

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО ДАТУМ: 08. 11. 2018			
ОБЈЕКАТ	БРОЈ	СТАНА	БЕДНОСТ
01	13119/1		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 29.08.2018. године одлуком бр. IV-03-620/18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **"Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева"** кандидата др Дејана Лазића у саставу:

1. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;
3. **НС Ана Рилак-Симовић**, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Дејана Лазића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Дејана Лазића под називом "**Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева**", урађена под менторством проф. др Драгчета Радовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију, која се бави синтезом и карактеризацијом рутенијум(II/III) комплекса и испитивањем потенцијалног антитуморског дејства ових комплекса *in vitro* и *in vivo*.

Колоректални карцином (CRC од енг. *colorectal cancer*) је трећи најчешће дијагностиковани рак у мушкој и други по учесталости у женској популацији, а у Србији је други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа). Прогноза оболелих од CRC зависи од стадијума болести у тренутку дијагностиковања, локалног стадијума тумора, нодалног статуса и постојања удаљених метастаза. Упркос примени правилних хируршких техника, напретку неoadјувантне и адјувантне терапије и усавршених метода одређивања хистопатолошког стадијума, скоро половина оболелих развија рецидив болести. Стопа петогодишњег преживљавања оболелих од CRC који имају метастазе (III стадијум болести) износи само 10%.³, што се, између осталог, објашњава развојем резистенције на класичне хемотерапеутике. Упркос чињеници да је клиничка примена оксалиплатине повећала преживљавање оболелих од узнапредовалог карцинома дебелог црева, у 40% случајева развија се терапијска резистенција. Нежељена дејства оксалиплатине и развој резистенције на лек су условили развој нових терапијских стратегија у лечењу колоректалног карцинома.

Комплекси рутенијума показују обећавајући потенцијал антитуморског дејства у односу на комплексе платине уз истовремену мању токсичност. Ове комплексе карактерише мања вероватноћа развоја резистенције и другачији спектар деловања у односу на комплексе платине. Механизам антиканцерогеног деловања комплекса рутенијума заснива се на интеракцији комплекса са ДНК и протеинима, производњи реактивних врста кисеоника, инхибицији активности топоизомеразе и индукцији апоптозе. Такође, истраживања су показала да антиканцерогена активност комплекса зависи од природе и структуре хелатних лиганата који се налазе у координираној сфери комплекса, као и од присуства одлазеће групе која је обично хлорид.

У овом истраживању је синтетисана и окарактерисана серија рутенијум(II) полипиридил комплекса и испитана њихова интеракција са протеинима и ДНК молекулима и антитуморска активност *in vitro*. Синтетисан је и окарактерисан рутенијум(III) комплекс $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{L}^{\text{t-Bu}})\text{Cl}_3]$ и испитан антитуморски ефекат на ћелијама мишићег карцинома колона (СТ26) *in vitro* и антитуморски ефекат *in vivo* у хетеротопском моделу карцинома дебелог црева миша. Показано је да рутенијум(III) комплекс смањује раст и прогресију примарног карцинома колона изазваног субкутаном апликацијом СТ26 ћелија у сингеног BALB/c миша, засувања СТ26 ћелије у G1 фази ћелијског циклуса, смањује њихову пролиферацију и изазива апоптотску смрт.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података „PubMed“, „Medline“, „KoBSON“, „Science Direct“, „Springer“ помоћу следећих кључних речи: „Ru(II)“, „Ru(III)“, „DNA binding“, „protein binding“, „¹H NMR“, „cytotoxic activity“, „colorectal carcinoma“, „СТ26“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа.

На основу тога, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидата др Дејана Лазића под називом: "Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева", представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Др Дејан Лазић је рођен 11.12.1971. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 1990/91. године. Дипломирао је 1998. године са просечном оценом 8.51. У својству полазника ШПО Војске Југославије учествовао је у ратним збивањима на простору Косова и Метохије 1999. године. У оквиру хируршког тима Војне болнице Ниш активно је учествовао у збрињавању повређених и оболелих. У сталном је радном односу на Клиници за хирургију КЦ „Крагујевац“ од децембра 1999. године. Специјалистички стаж из области Општа хирургија започео је

априла 2000. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистички испит је положио јула 2005. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду с одличним успехом и тиме стекао звање специјалисте опште хирургије. У периоду од новембра 2007. до марта 2008. године стручно се усавршавао у КЦ "Војводина" у Новом Саду и ЗЦ „Гере Иштван“ у Сенти из области лапароскопске хирургије жучне кесе. Поседује сертификате базичног и напредних курсева из области лапароскопске хирургије издатих од стране Центра за континуирану медицинску едукацију, Медицинског факултета Универзитета у Београду (2006. године) и Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду (2007. године). Лиценциран је за самостално извођење лапароскопске холецистектомије од стране Југословенског удружења за ендоскопску хирургију и друге интервентне технике 2009. године. Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 2005/2006. године, смер Клиничка и експериментална хирургија. Школске 2009./2010. године је изабран за сарадника у настави на предмету Хирургија, а 2011. године је на истом предмету произведен у звање асистента. Усмени докторски испит је положио септембра 2012. године с највишом оценом. Реизабран је у звање асистента на предмету Хирургија 2014. године. Три године заредом, почев од 2014., акредитовани је предавач из области хирургије на међународним конгресима НАУЗР Србије. Члан је Издавачког одбора Медицинског часописа Српског лекарског друштва, Окружна подружница Крагујевац. Од 2010. године је стални судски вештак Основног и Вишег суда у Крагујевцу. Говори руски и енглески језик.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Lazić D**, Arsenijević A, Puchta R, Bugarčić ŽD, Rilak A. DNA binding properties, histidine interaction and cytotoxicity studies of water soluble ruthenium(II) terpyridine complexes. Dalton Trans.2016;45(11):4633-46. **M21**
2. Canovic DS, Mitrovic SL, Radovanovic DM, Milosavljevic MZ, Zivic ZP, **Lazic DD**. Jejuno gastric intussusception as complication of gastric surgery. Cent Eur J Med. 2012;7(1):30-3. **M23**
3. **Lazić D**, Čanović D, Radovanović D, Pavlović M, Milosavljević M. Epidermalna cista slezine: prikaz slučaja. Med čas. 2011;45(1):29-31

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Дејана Лазића написана је на 203 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеви студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о епидемиолошким подацима и проблемима који се односе на терапију колоректалног карцинома. Такође, наведене су карактеристике бројних комплекса рутенијума који испољавају антитуморску активност али је њихова примена, барем у анималним моделима праћена појавом нежељених ефектата.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе, при чему је основни циљ испитивање потенцијалног антитуморског ефекта Ru(III) комплекса у моделу хетеротопског карцинома колона миша.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани. Синтетисани су и окарактерисани рутенијум(II) полипиридил комплекси опште формуле $[Ru(Cl-tpy)(chel)Cl]Cl$, где је Cl-tpy 4'-хлоро-2,2':6',2"-терпиридин, chel је *N-N* бидентатни хелатни лиганд 1,2-диаминоетан (en), 1,2-диаминоциклохексан (dach) и 2,2'-бипиридин (bpy), или *N-O* = пиколин (pic). Такође је синтетисан и окарактерисан рутенијум(III) комплекс $[Ru(H_2L^{t-Bu})Cl_3]$. Показано је да Ru(II)-tpy комплекси везују хистидин или преко N3 азотовог атома или преко N1 азотовог атома имидазолског прстена да током те реакције Ru у потпуности мигрира са фрагмента са N3 на N1. Рутенијум(II) терпиридин комплекси се везују снажно за ДНК и стабилизују ДНК дуплекс и показују временски и дозно зависни цитотоксички ефекат на вијабилност СТ26, А549 и НСТ116 ћелија. Рутенијум(III) комплекс испољава значајан цитотоксички ефекат на СТ26 ћелије *in vitro*, значајно

повећава проценат ћелија у раној и касној апоптози и проценат CT26 ћелија које експримирају проапоптотски молекул Noxa. Такође овај комплекс повећава проценат CT26 ћелија у G1 фази ћелијског циклуса и смањује проценат пролиферишућих CT26 ћелија. $[Ru(H_2L^{t-Bu})Cl_3]$ комплекс смањује раст примарног хетеротопског карцинома колоне CT26, и повећава проценат апоптотичних туморских ћелија у ткиву примарног тумора; смањује инциденцу метастазирања и проценат ткива захваћеног метастазама и не испољава значајан токсични ефекат *in vivo*.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о анитуморском ефекту комплекса рутенијума. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Дејана Лазића под називом **"Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колоне код мишева"**, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације


На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да рутенијум(III) комплекс $[Ru(H_2L^{t-Bu})Cl_3]$ где $H_2L^{t-Bu} = 2,6$ -бис(5-терц-бутил-1H-пиразол-3-ил)пиридин смањује раст и прогресију примарног хетеротопског карцинома колоне изазваног субкутаном апликацијом CT26 ћелија у сингеног BALB/c миша, засунавља CT26 ћелије у G1 фази ћелијског циклуса, смањује њихову пролиферацију и изазива апоптотску смрт, а не испољава хепато- и нефро-токсичност.

2.6. Примељивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања указују на потенцијалну анитуморску активност новосинтетисаних комплекса рутенијума *in vitro*, као и у моделу колоректалног

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;



Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;



НС Ана Рилак-Симовић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;



У Крагујевцу, 16.09.2018. године