

Универзитет у Крагујевцу  
Број: IV-03-877/2  
Датум: 09.12.2024.  
Крагујевац

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**- Проф. др Владимир Јањић, декан -**

**КРАГУЈЕВАЦ**

**Предмет: Обавештење о статусу материјала поводом Извештаја о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње Данијеле Нићифоровић**

ВЕЗА: Ваш број 05-12986 од 02.12.2024. године

Поштовани,

У складу са чланом 19. Пословника о раду Већа Универзитета (број: I-01-975 од 15.10.2024. године – пречишћен текст) обавештавамо Вас да су члан Комисије за претходна питања за медицинске науке, проф. др Дејан Баскић и надлежни проректори, прегледали Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње **Данијеле Нићифоровић** и констатовали да исти нема недостатке.

У том смислу, Ваш предлог испуњава услове да се упуту у процедуру прописану актима Вашег факултета и актима Универзитета стављањем на увид јавности на сајт Вашег факултета.

С поштовањем,

**Проректорка за наставу  
и студентска питања**

**LOZICA  
IVANOVIĆ**

Digitally signed by LOZICA  
IVANOVIĆ  
Date: 2024.12.09 19:28:58  
+01'00'

**Проф. др Лозица Ивановић**

**Проректорка за научноистраживачки рад**

**Biljana  
Petrović**

Digitally signed by  
Biljana Petrović  
Date: 2024.12.09  
11:54:18 +01'00'

**Проф. др Биљана Петровић**

**Univerzitet u  
Kragujevcu  
200034146**

Digitally signed by  
Univerzitet u Kragujevcu  
200034146  
Date: 2024.12.10 09:14:23  
+01'00'

ДОСТАВИТИ:

- декану Факултета;
- архиви.

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

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

ПРИМЉЕНО: 02.12.2024			
Орг.јед.	Број	Врлог	Вредност
05	42986		

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/25) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида”, и испуњености услова кандидата Данијеле Нићифоровић, доктора медицине и предложеног ментора др Снежане Јовановић Стевић, доцента Факултета медицинских наука у Крагујевцу, 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:
„Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида”
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>Предмет овог истраживања биће усмерен на синтезу, карактеризацију и испитивање антитуморске активности нових комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида. Отпорност малигнух тумора на комерцијалне цитостатике, као и присуство бројних нежељених ефеката, представљају значајан изазов у савременој онкологији. Стога је развој нових комплекса, заснованих на јонима прелазних метала са потенцијалним антитуморским својствима, од суштинског значаја за напредак у третману малигнух обољења.</p> <p>У оквиру овог истраживања биће спроведена серија <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> експеримената како би се испитала антитуморска ефикасност и молекулски механизми деловања новосинтетисаних</p>

комплекса. Поред тога, анализираће се и потенцијални нежељени ефекти ових једињења, са крајњим циљем идентификације нових механизма деловања и развоја перспективних терапијских агенаса за лечење малигних тумора.

### 1.3.2. Полазне хипотезе

- Састав и структура новосинтетисаних комплекса платине(II) биће потврђени на основу резултата елементалне микроанализе и различитих спектроскопских метода.
- Новосинтетисани комплекси платине(II) показују значајну цитотоксичност и селективност према ћелијама карцинома.
- Новосинтетисани комплекси платине(II) смањују метастатски потенцијал туморских ћелија.
- Новосинтетисани комплекси платине(II) показују значајно мање нежељене ефекте у односу на досадашње деривате платине.

### 1.3.3. План рада

Планирана је експериментална студија, током које ће се синтетисати два комплекса платине(II) са различитим пиридинским дериватима дикарбоксамида као инертним лигандима. Структура добијених комплексних једињења биће потврђена резултатима елементалне микроанализе, инфрацрвене и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије и масене спектрометрије. Биће испитани цитотоксичност и селективност новосинтетисаних комплекса на различитим мишићим и хуманим туморским и нетуморским ћелијским линијама, као и утицај на апоптозу, пролиферацију и миграцију туморских ћелија. Испитиваће се и потенцијално токсични ефекти комплекса, у *in vivo* моделу тумора дојке. Серуми мишева издвојиће се након 35 дана од индукције тумора и у њима одређивати концентрације трансаминаза, уреје и креатинина. Истраживање ће бити спроведено у Лабораторији за фармацеутску хемију на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Центру за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

### 1.3.4. Методе истраживања

#### 1. Синтеза комплекса

Синтетисаће се два нова комплекса платина(II)-јона опште формуле,  $[Pt(L1)Cl]Cl$  (Pt1) и  $[Pt(L2)Cl]Cl$  (Pt2), (где је L1 = N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(5-methyliazol-2-il)piridin-2,6-dikarboksamid и L2 = N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-di(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2,6-dikarboksamid). Синтеза једињења ће бити спроведена рефлуковањем смеше раствора, која садржи исте количине K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> и лиганда (L1 или L2) у диметилформамиду. После упаравања на вакуум упаривачу и додатком етра у вишку, комплекс ће се поталожити. Талог ће се одвојити цеђењем, испрати дестилованом водом и сушити на ваздуху. Структуре комплекса ће се потврдити применом елементалне микроанализе, инфрацрвене (IR) спектроскопије, протонске нуклеарно-магнетно-резонанционе (<sup>1</sup>H NMR) спектроскопије и MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight) масене спектрометрије.

#### 2. Кинетичка мерења

Кинетика и механизам супституционих реакција комплекса са биомолекулима као што су L-метионин (L-met), L-цистеин (L-cys) и гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP) изучаваће се на Perkin Elmer Lambda 35 спектрофотометру. Реакције ће се испитивати при физиолошким условима, на pH = 7,2 (25 mM Hepes пуферу) и температури 37 °C, уз додатак 50 mM NaCl да би се спречила хидролиза комплекса. Сва кинетичка мерења ће бити спроведена под условима реакције *pseudo*-првог реда (концентрација лиганда најмање 10 пута у вишку у односу на комплекс).

### **3. Интеракције комплекса са ct-DNA и хуманим серум албумином (HSA)**

Интеракције комплекса са DNA тимуса говечета (енгл. calf-timus, ct-DNA) ће бити проучаване помоћу Uv-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије. Да би се одредио афинитет и начин везивања комплекса за ct-DNA, реакције ће бити изучаване у присуству етидијум бромида као интеркалационог агенса и у присуству Hoechst 33258 (Hoe) реагенса као индикатора везивања преко мањих жлебова. Интеракције са HSA ће се изучавати помоћу флуоресцентне спектроскопије. Додатно, интеракције комплекса са DNA и HSA ће бити изучаване и применом молекуларног докинга.

### **4. Цитотоксички ефекат новосинтетисаних комплекса *in vitro***

Вијабилност туморских и нетуморских ћелија третираних новосинтетисаним комплексима ће се испитати МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) тестом по већ утврђеном протоколу. Ћелијске линије мишијег карцинома дојке (4T1), као и хуманог (MDA-MB 468) карцинома дојке, мишијег (B16F10) и хуманог (A375) меланома и хуманих фибробласта (MRC-5) ће се излагати новосинтетисаним комплексима током 48 часова у двоструко растућим концентрацијама. Процент вијабилних 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 покажу најбољи индекс селективности МТТ тестом.

### **5. Квантитативно испитивање апоптотске смрти**

#### **5.1. Анализа апоптотске смрти**

Цитотоксични потенцијал новосинтетисаних комплекса анализираће се проточном цитометријом на туморским ћелијама третираних Annexin-ом V и пропиридијум јодидом (PI) по већ утврђеном протоколу.

#### **5.2. Анализа потенцијалног про-апоптотског ефекта испитиваних комплекса**

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

### **6. Анализа ћелијског циклуса (утицаја на пролиферативни потенцијал)**

За анализу процентуалне заступљености малигнућ ћелија у одређеној фази ћелијског циклуса биће коришћен кит Vybrant® DyeCycle™ Ruby stain (Thermo Fisher Scientific, Inc. USA). За анализу експресије Ki67, Cyclin D, Cyclin E и p21 у туморским ћелијама које ће бити третиране IC50 концентрацијама новосинтетисаних комплекса током 24 часа користиће се проточна цитометрија.

### **7. Анализа утицаја на метастатски потенцијал**

Тестом миграције или „Scratch“ тестом испитаћемо утицај новосинтетисаних комплекса на метастатски потенцијал туморских ћелија (које ће бити третиране IC50 концентрацијама новосинтетисаних комплекса током 24 часа) по већ утврђеном протоколу. Добијене фотографије ће се анализирати помоћу софтверског програма ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD).

### **8. Експерименталне животиње**

Мишеви соја BALB/C, женског пола, старости од 6 до 8 недеља користиће се у *in vivo* експериментима.

### **9. Експериментални модел тумора дојке**

Тумор дојке индуковаће се апликацијом 4T1 ћелија, у дози од  $5 \times 10^3$ . Новосинтетисани комплекс ће се примењивати интраперитонеално у дози од 10mg/kg, ресуспендованован у 200µl физиолошког раствора, у режиму од укупно 5 доза, почев од дана палпације тумора на трећи дан. Аналогно томе, цисплатина ће се апликовати интраперитонеално у дози од 3mg/kg. Раст палпабилног примарног тумора пратиће се свакодневно, током наредних 14 дана, уз истовремено морфометријско одређивање величине тумора.

### **10. Испитивање потенцијално токсичних ефеката комплекса**

Након жртвовања, узеоће се крв из абдоминалне аорте мишева и из добијених серума

анализираће се вредности биохемијских параметара, попут трансаминаза, уреје и креатинина, у циљу процене могућих токсичних ефеката новосинтетисаних комплекса.

#### 1.1. Снага студије и величина узорка

Величина студијског узорка израчунаће се на основу вредности половине максималне инхибиторне концентрације (IC50) прелиминарних тестирања цитотоксичког ефекта комплекса платине(II) на неколико ћелијских линија у растућим концентрацијама. Број понављања експеримента биће израчунат узимајући у обзир вероватноћу грешке алфа ( $\alpha$ ) од 0.05 и снагу студије од 80% за Student-ов t тест (два независна узорка), за двосмерно тестирање хипотезе, на основу статистичког програма G\*Power3. Величина узорка за истраживање на мишевима ће се израчунати на основу резултата прелиминарно урађених експеримената и на основу студија сличног дизајна.

#### 1.2. Статистичка обрада података

За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 26.0. Подаци ће бити приказани као средње вредности и стандардне грешке (Mean $\pm$ SE).

#### 1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је синтеза, карактеризација и испитивање туморицидног ефекта новосинтетисаних комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида. У складу са основним циљем поставили смо следеће експерименталне задатке:

- 1) Синтеза комплекса платине(II) који садрже структурно различите инертне лиганде;
- 2) Карактеризација комплекса применом елементарне микроанализе, IR, <sup>1</sup>HNMR и MALDI-TOF спектроскопије;
- 3) Испитивање интеракције комплекса са микро- и макромолекулима применом експерименталних и рачунских метода;
- 4) Анализа потенцијалног тумороцидног ефекта новосинтетисаних комплекса, *in vitro*, на туморским и нетуморским ћелијским линијама;
- 5) Одређивање доминантног типа ћелијске смрти туморских ћелија изазване испитиваним супстанцама и испитивање молекулских механизма;
- 6) Испитивање утицаја комплекса на ћелијски циклус туморских ћелија, пролиферативни потенцијал, *in vitro*, као и на експресију контролора ћелијског циклуса;
- 7) Утврдити утицај комплекса на пролиферативни и метастатски потенцијал туморских ћелија, *in vitro*;
- 8) Анализа утицаја новосинтетисаних комплекса на раст примарног тумора дојке, *in vivo*;
- 9) Анализа потенцијалних токсичних ефеката комплекса, *in vivo*.

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да новосинтетисани комплекси испоље значајну анти туморицидну активност, што би могло представљати основу за даља претклиничка испитивања у *in vivo* моделима. Претпоставља се да своју анти туморску активност новосинтетисани испитивани комплекси остварују тако што спречавају пролиферацију и истовремено индукују смрт туморских ћелија, као и то да инхибирају метастазирање. Такође, очекује се да новосинтетисани комплекси остваре и значајано мање цитотоксичних нежељених догађаја.

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

Карцином дојке спада међу водеће узроке смртности од малигних обољења широм света. Иако су лекови на бази платине широко препознати као ефикасни

антитуморски агенси, они су често повезани са бројним нежељеним ефектима. Ова чињеница је подстакла истраживања усмерена на развој комплекса који су структурно различити од цисплатине, као и комплекса других металних јона. Дизајн нових комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида, представља потенцијални начин за превазилажење ограничења постојећих антитуморских лекова. У оквиру планиране експерименталне студије, прво ће се извршити карактеризација новосинтетисаних комплекса. Даље, испитиваће се реактивност комплекса према малим молекулима (L-met, L-cys и 5'-GMP) и макромолекулима (ct-DNA и HSA). Након тога, антитуморска активност ових комплекса биће испитана на ћелијским линијама мишјег карцинома дојке (4T1), хуманог карцинома дојке (MDA MB 468), мишјег (B16F10) и хуманог меланома (A375) као и нетуморској ћелијској линији фибробласта. Такође, биће испитан утицај новосинтетисаних комплекса на ћелијску смрт, динамику ћелијског циклуса и метастатски потенцијал туморских ћелија. Поред тога, биће испитана и нежељена дејства, односно неселективна цитотоксичност комплекса. На крају, очекујемо да добијени резултати укажу на значајни антитуморски и мали неселективни цитотоксични ефекат новосинтетисаних комплекса, што би могло допринети развоју нових, ефикаснијих лекова за лечење ових малигних обољења.

#### Литература:

1. Karges J, Stokes RW, Cohen SM. Metal Complexes for Therapeutic Applications, Trends in chemistry 2021; 3: 523-534.
2. Petrović B, Jovanović S, Puchta R, Eldik van R. Mechanistic insight on the chemistry of potential Pt antitumor agents as revealed by collaborative research performed in Kragujevac and Erlangen. Inorganica Chimica Acta 2019; 495: 118953.
3. Ćočić D, Jovanović S, Nišavić M, Baskić D, Todorović D, Popović S, Bugarčić DŽ, Petrović B. New dinuclear palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity. Journal of Inorganic Biochemistry 2017; 175: 67-79.
4. Jovanović-Stević S, Ćočić D, Puchta R, Bogojeski J, Jurišević M, Gajović N, Jakovljević S, Arsenijević N, Jovanović I, Petrović B. Assessment of biological activity of the caffeine-derived Pt(II) and Pd(II) complexes. Applied Organometallic Chemistry 2022; 36(2): e6532-6550.
5. Dimitrijević Stojanović MN, Franich AA, Jurišević MM, Gajović NM, Arsenijević NN, et al. 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.
6. Timerbaev RA, Hartinger GC, Aleksenko SS, Keppler KB. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: Advances in characterization using modern analytical methodology. Chemical Reviews 2006; 106: 2224-2248.

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

Испитивање понашања комплекса платине(II) у присуству различитих биомолекула значајно је са медицинског аспекта.<sup>1</sup> Добро је познато да се неки комплекси платине(II), као што су цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, интензивно користе у хемиотерапији као антитуморски реагенси. Међутим, њихова клиничка примена је ограничена појавом озбиљних нежељених ефеката.<sup>2</sup> Последњих неколико деценија, синтетисан је велики број других једињења платине(II) и палладијума(II) са циљем да се постигне боља активност и мања токсичност у односу на цисплатину. Неки од њих су испољили значајну антиканцерогену активност.<sup>3-5</sup> Сматра се да комплекси на бази јона прелазних метала испољавају антитуморску активност кроз интеракцију са молекулом DNA. Везивање комплекса платине за DNA се углавном дешава преко N7 атома гуанина. С обзиром да молекул DNA у својим комплементарним спиралним структурама садржи различиту секвенцу пуринских и пиримидинских база, сматра се да је

највише заступљена координација комплекса преко два молекула гуанозин-5'-монофосфата (5'-GMP) који се налазе на супротним ланцима DNA. Међутим, ћелије садрже и друге биомолекуле који могу реаговати са комплексима. Посебно велики афинитет комплекси платине(II) показују према биомолекулима који садрже сумпор, како у тиолном (L-cys) тако и у тиоетарском облику (L-met). Сматра се да су једињења Pt(II)-тиол јако стабилна и доводе се у везу са појавом споредних негативних ефеката приликом терапије (нефротоксичност, гастротоксичност, ототоксичност, кардиотоксичност и неуротоксичност). Зато је важно испитати кинетику и механизам интеракција комплекса са биомолекулима који садрже азот и сумпор, као и са самим DNA молекулом, јер добијене информације могу бити основа за разумевање токсичности и антиканцерогене активности комплекса.<sup>2</sup> На основу великог броја публикованих радова у овој области бројни истраживачи су увидели проблеме везане за структуру, хемијско и биолошко понашање комплекса платине. До сада су ситетисани и испитани многобројни комплекси платине(II) са обећавајућим анти туморским потенцијалом, међу којима су и комплекси који садрже азот- и кисеоник-донорске хелатне системе. Испитивања су спроведена како би се утврдила веза између структурних карактеристика и биолошке активности комплекса. Наиме, инертни лиганди комплекса комбинују различите стерне и електронске ефекте, узрокујући различиту растворљивост и реактивност у својој примени као анти туморски лекови. Модификација структуре инертних лиганата може значајно променити биолошко понашање комплекса, што је од фундаменталног значаја за развој ефикасног хемотерапеутика. Даље, везивање анти туморских агенаса за протеине је важан фактор у фармаколошком одговору лека. Серум албумини су најзаступљенији протеини у крвној плазми и имају кључну улогу у транспорту лека до циљног ткива или ћелије. Стога, испитивање интеракције метало-лека са протеинима може дати корисне информације о терапијском учинку лека.<sup>6</sup>

#### Литература:

1. Karges J, Stokes RW, Cohen SM. Metal Complexes for Therapeutic Applications, Trends in chemistry 2021; 3: 523-534.
2. Petrović B, Jovanović S, Puchta R, Eldik van R. Mechanistic insight on the chemistry of potential Pt antitumor agents as revealed by collaborative research performed in Kragujevac and Erlangen. Inorganica Chimica Acta 2019; 495: 118953.
3. Adhikari S, Nath P, Das A, Datta A, Baildya N, Duttaroy AK, Pathak S. A review on metal complexes and its anti-cancer activities: Recent updates from in vivo studies. Biomedicine & Pharmacotherapy 2024; 171: 116211.
4. Jovanović Stević S, Radisavljević S, Scheurer A, Ćočić D, Šmit B, Petković M, Živanović MN, Virijević K, Petrović B. Bis(triazinyl)pyridine complexes of Pt(II) and Pd(II): studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/HSA interactions, molecular docking and biological activity. Journal of Biological Inorganic Chemistry 2021; 26: 625-637.
5. Zornić S, Simović Marković B, Franich AA, Janjić GV, Jadranin MB, Avdalović J, Rajković S, Živković MD, Arsenijević NN, Radosavljević GD, Pantić J. Characterization, modes of interactions with DNA/BSA biomolecules and anti-tumor activity of newly synthesized dinuclear platinum(II) complexes with pyridazine bridging ligand. Journal of biological inorganic chemistry 2024;29:51-73.
6. Merlino A. Metallo drug binding to serum albumin: Lessons from biophysical and structural studies. Coordination chemistry reviews 2023; 480: 215026.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:
Предложена тема је научно утемељена, дизајн истраживања је пажљиво осмишљен и прецизно дефинисан, а методологија је јасно изложена. Ово је оригинално научно дело које има за циљ синтезу, карактеризацију и испитивање антитуморске активности комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида, на ћелијским линијама мишјег карцинома дојке (4T1), хуманог карцинома дојке (MDA MB 468), мишјег (B16F10) и хуманог меланома (A375) као и нетуморској ћелијској линији фибробласта (MRC-5). Поред тога, испитиваће се и потенцијални нежељени ефекти новосинтетисаних комплекса платине(II) са циљем идентификације нових механизма и терапијских агенаса за лечење малигнитета.
<b>2. Подаци о кандидату</b>
2.1. Име и презиме кандидата:
Данијела Нићифоровић
2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:
Докторске академске студије медицине; 2022. године.
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):
<p>Данијела Нићифоровић, рођена 8. јуна 1989. године у Крагујевцу, Република Србија, завршила је са одличним успехом основну школу и Другу крагујевачку гимназију (носилац Вукове дипломе и ђак генерације) у Крагујевцу. Током гимназијског школовања похађала је научно – истраживачки центар Петница из научне области биологија. Свој први научно-истраживачки рад на тему „Утицај азот-моноксида на концентрацију хлорофила а и б код врсте <i>Pisum sativum</i>”, у шеснаестој години живота, излагала је као постер презентацију у САНУ. Наставила је образовање на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где је уписана 2008. године. Дипломирала је 2015. године са просечном оценом 9,22 и стекла звање доктора медицине. Након обавезног лекарског стажа, успешно је положила стручни испит 2016. године. Од октобра 2017. до фебруара 2023. године радила је у Дому здравља Суботица као изабрани, породични лекар. Од 07. фебруара 2023. године запослена као клинички лекар у Центру за интернистичку онкологију у Универзитетском клиничком центру у Крагујевцу. Од 16. априла 2024. године уписала је прву годину специјалистичких студија из интернистичке онкологије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Такође, уписала је докторске академске студије у октобру 2022. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје: Онкологија. Усмени део докторандског испита положила је 27.09.2024. године са оценом 10. Као аутор/коаутор објавила је три научна рада.</p> <p>Контакт телефон: 065 58 78 067; Адреса становања: Лепенички булевар 3/69, 34000 Крагујевац e-mail: <a href="mailto:drmed.danijela.niciforovic@gmail.com">drmed.danijela.niciforovic@gmail.com</a></p>
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Кандидатова претходна истраживања су углавном била усмерена на обољења у области интернистичке онкологије, где је учествовао као аутор или коаутор у три научне публикације. Кандидат је делио прво ауторство рада објављеног у часопису М22 категорије, као и у часопису М23 категорије, чиме је испунио услове за пријаву докторске дисертације.



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):

1. Pavlovic D, **Niciforovic D\***, Papic D, Milojevic K, Markovic M. CDK4/6 inhibitors: basics, pros, and major cons in breast cancer treatment with specific regard to cardiotoxicity - a narrative review. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231205848. doi: 10.1177/17588359231205848. **M22**

2. Pavlovic D, **Niciforovic D\***, Markovic M, Papic D. Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol.* 2023;17:11795549231220297. doi: 10.1177/11795549231220297. **M23**

3. **Niciforovic D**, Pavlovic D, Papic D, Milojevic K, Spasojevic M, Milojevic S, Nedovic J, Markovic M. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors - Ribociclib - Induced ILD/Pneumonitis - The importance of early diagnosis: A case report. *Open J Clin Med Case Rep.* 2023;9(41);2162. doi: 10.52768/2379-1039/2162.

**\*These authors contributed equally and share first authorship.**

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

На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Данијеле Нићифоровић, 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.

### 3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Снежана Јовановић Стевић

3.2. Звање и датум избора:

Доцент, 14.09.2022. год.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Хемија/Примењена хемија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

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):

1. Milanović Ž, Marković Z, Kesić A, **Jovanović Stević S**, Petrović B, Avdović E. Influence of acid–base equilibrium on interactions of some monofunctional coumarin Pd(II) complexes with biologically relevant nucleophiles-comprehensive kinetic study. *Dalton Transactions.* **53**, 2024, 8275-8288. doi: 10.1039/d4dt00789a. **M21**

2. Živanović SA, Bukonjić MA, **Jovanović Stević S**, Bogojeski J, Ćocić D, Popović Bijelić A, Ratković RZ, Volarević V, Miloradović D, Tomović LjD, Radić PG. Complexes of copper(II) with tetradentate S,O-ligands: Synthesis, characterization, DNA/albumin interactions, molecular docking

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

simulations and antitumor activity. **Journal Inorganic Biochemistry**. 233, 2022, 111861. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111861. **M21**

3. **Jovanović-Stević S**, Ćočić D, Puchta R, Bogojeski J, Jurišević M, Gajović N, Jakovljević S, Arsenijević N, Jovanović I, Petrović B. Assessment of biological activity of the caffeine-derived Pt(II) and Pd(II) complexes. **Applied Organometallic Chemistry**. 36(2), 2022, e6532-6550. doi.org/10.1002/aoc.6532. **M21**

4. **Jovanović-Stević S**, Radisavljević S, Scheurer A, Ćočić D, Šmit B, Petković M, Živanović NM, Virijević K, Petrović B. *Bis*(triazinyl)pyridine complexes of Pt(II) and Pd(II): studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/HSA interactions, molecular docking and biological activity. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. 26(5), 2021, 625-637. doi: 10.1007/s00775-021-01879-3. **M21**

5. Ćočić D, **Jovanović S**, Radisavljević S, Korzekwa J, Scheurer A, Puchta R, Baskić D, Todorović D, Popović S, Matić S, Petrović B. New monofunctional platinum(II) and palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interaction, and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**. 189, 2018, 91-102. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.09.005. **M21**

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorске disertacije (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Pantelić N, Dimić D, Saoud M, Matović LR, **Jovanović Stević S**, Kasalović M, Dojčinović B, Zmejkovski BB, Banjac NR, Kaluđerović G. Triphenyltin(IV) compounds bearing modulated azo-carboxylato ligands: Synthesis, structural characterization, in vitro cytotoxicity, BSA/DNA binding affinity, and in silico studies. **Journal of Organometallic Chemistry**. 1013, 2024, 123158. doi:10.1016/j.jorganchem.2024.123158. **M22**

2. Ćočić D, **Jovanović-Stević S**, Jelić R, Matić S, Popović S, Djurdjević P, Baskić D, Petrović B. Homo- and hetero-dinuclear Pt(II)/Pd(II) complexes: studies of the hydrolysis, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, DFT calculation, molecular docking and cytotoxic activity. **Dalton Transactions**. 49(41), 2020, 14411-14431, doi: 10.1039/d0dt02906h. **M21**

3. Radisavljević S, Ćočić D, **Jovanović S**, Šmit B, Petković M, Milivojević N, Planojević N, Marković S, Petrović B. Synthesis, characterization, DFT study, DNA/BSA-binding affinity, and cytotoxicity of some dinuclear and trinuclear gold(III) complexes. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. 24(7), 2019, 1057-1076. doi: 10.1007/s00775-019-01716-8. **M21**

4. Ćočić D, **Jovanović S**, Nišavić M, Baskić D, Todorović D, Popović S, Bugarčić ŽD, Petrović B. New dinuclear palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**. 2017, 175, 67-79. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009. **M21**

5. **Jovanović S**, Obrenčević K, Bugarčić ŽD, Popović I, Žakula J, Petrović B. New bimetallic palladium(II) and platinum(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, interactions with CT-DNA, bovine serum albumin and cytotoxic activity. **Dalton Transactions**. 2016, 45(31), 12444-12457. doi: 10.1039/c6dt02226j. **M21**

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 се предлаже Снежана Јовановић Стевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хемија/Примењена хемија. Доцент Снежана Јовановић Стевић 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.

#### 4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

Бојана Симовић Марковић

4.2. Звање и датум избора:

Виши научни сарадник; 20.04.2022. године.

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицина/микробиологија и имунологија

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):

1. Volarevic V, **Markovic BS**, Jankovic MG, Djokovic B, Jovicic N, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML. Galectin 3 protects from cisplatin-induced acute kidney injury by promoting TLR-2-dependent activation of IDO1/Kynurenine pathway in renal DCs. **Theranostics**. 9(20), 2019, 976-6001. doi: 10.7150/thno.33959. **M21a**

2. Volarevic V, Zdravkovic N, Harrell CR, Arsenijevic N, Fellabaum C, Djonov V, Lukic ML, **Simovic Markovic B**. Galectin-3 Regulates Indoleamine-2,3-dioxygenase-Dependent Cross-Talk between Colon-Infiltrating Dendritic Cells and T Regulatory Cells and May Represent a Valuable Biomarker for Monitoring the Progression of Ulcerative Colitis. **Cells**. 8(7), 2019, 709. doi: 10.3390/cells8070709. **M21**

3. Acovic A, **Simovic Markovic B**, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR, Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. **Therap Adv Gastroenterol**. 11, 2018, 1756284818793558. doi: 10.1177/1756284818793558. **M21**

4. **Markovic BS**, Kanjevac T, Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. **Stem Cell Rev**. 14(2), 2018, 153-165. doi: 10.1007/s12015-017-9789-2. **M21**

5. **Simovic Markovic B**, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Mitrovic S, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Gal-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 $\beta$  in macrophages. **J Crohns Colitis**. 10(5), 2016, 593-606. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw013. **M21**

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. Zornić S, **Simović Marković B**, Franich AA, Janjić GV, Jadranin MB, Avdalović J, Rajković S, Živković MD, Arsenijević NN, Radosavljević GD, Pantić J. Characterization, modes of interactions with DNA/BSA biomolecules and anti-tumor activity of newly synthesized dinuclear platinum(II) complexes with pyridazine bridging ligand. **J Biol Inorg Chem.** 29(1), 2024, 51-73. doi: 10.1007/s00775-023-02030-0. **M22**

2. Milan M. Milutinović, Petar P. Čanović, Dragana Stevanović, Romana Masnikosa, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Milan M. Zarić, **Bojana Simović Marković**, Maja Misirkić Marjanović, Ljubica Vučićević, Maja Savić, Vladimir Jakovljević, Vladimir Trajković, Vladislav Volarević, Tatjana Kanjevac, and Ana Rilak Simović. Newly Synthesized Heteronuclear Ruthenium(II)/Ferrocene Complexes Suppress the Growth of Mammary Carcinoma in 4T1-Treated BALB/c Mice by Promoting Activation of Antitumor Immunity. **Organometallics.** 37(22), 2018, 4250–4266. doi: 10.1021/acs.organomet.8b00604. **M21**

3. Arsenijević M, Milovanovic M, Jovanovic S, Arsenijević 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.** 22(6), 2017, 807-817. doi: 10.1007/s00775-017-1459-y. **M21**

4. Potočňák I, Vranec P, Farkasová V, Sabolová D, Vataščinová M, Kudláčová J, Radojević ID, Čomić LR, **Markovic BS**, Volarevic V, Arsenijević N, Trifunović SR. Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part VI: Synthesis, structures, in vitro DNA binding, antimicrobial and anticancer properties of first row transition metal complexes with 5-chloro-quinolin-8-ol. **J Inorg Biochem.** 154, 2016, 67-77. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.10.015. **M21**

5. Zornić S, **Simović Marković B**, Franich AA, Živković MD, Luković B, Arsenijević NN, Radosavljević GD, Rajković S, Pantić J. Synthesis, characterization, DNA/BSA-binding affinity and biological activity of dinuclear palladium(II) complexes with aromatic N-heterocyclic bridging ligand. **Journal of Coord Chem.** 77, 2024, 710-729. doi.org/10.1080/00958972.2023.2301402. **M23**

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):

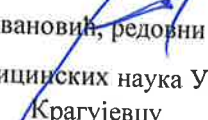
За коментора ове докторске дисертације се предлаже др Бојана Симовић Марковић, виши научни сарадник Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицина/Микробиологија и имунологија. Виши научни сарадник др Бојана Симовић Марковић испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за коментора 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 Данијели Нићифоровић одобри израда докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса платине(II) са пиридинским дериватима дикарбоксамида” и да се за ментора/коментора именује Снежана Јовановић Стевић, доцент / Бојана Симовић Марковић, виши научни сарадник.

\*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN


### Чланови комисије:

  
Др Иван Јовановић, редовни професор  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу  
Медицина/Микробиологија и имунологија;  
Онкологија

### Председник комисије

  
Др Тања Солдатовић, ванредни професор  
Државног универзитета у Новом Пазару  
Хемија/Неорганска хемија

### Члан комисије

  
Др Далибор Јовановић, доцент  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу  
Медицина/Патолошка анатомија

### Члан комисије