

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЈЕМАЊИ		09.06.2023	
Орг. још.	Број	Активност	
05	6158		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 13.04.2023. године, одлуком број IV-03-226/8, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине“ кандидата Јелене Димитријевић, у следећем саставу:

1. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник;
2. 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, Универзитета у Београду за ужу научну област Онкологија и генетика, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јелене Димитријевић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Јелене Димитријевић под називом „Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине“ урађена је под менторством проф. др Марије Миловановић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф. др Јелене Пантић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

У Уводу докторске дисертације приказана су актуелна знања о процесу канцерогенезе, као и утицају инфламације на настанак и прогресију колоректалног карцинома као једног од најчешћих тумора у људској популацији. Уз то, приказани су и важећи принципи хемотерапије колоректалног карцинома са освртом на недостатке овакве терапије и следствену потребу за развојем нових терапеутика у циљу њеног побољшања. Даље је указано на важност бакра као есенцијалног елемента у различитим физиолошким процесима, али и канцерогенези. Истакнуто је да се, међу прелазним металима који се користе у истраживању нових потенцијално активних металокомплекса, бакар нашао захваљујући значајној антитуморској активности уз потенцијално мање нежељених дејстава.

Циљеви докторске дисертације су јасно и прецизно дефинисани, а односе се на карактеризацију и испитивање антитуморске активности новосинтетисаних бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелијама тумора мишјег и хуманог порекла, као и ефекат испитиваних комплекса на прогресију тумора у хетеротопском моделу мишјег карцинома колона.

У поглављу Материјал и методе детаљно је описан поступак синтезе испитиваних комплекса, као и њихова карактеризација, односно испитивање интеракција са биомолекулима. Коришћењем линија хуманих и мишјих туморских ћелија испитана је цитотоксичност, проапоптотски и антипролиферативни ефекат испитиваних комплекса. Описана је методологија испитивања ефекта тестираних комплекса бакра на прогресију тумора у моделу хетеротопског мишјег карцинома колона праћењем раста примарног тумора и одређивањем броја и величине метастатских колонија у плућима и јетри. Могући механизми антитуморске активности испитиваних комплекса *in vivo*, анализирани су детекцијом експресије гена за бројне молекуле укључене у пролиферацију и преживљавање туморских ћелија, као и маркере инфламације у ткиву примарног тумора.

Резултати докторске дисертације су јасно и систематично представљени и садрже 23 фигуре, 3 слике, 2 шеме и 12 табела. Из приказаног је закључено да новосинтетисани бинуклеарни комплекси бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине, а нарочито комплекс бакра(II) са S-изоамил дериватом тиосалицилне киселине, заустављају туморске ћелије у G2/M фази ћелијског циклуса и значајно редукују вијабилност ћелија мишјег карцинома плућа LLC1 и мишјег карцинома колона СТ26. Показано је да комплекс бакра(II) са S-изоамил дериватом тиосалицилне киселине значајно инхибира раст и метастазирање тумора смањујући експресију инфламацијских молекула у ткиву примарног хетеротопског карцинома колона миша.

У поглављу Дискусија, добијени резултати су анализирани, објашњени и упоређени са резултатима других актуелних релевантних научних радова. У докторској дисертацији је цитирано 188 референци.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Колоректални карцином спада у најчешће туморе и један је од водећих узрока смртности од малигних болести. Упркос сталном напретку у лечењу тумора, већина колоректалних карцинома је резистентна на конвенционалну терапију. Резултати бројних студија указују на значајне антитуморске ефекте различитих комплекса метала и њихов потенцијал за даљи развој терапије тумора и превазилажење нежељених дејстава конвенционалних хемиотерапеутика. Комплекси бакра представљају групу антитуморских агенаса који потенцијално показују мању токсичност, као и вероватноћу развоја резистенције, у поређењу са комплексима платине. У претходним студијама је описана серија комплекса бакра(II) са S-метил дериватом тиосалицилне киселине који показују цитотоксичку активност на ћелијама мишјег карцинома колона. У овој студији показана је значајна антитуморска активност новосинтетисаних бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине коришћењем ћелијских линија хуманог и мишјег порекла *in vitro*, као и *in vivo* у експерименталном моделу хетеротопског карцинома колона миша индукованог субкутаном инокулацијом СТ26 ћелија. Добијени резултати указују на значај испитивања ефеката комплекса бакра у експерименталној

терапији колоректалног карцинома и подстичу даљи развој потенцијално нових металотерапеутика.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Детаљним претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndex*“ и доступне литературе, коришћењем кључних речи „*binuclear copper(II) complexes*“, „*colon cancer*“, „*antitumor activity*“, „*cytotoxicity*“, „*inflammation*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методологије које су се бавиле испитивањем антитуморских ефеката бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине у експерименталном карциному колона. Сходно томе, Комисија констатује да је докторска дисертација под називом „**Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине**“ кандидата Јелене Димитријевић, представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Јелена Д. Димитријевић, рођена Миљковић, рођена је 26.11. 1978. године у Крагујевцу. Основну школу у Баточини и средњу школу у Крагујевцу завршила је са одличним успехом. Основне студије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу је завршила је 2009. године и стекла звање дипломирани биолог-еколог. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2014/2015. године, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама и положила све испите предвиђене програмом студија, укључујући и усмени докторски испит 31.05.2017. године са оценом 9 (девет), чиме је остварила просечну оцену студија 9,33 (девет и 33/100).

Од 12.07.2021. па до данас запослена је на пословима биолога у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, Одсек цитогенетске дијагностике, Одељење контроле фертилитета Клинике за гинекологију и акушерство.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Dimitrijević J**, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Arsenijević NN, Milovanović JZ, Stanković AS, Bukonjić AM, Tomović DL, Ratković ZR, Potočňák I, Samořová 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. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111078. **M21**
2. Velickovic M, Arsenijevic A, Acovic A, Arsenijevic D, Milovanovic J, **Dimitrijevic J**, Todorovic Z, Milovanovic M, Kanjevac T, Arsenijevic N. Galectin-3, Possible Role in Pathogenesis of Periodontal Diseases and Potential Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2021;12:638258. doi: 10.3389/fphar.2021.638258. **M21**
3. Zornic S, Lukovic B, Jevtovic A, **Dimitrijevic JD**, Simovic Markovic B, Pantic J, Radosavljevic G, Arsenijevic N. Overview of host defense peptides with promising anti-breast cancer activity. *Ser J Exp Clin Res.* 2021; doi: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2021-0052>. **M51**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Јелене Димитријевић садржи сва неопходна поглавља која укључују: Увод, Циљеве и хипотезе, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Докторска дисертација је написана на 88 страна и садржи 23 фигуре, 3 слике, 2 шеме и 12 табела. Циљеви истраживања и примењена методологија су у сагласности са наведеним у пријави теме докторске дисертације. Резултати истраживања су систематично и јасно представљени. У поглављу

Дискусија добијени резултати су адекватно анализирани и објашњени у поређењу са доступним и релевантним литературним подацима. Закључци су јасно дефинисани и у складу су са постављеним циљевима истраживања. Поглавље Литература садржи 188 цитираних релевантних научних радова.

У складу са наведеним, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јелене Димитријевић под називом „**Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине**“ по обиму и квалитету у потпуности одговара пријављеној теми.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације синтетисани су и окарактерисани нови S-изоалкил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући бинуклеарни комплекси бакра(II). Резултати испитивања антитуморских ефеката тестираних једињења су показали да бинуклеарни комплекси бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине, а нарочито комплекс бакра(II) са S-изоамил дериватом тиосалицилне киселине, заустављају туморске ћелије у G2/M фази ћелијског циклуса и значајно редукују вијабилност ћелија мишјег карцинома плућа LLC1 и мишјег карцинома колоне CT26.

Комплекс бакра(II) са S-изоамил дериватом тиосалицилне киселине значајно смањује раст примарног хетеротопског карцинома колоне миша, као и инциденцу метастазирања, величину и број метастаза у плућима и јетри. Додатно је показано да комплекс бакра(II) са S-изоамил дериватом тиосалицилне киселине значајно смањује експресију инфламацијских молекула (про-IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 и VCAM-1) у ткиву примарног хетеротопског карцинома колоне миша, што утиче на значајно смањење раста и метастазирања тумора.

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Комплекси метала су предмет бројних истраживања захваљујући, пре свега, значајном цитотоксичком и антипролиферативном ефекту који остварују код различитих врста тумора. Могућности њихове хемијске синтезе и модификације су бројне, а у циљу

проналажења ефикаснијих и стабилнијих једињења, која притом индукују мање нежељених ефеката.

Резултати ове докторске дисертацију пружају сазнања о антитуморској активности новосинтетисаних бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине у експерименталном карциному колона, подстичу њихово даље испитивање и указују на нове могућности у развоју експерименталне терапије тумора.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи, категорије M21.

Dimitrijević J, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Arsenijević NN, Milovanović JZ, Stanković AS, Bukonjić AM, Tomović DL, Ratković ZR, Potočňák I, Samořová 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. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111078.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине“ кандидата Јелене Димитријевић сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно планирано и спроведено.

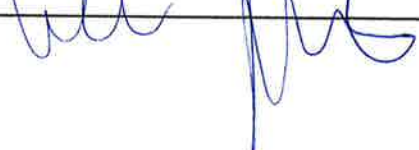
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јелене Димитријевић, под менторством проф. др Марије Миловановић и проф. др Јелене Пантић, представља оригинални научни допринос у области испитивања антитуморске активности комплекса бакра, као и даљем развоју експерименталне терапије тумора.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација кандидата Јелене Димитријевић под називом „Антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине“ буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Онкологија, председник



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

Гордана Радић

др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник Института за биолошка
истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику
Србију, Универзитета у Београду за ужу научну област Онкологија и генетика, члан

Д. Максимовић-Иванић

У Крагујевцу, мај 2023. године