

Хемијског факултета

Наставно-научно веће

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације Марка Јеремића, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, одржаној 11.12.2014. године одређени смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације Марка Јеремића, мастер хемичара, пријављене под насловом:

**„Добијање алкиламино и аралкиламино деривата маринског хинона аварона и модел-
једињења и испитивање њихове цитотоксичне и антибактеријске активности“**

Након прегледа докторске дисертације, подносимо Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Марка Јеремића под наведеним насловом написана је на 122 страна А4 формата (проред 1,5), садржи 53 слике и 6 табела. Рад обухвата следећа поглавља: 1. *Увод*, 2. *Општи део*, 3. *Наши радови*, 4. *Експериментални део*, 5. *Закључак*, 6. *Литература*. Поред наведеног, дисертација садржи: *Сажетак на српском* (1 страна), *на енглеском* (1 страна), *Листу скраћеница* (4 стране), *Садржај* (4 стране), *Захвалницу* (1 страна), *Биографију кандидата*, *Изјаву о ауторству*, *Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада*, *Изјаву о коришћењу*.

У *Уводу* кандидат даје краћи осврт на област истраживања и тему свог рада.

У *Општем делу* приказана је улога природних производа у традиционалној и модерној медицини. Приказан је значај природних производа из маринских извора, а затим значај примене природних производа пореклом из сунђера. Дат је кратак опис хинона као класе једињења и примена једињења која у својој структури као фармакофору садрже хинонско језгро у медицини. На крају је дат приказ улоге реактивних кисеоничних врста у прооксидативном дејству природних производа и њиховој цитотоксичности.

У *Нашим радовима* приказано је добијање и карактеризација алкиламино и аралкиламино деривата аварона и *терц*-бутилхинона. Измерене су вредности потенцијала врхова таласа деривата методом цикличне волтаметрије. Испитана је цитотоксична активност деривата према три ћелијске линије (NCI-H460, NCI-H460/R и HaCaT) и упоређена са активношћу полазних хинона и цисплатином као контролним једињењем. Испитана је

способност индуковања ћелијске смрти добијених деривата и упоређена са полазним хинонима и цисплатином као контролним једињењем. Такође, испитана је и способност одабраних деривата за генерисање супероксидног анјона и нарушавање мембранског потенцијала митохондрија. Дати су и резултати испитивања антибактеријске и антифунгалне активности деривата.

У *Експерименталном делу* детаљно су описани реагенси и експерименталне процедуре коришћене у овој докторској дисертацији.

У *Закључку* су укратко сумирани резултати ове докторске дисертације.

Део *Литература* обухвата укупно 195 литературних навода. Као *Прилог* докторске дисертације дати су спектри добијених деривата. На крају је дата кратка биографија са библиографијом кандидата и неопходне изјаве. Као електронски прилог на CD-у су дати спектри свих синтетисаних једињења (NMR, IR, HRMS).

Б. Кратак опис постигнутих резултата

Велику препреку за постизање одговарајуће ефикасности у лечењу канцера представља појава резистенције. Стога постоји стална потреба за развијањем нових лекова. Једна од стратегија за развој нових лекова је модификација постојећих лекова како би се добили деривати са побољшаним фармакокинетичким и фармакодинамичким особинама, пре свега већом активношћу, као и селективношћу према туморским ћелијама у односу на нормалне ћелије. У оквиру ове дисертације синтетисано је четрнаест алкиламино и аралкиламино деривата аварона, као и осамнаест алкиламино и аралкиламино деривата *терц*-бутилхинона. Утврђено је да су аваронски деривати углавном показали већу активност према одабраним ћелијским линијама у односу на аварон. Како се добијају два региоизомерна производа у реакцији аварона са алкил- односно аралкиламином, примећено је да 3'-серија деривата (2,6-образац дисупституције хинонског језгра) показује већу активност од 4'-серије деривата (2,5-образац дисупституције), уз изузетак пирролидинских деривата, где важи обрнуто. Деривати 3'-(*сек*-бутиламино)аварон и 3'-(алиламино)аварон су показали IC₅₀ вредности у опсегу 3–4 μМ, али без селективности. Једини 4'-региоизомер активнији од свог 3'-пандана, пирролидински, показао је IC₅₀ вредност од 7,1 μМ према резистентним ћелијама, уз селективност према туморским ћелијама. Из ових резултата може се извући закључак да је за високу активност према туморским ћелијама неопходни предуслов да аваронски дериват има супституент са релативно ниским бројем угљеникових атома у положају 3' или пирролидин у положају 4'. Што се тиче *терц*-бутилхинонске серије деривата, 2,6-дисупституисани деривати су, као и аваронски, увек били активнији према туморским ћелијама од 2,5-дисупституисаних аналога.

Већина деривата индуковала је некротичку смрт ћелије, док су апоптозу преференцијално индуковали алиламино и *сек*-бутиламино деривати *терц*-бутилхинона. Селективност према туморским ћелијама, било резистентним било осетљивим, показала је

већина *терц*-бутилхинонских деривата. Најперспективнију активност показали су алиламино деривати *терц*-бутилхинона, који су преференцијално индуковали апоптозу, уз велику селективност према туморским ћелијама, како резистентним тако осетљивим.

Од деривата тестираних на способност генерисања супероксидног радикал-анјона, једињења са 2,6-обрасцем дисупституције су показала значајан потенцијал за генерисање реактивних кисеоничних врста, при чему је овакав ефекат био израженији код аваронских деривата иако не постоји значајна разлика у електрохемијским параметрима.

И октиламино и фенетиламино деривати *терц*-бутилхинона (оба 2,6-дисупституције) индукују значајну деполаризацију митохондријске мембране у туморским ћелијама, и у резистентним и у осетљивим ћелијским линијама, док на митохондријама нормалних ћелија није било ефекта.

Према резултатима теста антибактеријске активности, може се закључити да је за активност упоредиву са амикацином потребно да *терц*-бутилхинонски деривати имају 2,6-дисупституцију и аралкиламино или неразгранату алкиламино групу средње величине ланца у положају 6. Аваронски деривати су показали слабу активност. Већина тестираних једињења је показала активност јачу од нистатина према *C. albicans*, док су активност јачу од нистатина за друга два соја гљивица (*S. cerevisiae* и *A. brasiliensis*) показали углавном *терц*-бутилхинонски деривати.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Лекови са хинонским језгром као делом структуре, попут доксорубицина, и митомицина *C* су у широкој употреби у терапији канцера. Па ипак, постоји низ ограничења у вези са употребом ових лекова, а тичу се пре свега токсичности ка нормалним ћелијама, затим појаве резистенције туморских ћелија на лекове и штетних споредних ефеката. Као последица тога, постоји стална потрага за новим лековима који ће имати бољу селективност према туморским ћелијама, који ће деловати и на резистентне ћелије и који ће имати мање штетних споредних ефеката. Постоји низ примера модификације основних хинонских једињења у литератури. Па ипак, тешко је постићи задовољавајућу активност и селективност нових једињења према туморским ћелијама, укључујући и резистентне форме, као и утврдити тачан механизам дејства и узрок селективности према туморским ћелијама. У овој докторској дисертацији испитана је активност добијених деривата полазних хинона према туморским ћелијама и нормалним ћелијама. Показана је веома добра селективност неких деривата према туморским ћелијама, укључујући и резистентне форме, у поређењу са полазним хинонима, као и цисплатином, леком који се користи у терапији тумора. Штавише, код неких деривата је највећа активност била управо према резистентним туморским ћелијама. Синтетисани деривати су показали појачано генерисање супероксидног анјона селективно у туморским ћелијама, као и нарушавање мембранског потенцијала митохондрија, такође селективно у

туморским ћелијама. Управо зато се генерисање кисеоничних радикала намеће као доминантни механизам дејства алкиламино и аралкиламино деривата хинона и узрок селективности деривата према туморским ћелијама. Такође, генерисање супероксидног анијона и нарушавање мембранског потенцијала митохондрија може објаснити преференцијалну индукцију апоптозе селективно у туморским ћелијама, како резистентним, тако и осетљивим.

Г. Објављени и саопштени радови који су део докторске дисертације

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

1. **Jeremić M**, Pešić M, Dinić J, Banković J, Novaković I, Šegan D, Sladić D. Simple avarone mimetics as selective agents against multidrug resistant cancer cells. *Eur J. Med. Chem.* (2016) 118, 107-120. (kategorija M21a), IF 4,519 (2016)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523416302938?via%3Dihub>
2. **Jeremić M**, Dinić J, Pešić M, Stepanović M, Novaković I, Šegan D, Sladić D. Alkylamino and aralkylamino derivatives of avarone and its mimetic as selective agents against non-small cell lung cancer cells, their antibacterial and antifungal potential. *J. Serb. Chem. Soc.* (2018) *in press* doi: 10.2298/JSC180627062J. (kategorija M23), IF 0,822 (2016)
<https://www.shd-pub.org.rs/index.php/JSCS/article/view/7014>

Конгреси и саопштења:

1. Dinić J, **Jeremić M**, Banković J, Podolski-Renić A, Stojković S, Milošević Zorica, Novaković I, Sladić D, Pešić M. Anti-cancer activity of new marine quinone avarone mimetics in human multi-drug resistant non-small cell lung carcinoma cells. *COST Action CM1106, 2nd Working Group Meeting*, 19-20 Septembar (2013) Varšava, Poljska, Book of Abstracts, P34 (kategorija M34).
2. Pešić M, **Jeremić M**, Novaković I, Dinić J, Banković J, Podolski-Renić A, Sladić D. Structure-activity relationship and selectivity of new marine quinone avarone mimetics towards cancer cells. *EU COST CMST Action CM1106 2nd Working Group Meeting*, 27-27 Mart (2014) Budimpešta, Mađarska, Book of Abstracts, P27.
3. **Jeremić M**, Pešić M, Dinić J, Novaković I, Stepanović M, Šegan D, Sladić D. Synthesis and investigation of biological activity of alkylaminoquinones. *18th Tetrahedron Symposium*, 27-30 Jun (2017), Budimpešta, Mađarska, Book of Abstracts, P3.37.

Поред наведених публикација које су проистекле из докторске дисертације, кандидат је коаутор на једном раду који је штампан у часопису категорије М22 и три саопштења на научним скуповима од међународног значаја штампаних у изводу. Ове публикације су из области органске хемије и неорганске хемије.

Д. Закључак

Комисија је на основу детаљног прегледа докторске дисертације **Марка Јеремића** под насловом „Добијање алкиламино и аралкиламино деривата маринског хинона аварона и модел-једињења и испитивање њихове цитотоксичне и антибактеријске активности“, закључила да је дисертација резултат самосталног рада кандидата, као и да добијени резултати представљају оригинални научни допринос добијању нових цитотоксичних агенаса селективног дејства према туморским ћелијама, укључујући и резистентне ћелије канцера, као и расветљавање механизма дејства хинонских деривата. Кандидат је успешно одговорио на све постављене задатке и циљеве који се тичу добијања и карактеризације алкиламино и аралкиламино деривата аварона и *терц*-бутилхинона и испитивању њихове биолошке активности, са акцентом на цитотоксичну активност.

Из ове докторске дисертације проистекла су два рада у међународним часописима, од чега је један у међународном часопису изузетних вредности (M21a), један у међународном часопису (M23), као и три саопштења са међународних научних скупова (M34). Стога предлагемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да кандидату Марку Јеремићу одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 13. август 2018.

Комисија:

др Душан Сладић, редовни професор
Хемијског факултета Универзитета у Београду, ментор

др Ирена Новаковић, научни сарадник
ИХТМ-Центра за хемију Универзитета у Београду, ментор

др Милица Пешић, научни саветник
ИБИСС-Одељење за неуробиологију Универзитета у Београду, члан

др Марио Златовић, ванредни професор
Хемијског факултета Универзитета у Београду, члан