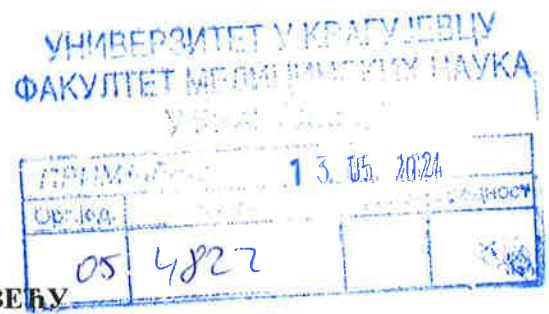


ОБРАЗАЦ 6



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-03-12/14) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колона миша”, кандидата Иване Васић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Марија Живковић, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације: Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колона миша
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација садржи неопходна поглавља: увод, циљеве и хипотезе, материјал и методе, резултате, дискусију и закључак. Написана је на 110 страница. Наведено је 239 референци. Дисертација садржи 22 слике, три табеле и 7 графикона.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Предмет ове докторске дисертације је истраживање потенцијалне антитуморске активности девет новосинтетисаних динуклеарних комплекса платине(II) опште формуле $\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-X)_2+$ , где је L координовани амински/диамински лиганд, а X мостни лиганд пиразин (pz) или пиридазин (pydz). Комплекси су окарактерисани, испитана је њихова антитуморска активност in vitro и in vivo у моделу карцинома колона миша.
1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза: Радна хипотеза истраживања: Динуклеарни комплекси платине(II) у раствору постоје у катјонском облику и њихова

растворљивост у води је већа у односу на неутралне комплексе, услед чега имају израженију способност интеракције са протеинима у ћелији. Очекивано је да ће испитивани комплекси показати антитуморски ефекат који је израженија СТ26 ћелијама и у експерименталном моделу карцинома колона миша, када се као стандард користи оксалиплатина, као и цисплатина.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је одговарајући и усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Синтетисани су полазни моноклеарни,  $[Pt(L)Cl_2]$ , и динуклеарни  $\{[Pt(L)Cl_2(X)]Cl_2\}$  комплекси. Састав синтетисаних комплекса платине(II), као и њихова чистота, проверени су на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене (IR), ултраљубичасте (UV-Vis) и нуклеарно-магнетно-резонантне ( $^1H$  и  $^{13}C$  NMR) спектроскопије. За испитивање *in vitro* ефеката динуклеарних комплекса платине(II) коришћене су ћелијске линије мишјег карцинома колона СТ26, лимфома миша 2PK3, хроничне лимфоцитне леукемије миша BCL1 и карцинома дојке миша 4T1. Испитивана је цитотоксичност комплекса МТТ тестом, проточном цитометријом анализиран је проценат антипролиферативне активности ћелија обојених Ki67 антителом, проценат апоптотске смрти ћелија обојених Анексином V, ћелијски циклус ћелија обојених сепцифичном бојом Ruby. За *in vivo* испитивања антитуморске активности комплекса који су показали најбољу антитуморску активност *in vitro* коришћен је модел хетеротопског карцинома колона миша изазван субкутаном инјекцијом СТ26 ћелија у дорзолумбални предео BALB/c миша. Испитиван је утицај комплекса на раст примарног тумора и појаву метастаза. Анализирана је и хепато- и нефро- токсичност комплекса. Као контролна супстанца коришћена је оксалиплатина.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ овог истраживања је био утврдити потенцијални антитуморски ефекат динуклеарних комплекса платине(II) *in vitro* коришћењем СТ26 ћелијске линије миша и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона, јер је било очекивано да ће испитивани комплекси показати израженији антитуморски ефекат у експерименталном моделу карцинома колона миша, када се као стандард користи оксалиплатина.

Одређени су и урађени следећи експериментални задаци:

1. Синтетисани су одговарајући платина(II) комплексе типа  $\{[Pt(L)Cl_2(X)]Cl_2\}$  (L је бидентатно координовани диамински лиганд).
2. Структура новонасталих комплекса и њихових лиганата предвиђена је елементарном микроанализом, инфрацрвеном, ултраљубичастом и нуклеарно-магнетно-резонантном спектроскопијом ( $^1H$  и  $^{13}C$  NMR).
3. Испитана је цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) на СТ26 ћелијској линији *in vitro*.
4. Испитан је утицај динуклеарних комплекса платине(II) на ћелијски циклус СТ26 ћелијске линије *in vitro*.
5. Испитано је антитуморско деловање динуклеарних комплекса платине(II) *in vivo* на анималном моделу тумора колона миша изазваном субкутаном применом СТ26 ћелија.
6. Испитане су евентуалне нежељене токсичне ефекте (токсичност на јетру, плућа и мозак) динуклеарних комплекса платине(II).

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

- Синтетисано је девет комплекса платина(II) опште формуле  $\{[Pt(L)Cl_2(\mu-pz)]Cl_2\}$ , где је X мостни лиганд, пиразин (pz) или пиридазин (pydz), а L је координовани

1 Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

амински/диамински лиганд (амонијак, етилендиамин, ( $\pm$ ) -1,2-пропилендиамин, изобутилендиамин, trans- ( $\pm$ ) -1,2-диаминоциклохексан, 1,3-пропилендиамин, 2,2-диметил-1,3-пропилендиамин, ( $\pm$ ) -1,3-пентандиамин).

- Структура добијених комплекса **Pt1–Pt9** одређена је елементалном микроанализом, инфрацрвеном, ултраљубичастом и нуклеарно-магнетно-резонантном спектроскопијом. Стабилност ових комплекса је доказана  $^1\text{H}$  NMR спектроскопијом праћењем у различитим временским интервалима.
- Комплекси платина(II) су испољили дозно зависни и временски зависни цитотоксични ефекат на вијабилност ћелијских линија CT26, 2PK3, BCL1 и 4T1.
- Испитивани комплекси платина(II) значајно су повећали апоптозу CT26 ћелија *in vitro*.
- Комплекси платине(II) **Pt2**, **Pt3**, **Pt4**, **Pt5**, **Pt6**, **Pt8** и **Pt9** *in vitro* у значајној мери су зауставили деобу ћелија у G0/G1 фази, док комплекси платине **Pt1** и **Pt7** су зауставили CT26 ћелије у G2/M фази ћелијског циклуса.
- Комплекси платине **Pt1** и **Pt2** су смањили раст примарног тумора колона BALB/c мишева изазваног субкутаном дорзолумбалном применом CT26 ћелија.
- Комплекси платине **Pt1** и **Pt2** су смањили инциденцу метастазирања и проценат ткива захваћеног метастазама у јетри и плућима.
- Комплекси платине **Pt1** и **Pt2** нису испољили значајан токсични ефекат *in vivo* у бубрезима и јетри.

Радови:

- **Vasić I**, Rajković S, Arsenijević A, Milovanović M, Arsenijević N, Milovanović J, Živković MD. In vitro and in vivo activity of series of cationic dinuclearPt(II) complexes. J Inorg Biochem. 2021;225:111619. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111619.
- Kononov B , Živković MD , Milovanović JZ , Djordjević DB , Arsenijević AN , **Vasić IR** , Janjić GV , Franich A , Manojlović D , Skrivanj S , Milovanović MZ , Djuran MI , Rajković S. Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction studies of new dinuclear platinum(ii) complexes with an aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand: DNA binding mode of polynuclear platinum(ii) complexes in relation to the complex structure. Dalton Trans. 2018;47(42):15091-15102. doi: 10.1039/c8dt01946k.

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: platinum complexes, cytotoxicity, apoptosis, antitumor activity, colon cancer, CT26 cell line нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном,

Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Иване Васић под називом „Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колона миша“ представља резултат оригиналног научног рада. На основу ове анализе публикованих студија може се рећи да је ова урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата.

Анализом извештаја о провери ове докторске дисертације на плагијаризам се може рећи да није присутна било каква врста плагијаризма, тј, да је ова докторска дисертација у потпуности оригинално дело.

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

Шири значај добијених резултата се огледа у проналажењу нових структура комплекса платине

који би потенцијално испољили значајан антитуморски ефекат, бољи у поређењу са хемотерапеутицима који се стандардно користе, уз мању системску токсичност. Овим истраживањем се добија база за даље испитивање модификација добијених динуклеарних комплекса платине који би испољили бољу и селективнију антитуморску активност.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

## **2. ЗАКЉУЧАК**

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колоне миша“, кандидата Иване Васић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

**Чланови комисије:**

Марија Миловановић, редовни професор  
Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Микробиологија и имунологија

**Председник комисије**



Божидар Чобелић, ванредни професор

Хемијски факултет Универзитета у Београду

Неорганска хемија

**Члан комисије**



Душан Томовић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Фармацеутска хемија

**Члан комисије**

