD код 1Z3F), као и ХСА (PBD код 4F5S) узете су из „Protein Data Bank” (PDB; <http://www.rcsb.org>). 1BNA представља кристалну структуру синтетичког ДНК. За симулацију се користи програм Autodock 4.2,18 а процена интеракција испитиваних комплекса са ДНК /ХСА молекулима вршиће се на основу MVD функција: MolDock, Docking, Rerank и Hbond. Резултати ће бити визуализовани коришћењем CHIMERA (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) молекулско графичког програма.

**9. МТТ тест за испитивање цитотоксичног деловања**

Вијабилност малигнух ћелија третираних новосинтетисаним комплексима ће се испитати МТТ (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenilertazolijum bromid) тестом по већ утврђеном протоколу. Ћелијске линије мишјег колоректалног карцинома (СТ26), хуманог колоректалног карцинома (HCT116 и SW480) и неканцерозне мишје мезенхималне матичне ћелије (mMSC) ће се излагати новосинтетисаним комплексима током 48 часова у различитим концентрацијама. Вијабилност ћелија ће се рачунати помоћу формуле: % вијабилних ћелија =  $(E-B)/(K-B) \times 100$ . E- ћелије третиране испитиваним комплексом (апсорбанца); B- контрола (апсорбанца); K- нетретиране ћелије (апсорбанца). У свим даљим експериментима испитиваће се биолошка активност комплекса који покаже најбољи индекс селективности МТТ тестом.

**10. Анализа апоптотске смрти**

Цитотоксични потенцијал новосинтетисаног комплекса анализираће се проточном цитометријом, на туморским ћелијама линије СТ26 третираних Аппехип-ом V и пропидијум-јодид-ом (PI) по већ утврђеном протоколу.

**11. Анализа потенцијалног про-апоптотског ефекта испитиваног комплекса**

Проточном цитометријом испитаћемо експресију про-апоптотског протеина Вах, анти-апоптотског протеина Bcl-2 и проценат ћелија које садрже активну каспазу-3 на туморским ћелијама линије СТ26.

**12. Анализа експресије Ki67**

Проточном цитометријом испитаћемо и експресију Ki67 на туморским ћелијама

## линије СТ26.

### 1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је синтеза хетеронуклеарних комплекса опште формуле *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II), карактеризација, испитивање интеракција са биомолекулима и испитивање цитотоксичности.

У складу са основним циљем поставили смо следеће експерименталне задатке:

1. Структуру добијених комплексних једињења одредити помоћу елементарне микроанализе, инфрацрвене, нуклеарно-магнетно-резонанционе и масене спектроскопије.
2. Испитати стабилност комплекса у физиолошким условима. Одређивање рКа вредности диаква аналога хетеронуклеарних комплекса.
3. Испитати интеракцију синтетисаних комплекса са ДНК и ХСА при различитим експерименталним условима.
4. Проучавање интеракције комплекса са ДНК и ХСА помоћу молекулског докинга.
5. Испитати потенцијалну антитуморску активност синтетисаних хетеронуклеарне комплексе опште формуле *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II).

### 1.3.6. Резултати који се очекују

На основу начина синтезе претпостављамо да ће се добити нови хетеронуклеарни комплекси *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II) комплекси са мостним лигандима пиразин или 4,4'-бипиридил, чију структуру ћемо утврдити применом различитих експерименталних техника. Новосинтетисани комплекси би требало да покажу одређену антитуморску активност, што може бити основа за њихова даља предклиничка испитивања. Ова тематика је веома актуелна, што потврђује велики број публикованих радова у овој области истраживања. Поред тога, предложена студија нових комплекса повећава могућност да се пронађе лек који би имао бољи фармаколошки ефекат од оних који су у клиничкој употреби.

### 1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Колоректални карцином представља један од водећих узрока смртности од малигнитета на глобалном нивоу. Ова чињеница допринела је да се истраживања у области медицинске неорганске хемије усмере на испитивање комплекса који су структурно различити од цисплатине, као и комплекса других јона метала. Дизајн нових хетеронуклеарних комплекса могао би бити један од начина да се превазиђу ограничења деловања антитуморских лекова. Два метална јона који се разликују по Луисовој киселости, могу утицати на различите координације биомолекула у истом комплексу и тиме могу побољшати селективност према ћелијама рака повећавајући антитуморско деловање и смањујући токсичност према здравим ћелијама. У планираној експерименталној студији прво ће се извршити синтеза и карактеризација хетеронуклеарних комплексних једињења опште формуле *cis*- и *trans*-Pt(II)-L-Zn(II). Након тога испитиваће се интеракције са ДНК и ХСА помоћу експерименталних и компјутерских метода. Цитотоксичност хетеронуклеарних комплекса испитиваће се на ћелијским линијама мишјег колоректалног карцинома (СТ26), хуманог колоректалног карцинома (HCT116 и SW480), и неканцерозним мишјим мезенхималним матичним ћелијама (mMSC). Такође, испитиваће се програм ћелијске смрти и динамика ћелијског циклуса ћелијске линије СТ26. На крају, добијени резултати ће указати на то која врста комплексних једињења, мононуклеарна или хетеронуклеарна, је обећавајућа у третману колоректалног карцинома.

Литература:

1. Soldatović TV, Selimović E, Milivojević N, Jovanović M, Šmit B. Novel heteronuclear Pt (II)-L-Zn (II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give promising antitumor activity?. Applied Organometallic Chemistry.

2020;34(10):e5864. doi:10.1002/aoc.5864

2. Soldatović TV, Šmit B, Mrkalić EM, Matić SL, Jelić RM, Serafinović MĆ, Gligorijević N, Čavić M, Arandelović S, Grgurić-Šipka S. Exploring heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes as potential antitumor agents. *J Inorg Biochem.* 2023;240:112100. doi:10.1016/j.jinorgbio.2022.112100.

3. Kolenović Serezlić M, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Matić SL, Ćendić Serafinović M, Nikodijević D, Jovanki ĆJ, Grgurić-Šipka S, Soldatović TV. Heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes: Influence of the substituent in 4'-position in inert terpy ligand on antigenotoxicity, potential antitumor activity and mechanism of interactions of the complexes with biomolecules. *Appl. Organomet. Chem.* 2024;38(4):e7413. doi:10.1002/aoc.7413

4. Rizvi MA, Zaki M, Afzal M, Mane M, Kumar M, Shah BA, Srivastav S, Srikrishna S, Peerzada GM, Tabassum S. Nuclear blebbing of biologically active organoselenium compound towards human cervical cancer cell (HeLa): in vitro DNA/HSA binding, cleavage and cell imaging studies. *Eur J Med Chem.* 2015;27(90):876-88. doi:10.1016/j.ejmech.2014.12.014.

5. Kelly JM, Tossi AB, McConnell DJ, Ohuigin C. A study of the interactions of some polypyridylruthenium (II) complexes with DNA using fluorescence spectroscopy, topoisomerisation and thermal denaturation. *Nucleic Acids Res.* 1985;13(17):6017-34. doi:10.1093/nar/13.17.6017.

6. 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. doi:10.18632/oncotarget.25610.

7. Popović A, Nikolić M, Mijajlović M, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Canović P, Milovanović M, Radisavljević S, Mededović M, Petrović B, Jovanović I. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit. Met. Chem.* 2019;44:219-228. doi:10.1007/s11243-018-0285-6

8. Bata Konovalov, Andjela A Franich, Marina Jovanović, Milena Jurisević, Nevena Gajović, Marina Jovanović, Nebojša Arsenijević, Veljko Maric, Ivan Jovanović, Marija D. Živković, Snežana Rajković. Synthesis, DNA-/bovine serum albumin-binding affinity, and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine-bridging ligand. *Appl. Organomet. Chem.* 2021;35(3):e6112. doi:10.1002/aoc.6112

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Хипотеза да се инкорпорацијом два различита јона метала у истом молекулу може побољшати антитуморска активност је већ доказана. Серија хетерометалних комплекса злата(I) и платине(II) са новим бипиридиламин-фосфин лигандом показује антипролиферативно дејство *in vitro* на хуманим ћелијама карцинома у опсегу цисплатине или више [1], док хетерометални комплекси на бази Ru(II) и Re(I) показују већу антиканцерогену активност од цисплатине уз испољавање одређене селективности према ћелијама карцинома [2]. Испитивање интеракција карбонил хетерометалних Ru(II) и Fe(II) комплекса који садрже полипиридилне лиганде не показује корелацију између повећања  $\pi$  карактеристика полипиридилног лиганда и ефекта на одрживост ћелија у туморским и нормалним ћелијама [3]. Хетеронуклеарни комплекси рутенијум-злато (Ru-Au) на бази Au-N-хетероцикличног карбена (NHC) били су испитивани *in vitro* на ћелијским линијама хуманог карцинома бубрега (Caki-1). Студија је показала да су хетеронуклеарни комплекси били значајно цитотоксичнији од Ru(II) или Au(I) деривата [4].

Полиазин Ru(II)–Pt(II) супрамолекуларни комплекс показује значајну инхибицију раста ћелија, модификацију ДНК и токсичност према F98 малигним ћелијама глиома [5]. Четири нова хетеронуклеарна комплекса опште формуле cis- и trans-Pt(II)-L-Zn(II) (L = 4,4'-бипиридил или пиразин) су синтетисана и испитивана у погледу њихове потенцијалне антитуморске активности. Добијени резултати су показали да новосинтетисани хетеронуклеарни комплекс  $[\{trans-PtCl(NH_3)_2(\mu-4,4'-bipy)ZnCl(terpy)\}](ClO_4)_2$  показује већу селективну цитотоксичност према ћелијама хуманог колоректалног карцинома HCT-116 у односу на цисплатину [6,7].

#### Литература:

1. Cocic D, Jovanovic-Stevic, S, Jelic R, Matic, S, Popovic S, Djurdjevic P, Baskic, D, Petrovic B. Homo- and hetero-dinuclear Pt(II)/Pd(II) complexes: Studies of hydrolysis, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, DFT calculations, molecular docking and cytotoxic activity. Dalton Trans. 2020;49:14411–14431. doi:10.1039/D0DT02906H
2. Ma X, Lu J, Yang P, Huang B, Li R, Ye R. Synthesis, characterization and antitumor mechanism investigation of heterometallic Ru(II)-Re(I) complexes. Front Chem. 2022;10(890925):1-10. doi:10.3389/fchem.2022.890925
3. Kolenović Serezlić M, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Matić SL, Ćendić Serafinović M, Nikodijević D, Jovanki ĆJ, Grgurić-Šipka S, Soldatović TV. Heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes: Influence of the substituent in 4'-position in inert terpy ligand on antigenotoxicity, potential antitumor activity and mechanism of interactions of the complexes with biomolecules. Appl. Organomet. Chem. 2024;38(4):e7413. doi:10.1002/aoc.7413
4. Elie BT, Pecheny Y, Uddin F, Contel M. A heterometallic ruthenium-gold complex displays antiproliferative, antimigratory, and antiangiogenic properties and inhibits metastasis and angiogenesis-associated proteases in renal cancer. J Biol Inorg Chem. 2018;23(3):399-411. doi:10.1007/s00775-018-1546-8
5. Jiang X, Zhu N, Zhao D, Ma Y. New cyclometalated transition-metal based photosensitizers for singlet oxygen generation and photodynamic therapy. Sci China Chem. 2016;59(1):40–52. doi:10.1007/s11426-015-5519-2
6. Soldatović TV, Selimović E, Milivojević N, Jovanović M, Šmit B. Novel heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give promising antitumor activity? Appl Organomet Chem. 2020;34(10):e6023. doi:10.1002/aoc.5864
7. Soldatović TV, Šmit B, Mrkalić EM, Matić SLj, Jelić RM, Ćendić Serafinović M, Gligorijević N, Čavić M, Arandelović S, Grgurić-Šipka S. Exploring heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes as potential antitumor agents. J. Inorg Biochem. 2023;240:112100-112122. doi:10.1016/j.jinorgbio.2022.112100

#### 1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Предложена тема је научно утемељена, дизајн истраживања је прецизно осмишљен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу чији је циљ испитивање антитуморског ефекта новосинтетисаних Pt(II)-L-Zn(II) комплекса на ћелијским линијама колоректалног карцинома, као и истраживање механизма њиховог деловања.

#### 2. Подаци о кандидату

##### 2.1. Име и презиме кандидата:

Самир Вучељ

##### 2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије медицине; 2011. године
2.3.Биографија кандидата (до 1500 карактера):
<p>Самир Вучељ, рођен 12. децембра 1982. године у Рватска, Лепосавић, Република Србија, истакао се одличним успехом у основној и средњој школи у Новом Пазару. Наставио је образовање на Факултету медицинских наука Универзитета у Београду, где је уписан 2001. године. Дипломирао је 2007. године са просечном оценом 9,11 и стекао назив доктора медицине. Од 2008. године запослен је у Општој болници у Новом Пазару, на одељењу интерне медицине. Специјализацију из интерне медицине започео је 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, завршио са одличном оценом 2018.год. Ужу специјализацију из гастроентерохепатологије уписао 2020. год. завршио 2021. год. са оценом десет. Такође, уписао је докторске академске студије 2011. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје: Интерна медицина. Усмени део докторског испита положио је 2023. године са оценом десет а тренутно је ангажован на изради и пријави теме своје докторске дисертације. Аутор је и коаутор три научна рада. Течно говори енглески језик.</p> <p>e-mail: <a href="mailto:vucelj.samir@gmail.com">vucelj.samir@gmail.com</a>; контакт телефон: 062 9471373</p>
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
<p>Претходни истраживачки рад кандидата углавном је фокусиран на патологију дигестивног система. Кандидат је учествовао као аутор или коаутор у три научне публикације, а био је и први аутор на раду објављеном у часопису М51 категорије, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.</p>
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број <sup>1</sup> , категорија):
<p><b>Vucelj S, Corovic I, Jovanovic M, Petrovic A, Stanisavljevic I, Stojanovic B, Corovic K, Andrejevic I, Zdravkovic N, Dimitrijevic Stojanovic M, Balovic G, Stojanovic B. Associations Between Metabolic Syndrome, Ulcerative Colitis, and Fecal sST2 and CXCL8 Levels: Unveiling New Inflammatory Pathways. <i>Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)</i>. 2024;0(0). <a href="https://doi.org/10.2478/sjecr-2023-0013">https://doi.org/10.2478/sjecr-2023-0013</a> M51</b></p>
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
<p>На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Самира Вучеља, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Кандидат испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.</p>
<b>3. Подаци о предложеном ментору</b>
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Тања Солдатовић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор, 22.12.2020.

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Хемија/Неорганска хемија
3.4. НИО у којој је запослен:
Државни универзитет у Новом Пазару
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<p>1. Kolenović Serezlić M, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Matić SLj, Ćendić Serafinović M, Nikodijević D, Jovankić J, Grgurić-Šipka S, <b>Soldatović TV</b>. Heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes: influence of the substituent in 4'-position in inert terpy ligand on antigenotoxicity, potential antitumor activity and mechanism of interactions of the complexes with biomolecules. <b>Appl Organomet Chem</b>. 2024;e7413. doi:10.1002/aoc.7413 <b>M21</b></p> <p>2. <b>Soldatović TV</b>, Šmit B, Mrkalić EM, Matić SL, Jelić RM, Serafinović MĆ, Gligorijević N, Čavić M, Arandelović S, Grgurić-Šipka S. Exploring heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes as potential antitumor agents. <b>J Inorg Biochem</b>. 2023; 240:112100. doi:10.1016/j.jinorgbio.2022.112100. <b>M21</b></p> <p>3. Halilagić A, Selimovića E, Katanić Stanković JS, Srećković N., Virijević K, Živanović M N, Šmit B, <b>Soldatović TV</b>. Novel heterometallic Zn(II)-L-Cu(II) complexes: studies of the nucleophilic substitution reactions, antimicrobial, redox and cytotoxic activity. <b>J Coord Chem</b>. 2022;75(3-4):472–492. doi:10.1080/00958972.2022.2048376 <b>M23</b></p> <p>4. <b>Soldatović TV</b>, Selimović E, Milivojević N, Jovanović M, Šmit B. Novel heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give promising antitumor activity? <b>Appl Organomet Chem</b>. 2020;34(10):e6023. doi:10.1080/00958972.2019.156922 <b>M21</b></p> <p>5. Selimović E, Komolkin AV, Davletbaeva DA, Egorov AV, <b>Soldatović T</b>. Interactions of nitrogen-donor biomolecules with copper(II) complexes in Tris buffer. <b>J Coord Chem</b>. 2020;73(1):17-34. doi:10.1080/00958972.2020.1730336 <b>M22</b></p> <p>6. <b>Soldatović TV</b>, Selimović E, Šmit B, Ašanin D, Planojević N, Marković S, Puchta R, Alzoubi B. Interactions of zinc(II) complexes with 5'-GMP and their cytotoxic activity. <b>J Coord Chem</b>. 2019;72(4): 690-706. doi:10.1080/00958972.2019.1569229 <b>M23</b></p>
3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<p>1. Kolenović Serezlić M, Hasić R, Ašanin D, Šmit B, Matić SLj, Ćendić Serafinović M, Nikodijević D, Jovankić J, Grgurić-Šipka S, <b>Soldatović TV</b>. Heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes: influence of the substituent in 4'-position in inert terpy ligand on antigenotoxicity, potential antitumor activity and mechanism of interactions of the complexes with biomolecules. <b>Appl Organomet Chem</b>. 2024;e7413. doi:10.1002/aoc.7413 <b>M21</b></p> <p>2. <b>Soldatović TV</b>, Šmit B, Mrkalić EM, Matić SL, Jelić RM, Serafinović MĆ, Gligorijević N, Čavić M, Arandelović S, Grgurić-Šipka S. Exploring heterometallic bridged Pt(II)-Zn(II) complexes as potential antitumor agents. <b>J Inorg Biochem</b>. 2023;240:112100. doi:10.1016/j.jinorgbio.2022.112100. <b>M21</b></p> <p>3. <b>Soldatović TV</b>, Selimović E, Milivojević N, Jovanović M, Šmit B. Novel heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give</p>



promising antitumor activity? <i>Appl Organomet Chem.</i> 2020;34(10):e6023. doi:10.1080/00958972.2019.156922 <b>M21</b>
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
За ментора ове докторске дисертације предлаже се Тања Солдатовић, ванредни професор на Државном универзитету у Новом Пазару за ужу научну област Хемија/Неорганска хемија. Ванредни професор Тања Солдатовић испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и општим актом Универзитета у Крагујевцу.
<b>4. Подаци о предложеном коментору</b>
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
Иван Јовановић
4.2. Звање и датум избора:
Редовни професор, 21.09.2021./25.11.2021.
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицина, Микробиологија и имунологија/Онкологија
4.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
<p>1. Petrovic A, <b>Jovanovic I</b>, Jurisevic M, Jovanovic MZ, Jovanovic MM, Pavlovic S, Arsenijevic N, Supic G, Vojvodic D, Jovanovic MM, Gajovic N. Metformin promotes antitumor activity of NK cells via overexpression of miRNA-150 and miRNA-155. <i>Am J Transl Res.</i> 2023;15(4): 2727-2737. <b>M23</b></p> <p>2. Jovanovic M, Geller D, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, Supic G, Vojvodic D, <b>Jovanovic I</b>. Dual blockage of PD-L/PD-1 and IL33/ST2 axes slows tumor growth and improves antitumor immunity by boosting NK cells. <i>Life Sci.</i> 2022;289:120214. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120214. <b>M21</b></p> <p>3. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, Jovanovic M, Mijailovic Z, Lukic S, Zornic N, Vukicevic V, Stojanovic J, Maric V, Jovic M, <b>Jovanovic I</b>. IL 33 Correlates With COVID-19 Severity, Radiographic and Clinical Finding. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2021;8:749569. doi: 10.3389/fmed.2021.749569. <b>M21</b></p> <p>4. S. Jovanović-Stević, D. Ćočić, R. Puchta, J. Bogojeski, M. Jurišević, N. Gajović, S. Jakovljević, N. Arsenijević, <b>I. Jovanović</b>, B. Petrović. <i>Appl Organomet Chem.</i> 2022;36(2):e6532. doi: 10.1002/aoc.6532. <b>M21</b></p> <p>5. Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Djukic M, Radojevic I, Jelic R, Jurisevic M, Radic G, Gajovic N, Arsenijevic N, <b>Jovanovic I</b>, Markovic N, Stojkovic D, Jevtic V. Synthesis, characterization, HSA/DNA binding, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with</p>

some esters of (S,S)-propylenediamine-N,N'-di-2-(3-methyl)butanoic acid. *Inorganica Chimica Acta*. 2021;528:120601. doi: 10.1016/j.ica.2021.120601. **M22**

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Petrović ĐS, Jovičić Milić SS, Đukić MB, Radojević ID, Jurišević MM, Gajović NM, Petrović A, Arsenijević NN, **Jovanović IP**, Avdović E, Stojković DL, Jevtić VV. Synthesis, characterization, HSA binding, molecular docking, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with propylenediamine derivatives of phenylalanine. *J Inorg Biochem*. 2023;246:112283. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112283. **M21**

2. Jovičić Milić SS, Jevtić VV, Radisavljević SR, Petrović BV, Radojević ID, Raković IR, Petrović ĐS, Stojković DL, Jurišević M, Gajović N, Petrović A, Arsenijević N, **Jovanović I**, Klisurić OR, Vuković NL, Vukić M, Kačániová M. Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles. *J Inorg Biochem*. 2022;233:111857. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111857. **M21**

3. Dimitrijević Stojanović MN, Franich AA, Jurišević MM, Gajović NM, Arsenijević NN, **Jovanović IP**, Stojanović BS, Mitrović SL, Kljun J, Rajković S, Živković MD. Platinum(II) complexes with malonic acids: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo antitumor activity and interactions with biomolecules. *J Inorg Biochem*. 2022;231:111773. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111773. **M21**

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

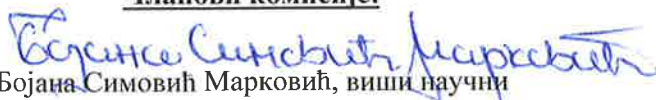
За коментора ове докторске дисертације предлаже се Иван Јовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицина/Микробиологија и имунологија, Онкологија. Редовни професор Иван Јовановић испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

## 5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Самир Вучељ одобри израда докторске дисертације под насловом „Нови хетеронуклеарни Pt(II)-L-Zn(II) комплекси: испитивање антитуморске активности на ћелијама колоректалног карцинома, in vitro” и да се за ментора/коментора именује Тања Солдатовић, ванредни професор / Иван Јовановић, редовни професор.

\*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

**Чланови комисије:**

  
Бојана Симовић Марковић, виши научни  
сарадник

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Медицина/Микробиологија и имунологија


**Председник комисије**

  
Данијела Стојковић, научни сарадник

Институт за информационе технологије  
Универзитета у Крагујевцу

Хемија/Неорганска хемија

**Члан комисије**

  
Сања Јурговић Шипка, редовни професор  
Хемијски факултет Универзитета у Београду  
Хемија/Општа и неорганска хемија

**Члан комисије**