

Прим - датум: 17.07.2020.	
Организација: 06	Број: 6251

Образац Д4

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Томовић (Томислав) Катарина
Датум и место рођења	29.07.1991. године, Прокупље

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Интегрисане академске студије фармације
Звање	Магистар фармације
Година уписа	2010.
Година завршетка	2015.
Просечна оцена	9,98

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Звање	
Година уписа	
Година завршетка	
Просечна оцена	
Научна област	
Наслов завршног рада	

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Докторске академске студије из области фармацеутских наука
Година уписа	2015.
Остварен број ЕСПБ бодова	144
Просечна оцена	10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Инхибиција дипептидил пептидазе-4 хетероцикличним једињењима <i>in vitro</i> <i>In Vitro</i> Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 by Heterocyclic Compounds
Име и презиме ментора, звање	Андрија Шмелцеровић, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	НСВ број 8/19-01-006/18-010 од 07.12.2018. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	203
Број поглавља	6
Број слика (шема, графика)	39 слика, 23 шеме
Број табела	80
Број прилога	0

ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Anderluh M, Smelcerovic A. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. Medicinal Research Reviews 2019; 39: 404-422.</p> <p>Поред регулације метаболизма глукозе, инхибиција активности дипептидил пептидазе-4 резултује и кардиоваскуларним и реналним протективним ефектима. Механизми којима протективни ефекти инхибиције дипептидил пептидазе-4 бивају остварени посредовани су повећањем биорасположивости супстрата ове протеазе, утицајем на медијаторе и сигналне путеве у побољшању кардиоваскуларних и реналних функција посредством супресије оксидативног стреса, инфламације, фиброзе и апоптозе, побољшања ендотелне функције и репарације ткива. Инфламација доприноси промоцији прогресије кардиоваскуларних и реналних оштећења. У овом раду предмет дискусије су хелијски и молекулски механизми анти-инфламаторне активности у кардиоваскуларним и реналним протективним ефектима инхибитора дипептидил пептидазе-4 одобрених за примену у терапији.</p>	M21a
2	<p>Tomovic K, Ilic BS, Smelcerovic Z, Miljkovic M, Yancheva D, Kojic M, Mavrova AT, Kocic G, Smelcerovic A. Benzimidazole-based dual dipeptidyl peptidase-4 and xanthine oxidase inhibitors. Chemico-Biological Interactions 2020; 315: 108873.</p> <p>Циљањем ензима који учествују у продукцији слободних кисеоничних врста, као што је ксантин оксидаза, могуће је супримирати прогресију васкуларних компликација дијабетеса. У овом раду је испитана инхибиторна активност деривата бензимидазола на дипептидил пептидази-4 и ксантин оксидази. Један 1,3-дисупституисани-бензимидазол-2-имин и 1,3-тиазоло[3,2-а]бензимидазолон дериват инхибирани су активност дипептидил пептидазе-4 и ксантин оксидазе са $IC_{50} < 200 \mu M$, предвиђеним механизмом везивања за оба ензима, и без израженијег цитотоксичног ефекта на Сасо-2 хелијама у концентрацијама до $250 \mu M$. Структуре са оваквом дуалном активношћу су повољнијег профила у односу на инхибиторе дипептидил пептидазе-4 са овом протеазом као јединим циљним биомолекулом, због плејотропних ефеката инхибиције ксантин оксидазе.</p>	M21
3	<p>Tomovic K, Ilic BS, Miljkovic M, Dimov S, Yancheva D, Kojic M, Mavrova AT, Kocic G, Smelcerovic A. Benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine phthalimide derivative, one of the rare noncompetitive inhibitors of dipeptidyl peptidase-4. Archiv der Pharmazie 2020; 353: 1900238.</p> <p>Инхибиторна активност мале серије бензо[4,5]тиено[2,3-д]пиримидин-4-фталимид и -амин деривата је испитана на дипептидил пептидази-4. Фталимид деривати су показали бољу активност од амин прекурсора, са 2-(2-(3-хлоробензил)-5,6,7,8-тертахидробензо[4,5]тиено[2,3-д]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дионом као најефикаснијим инхибитором ($IC_{50} = 34,17 \pm 5,11 \mu M$) и новим представником ретких некомпетитивних инхибитора дипептидил пептидазе-4. Пет најактивнијих инхибитора није показало цитотоксичност на Сасо-2 хелијама у концентрацијама до $250 \mu M$. Симулација молекуског докинга и динамике указује на значај остатака Tyr547, Lys554 и Trp629 протеазе за формирање ензим-инхибитор комплекса. Ови резултати могу потенцијално бити коришћени у рационалном дизајну и оптимизацији нових, у литератури ретких, некомпетитивних инхибитора дипептидил пептидазе-4.</p>	M23

Магистар Фармације, ~~Срп~~ ВР Катедре



НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.	<input type="checkbox"/> ДА	<input type="checkbox"/> НЕ
--	------------------------------------	------------------------------------

Увидом у приложену документацију Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације констатовала је да магистар фармације Катарина Томовић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању,

Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Инхибиција дипептидил пептидазе-4 хетероцикличним једињењима *in vitro*“. Из области докторске дисертације публиковала је три рада категорије M21a (од којих је један ауторски), по један ауторски рад категорије M21, M23 и M51.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Детаљном анализом докторске дисертације магистра фармације Катарине Томовић, Комисија је закључила следеће:

1. Докторска дисертација је написана на српском језику у складу са Законом. Изглед докторске дисертације у потпуности одговара Упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Нишу.
2. Насловна страна, упоредна насловна страна, страна са информацијама о ментору и дисертацији на српском и енглеском језику, израђене су у складу са датим упутством.
3. Резиме је написан на српском и енглеском језику и у потпуности одговара садржају докторске дисертације.
4. У уводу дисертације указано је на значај инхибиције дипептидил пептидазе 4 уз детаљан преглед инхибитора ове протеазе.
5. Циљеви научног рада су јасно и прецизно дефинисани.
6. Материјали и методе прецизно описују поступке коришћене у истраживању. Детаљно је описана метода испитивања инхибиције дипептидил пептидазе-4 и ксантин оксидазе *in vitro*, разјашњавања кинетике, механизма инхибиције и односа структура-активност најефикаснијих инхибитора, и тест цитотоксичности на Сасо-2 ћелијама.
7. Резултати прате постављене циљеве рада. Приказани су резултати добијени испитивањем утицаја моно-, би- и трицикличних деривата имидазола, тиазола, пиридина, пирана, пиримидина и морфолина на активност хумане рекомбиноване дипептидил пептидазе-4 *in vitro*, резултати теста инхибиције ксантин оксидазе и цитотоксичности на Сасо-2 ћелијама. Резултати показују да деривати бензимидазол-2-имина, бис(бензимидазол-2-ил)амин, 6-(фенилкарбонил)-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол-3-она, бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-амин и -фталимида инхибирају дипептидил пептидазу-4 са $IC_{50} < 200 \mu M$. Место и начин везивања активних структура и ензима процењени су студијама молекулског докинга. Најактивнији дериват бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-фталимида показао је око два пута мањи инхибиторни потенцијал у односу на дипротин А, са некомпетитивним типом инхибиције. Једињења са најнижом IC_{50} вредношћу од свих испитиваних у раду су деривати бис(бензимидазол-2-ил)амин, од којих су два деривата показала три односно један и по пута већи инхибиторни потенцијал, и један дериват око три пута мању ефикасност инхибиције у поређењу са дипротином А. Од једињења активних у тесту инхибиције дипептидил пептидазе-4, један 1,3-дисупституисани-бензимидазол-2-имин и 1,3-тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолон дериват инхибирани су и ксантин оксидазу са $IC_{50} < 150 \mu M$ *in vitro*. Разматрани су потенцијално израженији кардиоваскуларни протективни ефекти дуалних инхибитора дипептидил пептидазе-4 и ксантин оксидазе. Није забележена израженија цитотоксичност ефикасних деривата бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина и дуалних инхибитора у концентрацијама мањим од $250 \mu M$ на Сасо-2 ћелијама. Вишеструки биохемијски ефекти инхибиције дипептидил пептидазе-4, плејотропни ефекти постојећих и нових, међу којима и оних пронађених у овој дисертацији, инхибитора ове протеазе разматрани су у циљу процене могућности проширења спектра индикација, при чему је указано на повољне ефекте у кардиоваскуларној и патологији бубрега утицајем на медијаторе инфламације, оксидативног стреса, фиброзе и апоптозе, у пост-исхемијској ангиогенези и репарацији миокарда превенцијом разградње фактора-1 стромалних ћелија, уз указивање и на плућну хипертензију као потенцијалну индикацију инхибитора ефикасних у ирверзибилној фази ремоделовања.
8. Дискусија дисертације прати циљеве и резултате рада. Извршена је јасна и детаљна дискусија добијених резултата, као и њихово поређење са резултатима других аутора.
9. Закључци, написани концизно и јасно, указују на значај резултата добијених испитивањем инхибиције дипептидил пептидазе-4 моно-, би- и трицикличним дериватима имидазола, тиазола, пиридина, пирана, пиримидина и морфолина *in vitro*, инхибиције ксантин оксидазе инхибиторима дипептидил пептидазе 4, испитивања цитотоксичности активних структура, и на допринос разматрања значаја инхибиције ове протеазе и плејотропних ефеката инхибитора.
10. Коришћена литература је адекватно презентована.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Докторанд Катарина Томовић је у пријави докторске тезе имала постављене следеће циљеве:

- преглед хемијских структура постојећих инхибитора дипептидил пептидазе-4
- испитивање инхибиторног потенцијала доступних синтетисаних хетероцикличних једињења на активност дипептидил пептидазе-4 *in vitro* у поређењу са стандардним инхибитором ситаглиптином
- одређивање кинетике инхибиције за хетероциклична једињења која се покажу као најефикаснији инхибитори дипептидил пептидазе-4
- анализа односа структура-активност и селекција потенцијалних кандидата за *in vivo* студије
- теоријско разматрање вишеструких биохемијских ефеката инхибиције дипептидил пептидазе-4.

Анализом текста коначне верзије докторске дисертације, Комисија је потврдила потпуно остваривање свих циљева.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Иновативност и научни значај ове докторске дисертације огледа се у следећем:

- Први пут су урађена испитивања инхибиције хумане рекомбиноване дипептидил пептидазе 4 одабраним моно-, би- и трицикличним дериватима имидазола, тиазола, пиридина, пирана, пиримидина и морфолина *in vitro*.
- Најактивнији дериват бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-фталимида показао је око два пута мањи инхибиторни потенцијал у односу на дипротин А, са некомпетитивним типом инхибиције, без израженијег цитотоксичног ефекта на Сасо-2 ћелијама, што може представљати смерницу у дизајну нових, у литератури ретких, некомпетитивних инхибитора.
- Једињења са најнижом IC₅₀ вредношћу од свих испитиваних у раду су деривати бис(бензимидазол-2-ил)амини, од којих су два деривата показала три односно један и по пута већи инхибиторни потенцијал, и један дериват око три пута мању ефикасност инхибиције у поређењу са дипротином А.
- Од једињења активних у тесту инхибиције дипептидил пептидазе-4, један 1,3-дисупституисани-бензимидазол-2-имин и 1,3-тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолон дериват инхибирани су и ксантин оксидазу *in vitro*, без израженијег цитотоксичног ефекта на Сасо-2 ћелијама. Разматрани су потенцијално израженији кардиоваскуларни протективни ефекти дуалних инхибитора дипептидил пептидазе-4 и ксантин оксидазе.
- Значај и механизми биохемијских ефеката инхибиције дипептидил пептидазе-4, плејотропни ефекти инхибитора ове мултифункционалне протеазе разматрани су у циљу процене могућности проширења спектра индикација, уз указивање на повољне ефекте у кардиоваскуларној и патологији бубрега, у репарацији миокарда након инфаркта, у плућној хипертензији.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је констатовала да је докторска дисертација резултат самосталног рада докторанда под стручним надзором ментора проф. др Андрије Шмелцеровића.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Комисија закључује следеће:



- Дисертација представља оригинални и самостални рад кандидата.
- Написана је у складу са пропозицијама Закона о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу.
- Садржај дисертације одговара називу и у складу је са претходно датим образложењем теме.
- Резултати су значајни за научну заједницу о чему сведоче публиковани радови.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је једногласно закључила да докторанд Катарина Томовић испуњава све услове и једногласно подноси позитиван извештај за докторску дисертацију под насловом „Инхибиција дипептидил пептидазе-4 хетероцикличним једињењима *in vitro*“.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије НСВ број 8/19-01-004/20-029

Датум именовања Комисије 03.07.2020. године

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Гордана Коцић, редовни професор	председник	
	Биохемија - Биохемија (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Андрија Шмелцеровић, редовни професор	ментор, члан	A. Šmelcerović
	Хемија - Органска и медицинска хемија (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Наташа Милић, редовни професор	члан	
	Фармација - Фармацеутска хемија (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

17. 07. 2020, Ниш