

ОБРАЗАЦ 3

ПРИЈЕМА		10.06	
Оријед.		Вредност	
05	6283		

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 22.1.2024. године (број одлуке: IV-03-12/21) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине”, и испуњености услова кандидата **Кемала Ћоровића**, доктора медицине и предложеног ментора **Данијеле Стојковић**, научног сарадника 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

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације:
Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине
1.2.Научна област докторске дисертације:
медицина
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
У контексту лечења, цисплатина и њени деривати као што су карбоплатина и оксалиплатина представљају камен темељац у хемотерапији, посебно у лечењу метастатских и локално унапредовалих облика болести. Иако су ови лекови показали значајне терапеутске користи, њихова употреба често је ограничена због нежељених ефеката и развоја резистенције код неких пацијената. То је подстакло научнике на потрагу за новим хемотерапеутским агенсима који би могли да нуде бољи баланс између ефикасности и токсичности. Савремена истраживања

усмерена су на истраживање комплекса паладијума, који показују обећавајуће биоактивне карактеристике, укључујући потенцијал за циљану антиканцерогену активност кроз селективну интеракцију са ДНК малигнућ хелија. Естарски лиганди, укључујући диалкил естри (*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине, представљају нови правац у развоју нових комплекса паладијума. Туморицидна активност комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине није испитивана у *in vitro* условима.

Истраживање новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са диалкил естрима има за циљ да допринесе развоју нових агенаса у терапији малигнућ обољења кроз детаљну карактеризацију и анализу њихове антитуморске активности. Очекивани научни допринос оваког истраживања је вишеструк: од доприноса знању о структури и биолошким ефектима нових комплекса до потенцијалне примене у експерименталном лечењу карцинома. Ова студија би могла да осветли нове механизме деловања антитуморских агенаса и отвори пут ка развоју нових и ефикаснијих лекова за борбу против малигнућ обољења.

1.3.2. Полазне хипотезе

- 1) Добијени резултати елементарне микроанализе за паладијум(II) комплексе показују да су израчунате вредности у сагласности са нађеним вредностима за процентуални састав угљеника, водоника и азота.
- 2) IR и NMR (1H и 13C) спектри за паладијум(II) комплексе показују предвиђену структуру комплекса.
- 3) новосинтетисани комплекси паладијума(II) показују значајни цитотоксички ефекат на малигнућ хелије (СТ26, 4Т1, НСТ116, MDA-MB-468,) у *in vitro* условима у поређењу са слабијим цитотоксичним ефектом на мишије мезенхималне матичне ћелије (mMSCs).
- 4) новосинтетисани комплекси паладијума(II) индукују апоптотску смрт малигнућ хелија
- 5) новосинтетисани комплекси паладијума(II) повећавају експресију ефекторског апоптотских протеина, каспазе-3.

1.3.3. План рада

Експериментална студија на материјалу анималног и комерцијалном материјалу хуманог порекла *in vitro*. У овој студији користиће се комплекси паладијум(II) са *O,O'*-диалкил естрима ($H_2-(S,S-(pddtyr))$ лиганда и то: дихлоро-*O,O'*-диетил-(*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс, дихлоро-*O,O'*-дипропил-(*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс, дихлоро-*O,O'*-дибутил-(*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс, дихлоро-*O,O'*-дипентил-(*S,S*-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс. Комплекси паладијум(II) биће синтетисани по модификованом поступку раније описаном у литератури. Карактеризација комплекса биће извршена помоћу елементарне микроанализе и спектроскопских метода (1H и ^{13}C NMR, UV-Vis).

Истраживање се фокусира на анализу ефеката новосинтетисаних комплекса на ћелијске линије карцинома дојке и колона, који су међу најдоминантнијим и најсмртоноснијим облицима карцинома у хуманој патологији. Оба ова типа карцинома су изузетно значајна у медицинским истраживањима због високе стопе смртности и сложености лечења. Хемотерапеутици, као есенцијални елемент адјувантне терапије, играју кључну улогу у сузбијању прогресије ових облика карцинома. Поред тога, истраживање укључује и коришћење мишијих мезенхималних матичних ћелија као контролне групе, што омогућава испитивање селективности деловања новооткривених комплекса. Овим приступом тежи се разумевању колико нови третмани специфично циљају малигнућ хелије, минимизирајући при томе штетне ефекте на здраве ћелије.

1.3.4. Методе истраживања

Елементарна микроанализа

Елементарна микроанализа је уобичајна метода која се ради на - C,H,N анализатору на

Институту за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу. Овом методом се одређује процентуални садржај атома угљеника, водоника, кисеоника у једињењима и на тај начин се утврђује састав једињења. Узорци се одмеравају непосредно пре анализе и аутоматски се анализирају на C,H,N – анализатору.

Инфрацрвена спектроскопија

Снимање инфрацрвених спектра биће спроведено на Институту за хемију Природно-Математичког факултета Универзитета у Крагујевцу на спектрофотометру Perkin-Elmer FTIR 31725X.

Нуклеарно-магнетно-резонанциона спектроскопија

Нуклеарно-магнетно-резонантна спектроскопија (NMR) је уобичајена метода која се ради на Varian Gemini-2000 (200 MHz) спектрофотометру на Институту за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Овом методом се региструју сигнали атома из различитих положаја у молекулу при чему се сваки сигнал доведи у везу са неком од познатих спинских интеракција, главним изворима података о молекулској структури и динамици. NMR спектроскопијом одрђујемо структуру једињења.

Линије малигнух ћелија

- Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA),
- Ћелијска линија мишијег карцинома колона CT26 (American Type Culture Collection CRL-2638, TCC, USA),
- Ћелијска линија хуманог колоректалног карцинома HCT 116 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-247™ USA),
- Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MDA-MB-468 (American Type Culture Collection ATCC® HTB-132™ USA),
- Мишије мезенхималне матичне ћелије (mMSC; Gibco Catalog number S1502-100) изоловане из коштане сржи C57BL/6 мишева

За култивацију наведених линија малигнух ћелија миша користиће се *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) у који је додат *Fetal Bovine Serum*, *L-glutamine*, *penicillin/streptomycin* и неесенцијалне аминокиселине. Малигне ћелије ће се узгајати у инкубатору на 37°C са 5% CO₂.

Цитотоксички ефекат новосинтетисаних комплекса паладијум(II) *in vitro*

MTT тест за испитивање цитотоксичног деловања

Вијабилност малигнух ћелија третираних новосинтетисаним комплексима ће се испитати МТТ тестом. Малигне ћелије ће се излагати новосинтетисаним комплексима током 24 сата у различитим концентрацијама. По истеку 24 часова, у свако бунарче ће се додати по 100 µl медијума са 20 % МТТ раствора (5mg/1ml у PBS-у). Плоче ће се инкубирати 4 сата. Оптичка густина (OD) одредиће се на таласној дужини од 595 nm, користећи *Microplate multimode detector Zenyth 3100, Anthos Labtec Instruments, Austria*. У свим даљим експериментима испитиваће се биолошка активност комплекса који покаже најбољи индекс селективности МТТ тестом.

Анализа апоптоске смрти

Цитотоксична активност новосинтетисаних комплекса биће процењена коришћењем протичне цитометрије, на ћелијама третираним са *Annexin V* и пропидијум-јодидом (PI). *Annexin V-FITC* је флуоресценцна проба која се специфично везује за фосфатидилсерин, који је присутан на површини ћелијске мембране. С друге стране, PI се везује за ДНК само ако је мембрански интегритет ћелије нарушен. Када ћелије постигну конфлуенцију од 70% у фласковима, медијум

ће бити замењен оним који садржи испитивани комплекси паладијума(II) у концентрацијама еквивалентним IC50 вредностима, које су претходно утврђене МТТ тестом. Контролне ћелије остају нетретирани. Након 24 часа, ћелије се перу и ресуспендују у одговарајућем пуферу. Након додавања 5 μ l *Annexin V-FITC* и 5 μ l PI, узорци се инкубирају 15 минута у заштићеним условима од светлости. Сваки узорак ће потом бити додатно разблажен са 400 μ l пуфера. Анализа ће бити спроведена на протичном цитометру, при чему ће се проценити 20.000 ћелија по узорку користећи FACS Calibur уређај. Подаци ће бити анализирани помоћу софтверског алата FlowJo. На основу анализе, ћелије ће бити категорисане као живе, у раној фази апоптозе или у касној фази апоптозе.

Анализа потенцијалног про-апоптоског ефекта испитиваног комплекса

Путем протичне цитометрије проценићемо процентуалну заступљеност ћелија са активираним каспазом-3. Туморске ћелије типа НСТ 116 ће бити изложене 24-часовној инкубацији са медијумом обogaћеним новосинтетисаним комплексима паладијума у концентрацији еквивалентној IC50 вредностима. Контролна група ће бити третирана искључиво комплетираним медијумом. Након тога, узорци ће бити процењени помоћу протичног цитометра (FACS Calibur, BD Biosciences, San Jose, USA). Резултати ће бити обрађени и анализирани користећи FlowJo софтверски алат (Tree Star).

Анализа експресије Ki67

Проточном цитометријом испитаћемо и експресију Ki67 на туморским ћелијама линије НСТ116, које ће бити третиране IC50 концентрацијама новосинтетисаних комплекса платине током 24 часа.

Анализа ћелијског циклуса и експресије циклина D3

Протоћном цитометријом ће се испитати утицај новосинтетисаних комплекса паладијума на ћелијски циклус третираних туморских ћелија НСТ116, као и на експресију циклина D3 као унутрашњег регулатора ћелијског циклуса.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је испитивање антитуморског дејства комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Синтетисати тетрадентатни лиганд (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселину, (H₂-(*S,S*-(pddtyr))
2. Синтетисати *O,O'*-диалкил естре тетрадентатног лиганда (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине, (R₂-(*S,S*-(pddtyr)). Естри који се синтетишу су:
 - *O,O'*-диетил естар (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине,
 - *O,O'*-дипропил естар (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине,
 - *O,O'*-дибутил естар (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине,
 - *O,O'*-дипентил естар (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине.

3. Синтетисати одговарајуће паладијум(II) комплексе са *O, O'*-диалкил естрима ($H_2-(S,S)-(pdtyr)$) лиганда. Комплекси који ће се синтетисати су:
 - дихлоро-*O, O'*-диетил-*(S,S)*-пропилендиамин-*N, N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил))
 - ацетато паладијум(II) комплекс,
 - дихлоро-*O, O'*-дипропил-*(S,S)*-пропилендиамин-*N, N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс,
 - дихлоро-*O, O'*-дибутил-*(S,S)*-пропилендиамин-*N, N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс,
 - дихлоро-*O, O'*-дипентил-*(S,S)*-пропилендиамин-*N, N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) ацетато паладијум(II) комплекс.
4. Састав добијених лиганда и комплекса утврдити на основу резултата елементарне микроанализе
5. Структуру лиганда и наглађених комплекса предвидети на основу њихових инфрацрвених и нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра
6. Анализа потенцијалног тумороцидног ефекта синтетисаних комплекса паладијума(II) *in vitro* на мишијим ћелијским линијама колоректаног карцинома (СТ26), карцинома дојке (4Т1) и мезенхималних матичних ћелија (mMSCs) и хуманим ћелијским линијама карцинома колоне (НСТ 116) и карцинома дојке (MDA-MB-468);
7. Анализа релативног односа некротске и апоптотске смрти туморских ћелија хуманог карцинома колоне (НСТ 116) изазване испитиваним комплексима паладијума(II);
8. Анализа молекулских механизма потенцијалне про-апоптотке активности комплекса паладијума(II).
9. Испитати утицај новосинтетисаних комплекса паладијума(II) на ћелијски циклус НСТ 116 ћелија *in vitro*.

1.3.6. Резултати који се очекују

Студија "Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (*S,S*)-пропилендиамин-*N, N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине" има за циљ да прошири тренутна сазнања о хемијској и биолошкој природи оваквих комплекса. Очекује се да ће новосинтетисани комплекси показати високу афинитет према ћелијским структурама малигнућ ћелија, што би могло довести до њихове цитотоксичне активности. Нарочито се антиципира да ће комплекси имати способност селективног везивања за DNA малигнућ ћелија, чиме би ометали њихову репликацију и потенцијално изазвали апоптозу.

Кроз процес карактеризације, очекује се детаљно разумевање структуралних и функционалних аспеката ових комплекса, чиме би се пружила основа за будуће модификације и оптимизације. Уз то, очекује се да ће аналитички тестови, попут МТТ теста, потврдити ову цитотоксичну активност и пружити квантитативне податке о ефикасности и селективности ових једињења.

Ова истраживања су од кључног значаја јер постоји стална потреба за развојем нових и ефикаснијих терапеутских агенаса, нарочито у борби против карцинома. Уколико се покаже да комплекси паладијума(II) са диалкил естрима имају значајну цитотоксичну активност према малигнућ ћелијама, отвориле би се могућности за њихову даљу разраду као потенцијалних антиканцерогених лекова. Такође, разумевање механизма деловања ових комплекса може довести до нових стратегија у дизајнирању терапијских агенаса. Укратко, резултати ове студије могли би значајно допринети области онкофармакологије, нудећи нову перспективу и могуће решење у борби против малигнућ обољења.

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

Колоректални карцином је међу најчешћим малигнитетима глобално, са посебно високом инциденцијом у развијеним земљама (1). Фактори ризика обухватају генетику, животне навике и хроничне болести црева (2). Лечење зависи од стадијума и локализације тумора и обухвата хируршко оперативно лечење, хемотерапију и радиотерапију. Новији приступи укључују циљану терапију и имунотерапију. Међутим, изостанак одговора или резистенција на хемотерапијске агенсе представља значајан изазов у лечењу, мотивишући истраживаче да синтетишу нове терапеутске агенсе (3). Паладијум је прелазни метал који припада платинској групи метала. Може се рећи да су једињења паладијума(II) структурни аналози једињења платине(II), осим што су једињења паладијума(II) 10^5 пута реактивнија, тј. лабилнија. Паладијум(II) и платина(II) - јони имају сличне хемијске особине јер имају d^8 електронску конфигурацију и граде квадратно-планарне комплексе. Стога интересовање за проучавање комплекса паладијума(II) у медицини интензивно расте због потенцијалних терапеутских својстава ових комплекса и настављају пут који је поставила цисплатина (4).

Циљ планиране студије је синтеза, карактеризација и испитивање антитуморске активности нових комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (*S,S*)-пропилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине. Антитуморска активност ће се одредити *in vitro* користећи МТТ тест на ћелијским линијама колоректалног карцинома миша (СТ26), карцинома дојке миша (4Т1), као и на хуманим ћелијским линијама карцинома колона (НСТ 116) и карцинома дојке (MDA-MB-468). Механизми ћелијске смрти, експресија молекула повезаних са апоптозом, као и утицај на ћелијски циклус и пролиферацију хуманог колоректалног карцинома, анализираће се коришћењем проточне цитометрије (5).

Ова студија ће по први пут истражити тумороцидни ефекат нових комплекса паладијума(II) и разоткрити механизме њиховог дејства *in vitro*. Очекујемо да добијени резултати могу наћи потенцијалну примену ових комплекса у експерименталном лечењу карцинома. Очекује се да испитивани комплекси покажу значајан цитотоксични ефекат на ћелијским линијама мишјих и хуманих карцинома *in vitro*. Ово дејство би било посредовано стимулацијом ефекторских молекула апоптозе и инхибицијом пролиферације малигних ћелија кроз утицај на ћелијски циклус.

1. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* (Basel). 2021;13(9).

2. Hull R, Francies FZ, Oyomno M, Dlamini Z. Colorectal Cancer Genetics, Incidence and Risk Factors: In Search for Targeted Therapies. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9869-82.

4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-78.

5. Karges J, Stokes RW, Cohen SM. Metal Complexes for Therapeutic Applications. *Trends Chem*. 2021;3(7):523-34.

5. Dimitrijević Stojanović MN, Franich AA, Jurišević MM, Gajović NM, Arsenijević NN, Jovanović IP, 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.

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

Колоректални карцином, који обухвата карциноме дебелог црева и ректума, заузима високо место на листи најчешћих малигних обољења на глобалном нивоу. Према подацима Светске здравствене организације, колоректални карцином је трећи најчешћи карцином код мушкараца и други код жена у погледу инциденције. Такође је други водећи узрок смрти од карцинома глобално, са процењених 900.000 смртних случајева годишње (1). Ризик од обољевања варира

географски, са највишим стопама инциденције у Северној Америци, Европи и Аустралији. Индустијализоване земље имају знатно већу учесталост овог обољења у поређењу с мање развијеним регионима. Ова географска варијација може бити повезана с разликама у дијететским и животним навикама, али и доступношћу скрининг програма. Додатни епидемиолошки фактори који доприносе ризику обухватају породичну историју болести, наследне синдроме као што је фамилијарна аденоматозна полипоза, хронична инфламаторна болест црева, као и неки животни стилови, попут конзумирања алкохола и цигарета, физичке неактивности и конзумације прерађене хране (2).

Лечење колоректалног карцинома прилагођава се индивидуалним карактеристикама пацијента, узимајући у обзир стадијум болести, опште здравствено стање и друге релевантне факторе. Класичне терапијске стратегије укључују хируршку ресекцију, зрачење, као и хемотерапију, али и циљану терапију и имунотерапију. Хемотерапија игра кључну улогу, нарочито код метастатских и локално узнапредовалих облика болести. Међу хемотерапеутским средствима, једна од најзначајнијих група су деривати платине (3). Цисплатина, као комплекс платине(II), поставила је темеље у примени ових агенаса, пружајући значајне терапеутске користи код многих пацијената. Међутим, иако је ефикасна, цисплатина често изазива нуспојаве и проблем резистенције код неких пацијената (4). Ово је довело до развоја нових комплекса платине, као што су карбоплатина и оксалиплатина (5). Оксалиплатина се посебно истиче у лечењу колоректалног карцинома, где се често користи у комбинованом FOLFIRI режиму (комбинација 5-флуороурацила, леуковорина и иринотекана) са циљем постизања бољег терапијског одговора (6). Циљ оваквих комбинација је оптимизација терапеутског индекса, уз повећање ефикасности и смањење нежељених ефеката. Ипак, и поред ових напредака, постоји константна потрага за новим, ефикаснијим и мање токсичним хемотерапеутским средствима, као и стратегијама које би превазишле проблем резистенције на лекове који се базирају на платини.

У протеклим деценијама, комплекси прелазних метала изазвали су велико интересовање у науци због њихове могуће широке примене, нарочито у медицини. Док су комплекси платине већ добро успостављени у терапеутским приступима, нарочито у онкологији, савремена истраживања све више препознају потенцијал комплекса паладијума (7). Погодности паладијума у медицинским апликацијама произилазе из његове способности да формира комплексе са одређеним биолошки релевантним молекулима, чиме се отварају нови путеви за терапијске интервенције. Паладијумови комплекси показују обећавајуће биоактивне карактеристике, посебно у контексту антиканцерогених својстава. Ови комплекси, у интеракцији са DNA (енгл. Deoxyribonucleic Acid, DNA), посебно се везују за N7 атом гуанина, што доводи до ометања функције и репликације DNA малигних ћелија. Оваква селективна интеракција омогућава циљану терапију, смањујући потенцијалне нежељене ефекте. Осим потенцијалних онколошких примена, паладијумови комплекси такође показују потенцијал у антимикуробним и антивиралним терапијама, чиме се наглашава њихова широка терапијска вредност (8).

Естарски лиганди - диалкил естри (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине, представљају централну тачку овог истраживања. Ова пажљиво осмишљена молекулска структура, која комбинује карактеристике ароматичних прстенова са хидроксилним функционалним групама и централним аминским сегментом, сугерише потенцијал за формирање чврстих координационих веза са металима, посебно са јонима паладијума(II). Притом, хидроксилне групе омогућавају додатне интермолекулске интеракције, док амински сегмент служи као критична тачка за формирање хелатних структура с металима. Очекује се да оваква молекулска конфигурација доприноси стабилности комплекса паладијума(II), чинећи их потенцијално применљивим у разним биолошким контекстима (9). У зависности од прецизне структуре лиганда и услова формирања комплекса, овакви лиганди могу водити до различитих

биолошких активности, укључујући антиканцерогене и антимикробне ефекте.

У контексту сталне потребе за новим и оптимизованим терапијским решењима, посебно у борби против резистентних облика колоректалног карцинома, истраживање новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са специфичним естарским лигандима представља значајан корак напред (9, 10).

1. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arlukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
2. Hull R, Francies FZ, Oyomno M, Dlamini Z. Colorectal Cancer Genetics, Incidence and Risk Factors: In Search for Targeted Therapies. *Cancer Manag Res*. 2020;12:9869-82.
3. Kumar A, Gautam V, Sandhu A, Rawat K, Sharma A, Saha L. Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(4):495-519.
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-78.
5. Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*. 2022;12(5):2115-32.
6. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*. 2011;18(1):18-25.
7. Karges J, Stokes RW, Cohen SM. Metal Complexes for Therapeutic Applications. *Trends Chem*. 2021;3(7):523-34.
8. Czarnomysy R, Radomska D, Szewczyk OK, Roszczenko P, Bielawski K. Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8271.
9. Stojković D, Jevtić VV, Radić GP, Todorović DV, Petrović M, Zarić M, et al. Stereospecific ligands and their complexes. XXII. Synthesis and antitumor activity of palladium(II) complexes with some esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-(2,2'-di-(4-hydroxy-benzyl))-acetic acid. *J Inorg Biochem*. 2015;143:111-6.
10. MubarakAli D, Kim H, Venkatesh PS, Kim JW, Lee SY. A Systemic Review on the Synthesis, Characterization, and Applications of Palladium Nanoparticles in Biomedicine. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(6):3699-718.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KOBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „ комплекси паладијума(II)“, „диалкил естри (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине“, „биолошка активност“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да предлог докторске дисертације кандидата Кемала Ћоровића под називом „ Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине“ поседује научни и публикабилни потенцијал и представља оригинално научно истраживање.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Кемал Ћоровић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Клиничка и експериментална хирургија; Година уписа 2008/2009.
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):
Кандидат др Кемал Ћоровић рођен је 23.02.1984. године у Тутину. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 2002. године, а дипломирао 2008. године са просечном оценом 9,30 и тиме стекао назив доктора медицине. Специјалистичке студије из области опште хирургије започео је 04.11.2013. и завршио 31.01.2019. године, стекавши звање специјалиста опште хирургије. Докторске академске студије на истом факултету почео је 20.10.2008. и успешно положио усмени докторски испит 02.03.2011. године. Од 2008. године ради као доктор медицине у Дому здравља у Тутину, где је од 13. маја 2020. године на функцији директора.
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата превасходно је усмерен на истраживања различитих патолошких стања у колоректуму. Као аутор и коаутор, кандидат је објавио 2 рада категорије М51 у домаћим часописима.
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 ¹ , категорија):
1) Vučelj S, Ćorović I, Jovanovic M, Petrovic A, Stanisavljevic I, Stojanovic B, Ćorović K, Andrejević I, Zdravković N, Dimitrijević Stojanović M, Balović G, Stojanović B. Associations between Metabolic Syndrome, Ulcerative Colitis, and Fecal sST2 and CXCL8 Levels: Unveiling New Inflammatory Pathways. EABR 2023; DOI: 10.2478/eabr-2023-0013 2) Corovic K, Stojanovic B, Petrovic A, Stanisavljevic I, Maric V, Zdravkovic N, Jovanovic M. Modulatory role of galectin-1 in ulcerative colitis with comorbid metabolic syndrome. EABR 2023; DOI: 10.2478/eabr-2023-0006
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 Кемала Ћоровића, 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:
Данијела Стојковић
3.2. Звање и датум избора:
Научни сарадник, 10.06.2020.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Хемија, неорганичка хемија
3.4. НИО у којој је запослен:
Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

3.5. Spisak referenci kojima se dokazuje ispunjenost uslova za mentora u skladu sa Standardom 9 (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

- 1) Petrović Đ, Jovičić Milić S, Đukić M, Radojević I, Jurišević M, Gajović N, Petrović A, Arsenijević N, Jovanović I, Avdović E, **Stojković D**, Jevtić V. 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](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112283).
- 2) Jovicic Milic S, Jevtic V, Radisavljevic S, Petrovic B, Radojevic I, Rakovic I, Petrovic Dj, **Stojkovic D**, Jurisevic M, Gajovic N, Petrovic A, Arsenijevic N, Jovanovic I, Klirusric O, Vukovic N, Vukic M, Kacaniova M. Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2022; 233: 111857 DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2022.111857](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111857)
- 3) Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Djukic M, Radojevic I, Jelic R, Jurisevic M, Radic G, Gajovic N, Arsenijevic N, Jovanovic I, Markovic N, **Stojkovic D**, Jevtic V. Synthesis, characterization, HSA/DNA binding, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with 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](https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120601)
- 4) Simic D, Zarić M, Nikolic I, Zivkovic Zarić R, Canovic P, Kocovic A, Radojevic I, Rakovic I, Jovicic Milic S, Petrovic Dj, **Stojkovic D**, Vukovic N, Kaániová M, Vukic M, Jevtic V. Newly synthesized palladium(II) complexes with aminothiazole derivatives: In vitro study of antimicrobial activity and antitumor activity on human prostate cancer cell line. *Dalton Trans.* 2021. DOI: [10.1039/D1DT03364F](https://doi.org/10.1039/D1DT03364F).
- 5) **Stojković DLj**, Jevtić VV, Vuković N, Vukić M, Čanović P, Zarić MM, Mišić MM, Radovanović DM, Baskić D, Trifunović SR. Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor reactivity of new palladium(II) complexes with methionine and tryptophane coumarine derivatives. *J Mol Struct.* 2018;1157:425-433.
- 6) Paunović MG, Matić MM, Obradović AD, Jevtić VV, **Stojković DL**, Ognjanović BI. Antiproliferative, antimigratory, and prooxidative potential of novel platinum(IV) complexes and resveratrol on breast cancer (MDA-MB-231) and choriocarcinoma (JEG-3) cell lines. *Drug Dev Res.* 2022;83(3):688-698.

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

- 7) Petrović Đ, Jovičić Milić S, Đukić M, Radojević I, Jurišević M, Gajović N, Petrović A, Arsenijević N, Jovanović I, Avdović E, **Stojković D**, Jevtić V. 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](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112283).
- 8) Jovicic Milic S, Jevtic V, Radisavljevic S, Petrovic B, Radojevic I, Rakovic I, Petrovic Dj, **Stojkovic D**, Jurisevic M, Gajovic N, Petrovic A, Arsenijevic N, Jovanovic I, Klirusric O, Vukovic N, Vukic M, Kacaniova M. Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2022; 233: 111857 DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2022.111857](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111857)
- 9) Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Djukic M, Radojevic I, Jelic R, Jurisevic M, Radic G, Gajovic N, Arsenijevic N, Jovanovic I, Markovic N, **Stojkovic D**, Jevtic V. Synthesis, characterization,

HSA/DNA binding, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with some esters of (S,S)-propylenediamine-N,N'-di-2-(3-methyl)butanoic acid. <i>Inorganica Chimica Acta</i> 2021; 528: 120601. Doi: 10.1016/j.ica.2021.120601
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):
Предложени ментор поседује довољан број научних публикација и значајно претходно клиничко и истраживачко искуство из поменуте тематике истраживања.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
Бојан Стојановић
4.2. Звање и датум избора:
Доцент, 10.09.2020.
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицина, Хирургија
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):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Stojanovic B, Jovanovic I, Stojanovic B, Dimitrijevic Stojanovic M, Gajovic N, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 attenuates acute pancreatitis in mice by affecting activation of innate inflammatory cells. <i>Eur J Immunol.</i> 2019; 49(6): 940-946. doi: 10.1002/eji.201847890. 2. Dimitrijevic Stojanovic M, Franich A, Jurisevic M, Gajovic N, Arsenijevic N, Jovanovic I, Stojanovic B, Mitrovic S, Kljun J, Rajkovic S, Zivkovic M. Platinum(II) complexes with malonic acids: Synthesis, characterization, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> antitumor activity and interactions with biomolecules. <i>Journal of Inorganic Biochemistry</i> 2022; 231: 111773 DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111773 3. Stojanovic B, Jovanovic I, Dimitrijevic Stojanovic M, Jovanovic M, Vekic B, Milosevic B, Cvetkovic A, Spasic M and Stojanovic B. The Emerging Roles of the Adaptive Immune Response in Acute Pancreatitis. <i>Cells</i> 2023; (12): 1495. 2023, 12, 1495. https://doi.org/10.3390/cells12111495 4. Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic B, Radosavljevic I, Kovacevic V, Jovanovic I, Stojanovic BS, Prodanovic N, Stankovic V, Jovic M, Jovanovic M. Galectin-3's Complex Interactions in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: From Cellular Signaling to Therapeutic Potential. <i>Biomolecules</i> 2023, 13, 1500. https://doi.org/10.3390/biom13101500 5. Stojanovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Stojanovic MD, Jovanovic M, Jovanovic I, Stojanovic BS, Milosevic B. Decoding the IL-33/ST2 Axis: Its Impact on the Immune Landscape of Breast Cancer. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2023, 24, 14026.

<https://doi.org/10.3390/ijms241814026>

6. Milosevic B, **Stojanovic B**, Cvetkovic A, Jovanovic I, Spasic M, Stojanovic MD, Stankovic V, Sekulic M, Stojanovic BS, Zdravkovic N, Mitrovic M, Stojanovic J, Laketic D, Vulovic M, Cvetkovic D. The Enigma of Mammaglobin: Redefining the Biomarker Paradigm in Breast Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(17):13407. <https://doi.org/10.3390/ijms241713407>
7. Bogut A, **Stojanovic B**, Jovanovic M, Dimitrijevic Stojanovic M, Gajovic N, Stojanovic BS, Balovic G, Jovanovic M, Lazovic A, Mirovic M, Jurisevic M, Jovanovic I, Mladenovic V. Galectin-1 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Bridging Tumor Biology, Immune Evasion, and Therapeutic Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(21): 15500. <https://doi.org/10.3390/ijms242115500>

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. 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.
2. Stojanovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Stojanovic MD, Jovanovic M, Jovanovic I, Stojanovic BS, Milosevic B. Decoding the IL-33/ST2 Axis: Its Impact on the Immune Landscape of Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14026.
3. Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic B, Radosavljevic I, Kovacevic V, Jovanovic I, Stojanovic BS, Prodanovic N, Stankovic V, Jovic M, Jovanovic M. Galectin-3's Complex Interactions in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: From Cellular Signaling to Therapeutic Potential. *Biomolecules*. 2023;13(10):1500.

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):

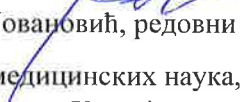
Предложени коментор поседује довољан број научних публикација и значајно претходно истраживачко искуство из поменуте тематике истраживања.

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 Кемалу Ђоровићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса паладијума(II) са диалкил естрима (S,S)-пропилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди-(4-хидрокси-бензил)) сирћетне киселине” и да се за ментора/коментора именује Данијела Стојковић, научни сарадник / Бојан Стојановић, доцент.

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:


Иван Јовановић, редовни професор
Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу


Медицина, Микробиологија и
имунологија/Онкологија

Председник комисије


Ненад Марковић, доцент
Факултет медицинских Наука, Универзитет у
Крагујевцу

Медицина, Хирургија

Члан комисије


Зоран Марковић, редовни професор
Државни универзитет у Новом Пазару
Хемија, Органска Хемија

Члан комисије