

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 14.06.2019. године, на основу молбе ментора, др Јасмине Гламочлије, научног саветника, Универзитета у Београду, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ и др Јелене Лозо, ванредног професора, Универзитета у Београду, Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Марије С. Иванов (рођене Смиљковић), истраживача сарадника, Универзитета у Београду, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, под насловом „Механизми деловања одабраних флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења на изолате *Candida albicans* из усне дупље човека“, у саставу: др Јасмина Гламочлија, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, др Јелена Лозо, ванредни професор, Универзитет у Београду, Биолошки факултет и др Марина Соковић, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Марије С. Иванов (рођене Смиљковић), под насловом „Механизми деловања одабраних флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења на изолате *Candida albicans* из усне дупље човека“, написана је на укупно 153 стране компјутерски обрађеног текста. Пагинирани текст (133 стране) садржи 7 поглавља докторске дисертације: Увод (37 страна), Циљеви рада (1 страна), Материјал и методе (15

страна), Резултати и дискусија (45 страна), Општа дискусија (4 стране), Закључци (3 стране), Литература (27 страна) као и прилог (Одлуку етичког одбора, 1 страна).

Дисертација садржи 9 табела (5 у поглављу Материјал и Методе, 4 у поглављу Резултати и дискусија), 39 слика (26 у поглављу Увод, 2 у поглављу Материјал и методе, 11 у поглављу Резултати и дискусија) и 7 графика (у поглављу Резултати и дискусија). Поглавље Литература садржи 268 библиографских јединица које су адекватно наведене у тексту. Непагинирани текст (15 страна на почетку и 5 страна на крају докторске дисертације) обухвата: насловне стране на српском и енглеском језику, листу ментора и чланова комисије, захвалницу, сажетке на српском и енглеском језику, листу скраћеница, садржај, биографију, изјаву о ауторству, изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и изјаву о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

У докторској дисертацији кандидат Марија С. Иванов (рођена Смиљковић) је анализирао антифунгални потенцијал флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења са посебним акцентом на механизмима којима одабрана једињења могу спречити развој *Candida albicans* као патогена.

Поглавље **УВОД** се састоји из седам потпоглавља са детаљним приказом литературних података који подржавају проблематику докторске дисертације. У првом потпоглављу представљена је класификација као и детаљан опис биологије ћелије врсте *C. albicans*. Друго потпоглавље се бави прегледом болести које у људској популацији може изазвати овај патоген. Наведене су и различите врсте рода *Candida* које могу изазивати болести код људи и приказани литературни подаци који подржавају чињеницу да је управо врста *C. albicans* одабрана за даља истраживања. Различите особине ове гљиве, такозвани фактори вируленције, доприносе њеној способности да изазове болест, што је описано у трећем потпоглављу. Кандидат је посебну пажњу посветио детаљнијој дискусији која се тиче њене способности да формира биофилм и да мења морфологију ћелије, што спада у најчешће изучаване факторе вируленције *C. albicans*. Четврто потпоглавље посвећено је описивању различитих начина пролагања који овом патогену омогућавају да постане

отпоран на антифунгални третман. *C. albicans* у одговору на третман различитим лековима може повећати активност ефлукс пумпи и тиме појачано избацити антифунгалне лекове из ћелије; такође, може повећати и количину протеинског таргета за одређене антимицотике и тиме им смањити ефикасност. Сви ови механизми воде антимицробној резистенцији. Различите групе једињења могу служити као извор активних супстанци у борби против инфекција изазваних *C. albicans*, а основне особине одабраних група једињења приказане су у петом потпоглављу. Описане су структуре флавоноида и терпена, њихова заступљеност у природи и биолошка активност. Посебна пажња у овом одељку посвећена је структурама синтетског порекла, нитратним естрима хетероцикличних једињења, и предложеном механизму деловања једињења која у својој структури садрже молекул азота - инхибицији протеина lanosterol 14 α -demetilaze. Тренутно постоје различите методе које користе компјутерске симулације у најразноврснијим наменама па и у откривању нових лекова, па је кратком прегледу ових метода посвећено шесто потпоглавље. Седмо потпоглавље се бави тренутним терапијама које се користе у лечењу инфекција изазваних *C. albicans*, те су наведене различите групе лекова који се користе, њихови главни представници као и механизми којима ове групе остварују антифунгални ефекат.

У поглављу **ЦИЉЕВИ** наведени су основни задаци које је требало испунити како би се одредио антифунгални потенцијал одабраних група једињења као и начини на који ова једињења могу спречити настанак инфекција изазваних *C. albicans*. Први циљ обухвата изолацију и идентификацију *C. albicans* из усне дупље пацијената како би се потом одредила антифунгална активност тестираних једињења према сојевима добијеним током израде ове докторске дисертације. Ради испитивања потенцијала једињења да спрече развој вирулентности *C. albicans* као наредни циљ постављено је одређивање њихове способности да спрече настанак биофилма као и морфолошки прелазак ћелија *C. albicans* у хифални облик. Смањење активности ефлуксних пумпи патогена може побољшати антифунгални ефекат супстанци те је утврђивање утицаја тестираних једињења на експресију гена који кодирају за фунгалне ефлуксне пумпе постављено као идући циљ. Предложени су неки од могућих механизма антифунгалног деловања, инхибиција ензима lanosterol 14 α -demetilaze односно редукција експресије гена који кодира за њега, који су у оквиру наредног циља одређивани за сва једињења док је за она која инхибирају циљни

протеин као идући циљ постављено и компјутерско предвиђање начина на који остварују ту интеракцију. Као наредни циљ постављено је даље утврђивање механизма деловања одабраних једињења и то одређивање њиховог ефекта на стабилност ћелијске мембране *C. albicans*. Ради утврђивања безбедности примене одабраних једињења планирано је испитивање њихове цитотоксичности на примарним ћелијама пореклом од јетре свиња.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** садржи укупно осам потпоглавља која су већином подељена у додатне одељке. У првом потпоглављу дат је списак једињења, флавоноида (апигенин, апигетрин, витексин, лутеолин, кверцетин, кверцитрин, изокверцитрин, астрагалин, рутин), терпена (камфор и еукалиптол) и нитратних естера хетероцикличних једињења (N-(2-nitrooksietil)-1H-indol-2-karboksamid (МК55), N-(2-nitrooksietil)-hinolin-2-karboksamid (МК56), N-(2-nitrooksietil)-6-(piperidin-1-il)-9H-purin acetamid (МК94) и 5'-O-nitroadenozin (МК129)), која су коришћена у даљим експериментима као и састав хранљивих подлога. Друго потпоглавље ближе објашњава начин на који је вршено сакупљање узорака *C. albicans* и њихова идентификација помоћу селективних хромогених подлога. У трећем потпоглављу објашњена је метода микродилуције у микротитар плочама са 96 поља која је коришћена у овој докторској дисертацији како би се одредиле минималне инхибиторне (МИК) и минималне фунгицидне концентрације тестираних једињења. Начини којима је вршено утврђивање механизма деловања једињења на вирулентност *C. albicans* описани су у четвртном потпоглављу. Представљени су детаљнији описи метода којима је одређиван утицај једињења на формирање биофилма *C. albicans* (есеј са кристал виолетом у микротитар плочама са адхезивним дном), као и на њен прелазак из квасолике у хифалну фазу раста. Утицај једињења на настанак хифа одређиван је како микроскопски, посматрањем облика ћелија, тако и мерењем нивоа реактивних кисеоничних врста (есеј са нитро тертразолијум плавим), чије је повећано присуство повезано са хифалним растом. У наредном потпоглављу описани су експерименти којима је одређиван ниво експресије гена који кодирају протеине фунгалних ефлуксних пумпи након третмана ћелија *C. albicans* једињењима коришћеним у овој докторској дисертацији. У овом одељку описани су кораци изолације рибонуклеинских киселина (РНК) из ћелија гљиве, уклањање дезоксирибонуклеинских киселина (ДНК), синтеза комплементарне ДНК као и квантитативна ланчана реакција умножавања полимеразом коришћењем такозваних Taqman проби. Као потенцијални механизам антифунгалног деловања испитан је и утицај

једињења на ниво експресије гена који кодира за lanosterol 14 α -demetilazu, помоћу метода наведених у претходном одељку. Објашњене су и методе коришћене за одређивање способности једињења да доведу до редукције раста *C. albicans* инхибицијом ензима lanosterol 14 α -demetilaze. У те сврхе UV видљивом спектроскопијом (350 – 500 nm) детектоване су промене апсорбције типичне за везивање инхибитора за овај протеин, а одређивана је и константа дисоцијације лиганда од циљног протеина Михаелис-Ментеновом једначином. За одабрана једињења компјутерским предвиђањима, методама молекуларног докинга и молекуларне динамике, одређивана је стабилност комплекса лиганд-протеин (lanosterol 14 α -demetilaza) као и аминокиселине протеина и делови лиганда који интеракцијама највероватније доприносе стабилности комплекса. У претпоследњем одељку овог потпоглавља описан је још један начин одређивања могућег механизма деловања антифунгалних агенаса. Метода се тиче процене утицаја једињења на стабилност ћелијске мембране гљиве а одређује се мерењем апсорбанце на 260 (излазак нуклеинских киселина из ћелија) и 280 nm (излазак протеина из ћелије) у различитим временским интервалима након третмана одабраним једињењима. У осмом потпоглављу описана је метода којом се одређивала цитотоксичност једињења, и то Sulforodamin В есеј на примарним ћелијама пореклом од јетре свиња.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА** кандидат је представио резултате добијене током израде ове докторске дисертације и дискутовао их у односу на литературне податке. У првом потпоглављу наведене су различите врсте рода *Candida* сакупљене током израде ове докторске дисертације и дискутована учесталост најчешће изоловане врсте - *C. albicans*, у поређењу са сличним студијама из других земаља. У идућем потпоглављу табеларно је приказана осетљивост изолованих сојева *C. albicans* на третман комерцијалним антифунгалним агенсима, кетоконазолом и амфотерицином Б (МИК у опсегу 0,63 – 3,1 $\mu\text{g/mL}$). Подаци о осетљивости на ове лекове поређени су са подацима о осетљивости различитих сојева *C. albicans* добијених од стране других аутора, и у највећој мери су били у сагласности са истим. У овом одељку наведено је и који су сојеви одабрани за даље анализе, јер је услед сличне осетљивости на антифунгални третман комерцијалним лековима одабрано четири соја *C. albicans* на којима ће се вршити наредно испитивање. У наредном потпоглављу представљене су минималне инхибиторне и минималне фунгицидне концентрације свих 15 једињења тестираних у овој докторској

дисертацији (МИК у опсегу 28 – 23000 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Ово потпоглавље садржи више одељака који се тичу активности различитих група једињења као и активности појединачних супстанци. Антифунгална активност одређена у овој докторској дисертацији се за велики проценат једињења разликовала од података доступних у литератури, а често је и међу литературним подацима других аутора наилажено на неслагања. Могући узроци различитих вредности минималних инхибиторних концентрација истих једињења у различитим студијама детаљно су дискутовани у овом потпоглављу и његовим одељцима; а као потенцијални разлози наводе се разлике у методологији, у одабраним сојевима и друге. Најизраженија антифунгална активност забележена је за нитратне естре хетероцикличних једињења и представља прве податке овог типа добијене за једињења која припадају овој групи. Нешто слабија активност забележена је за флавоноиде а најслабија за терпене, међу којима се еукалиптол истиче највишом минималном инхибиторном концентрацијом. Наредно потпоглавље садржи резултате који се односе на потенцијал једињења да спрече настанак биофилма врсте *C. albicans* представљене помоћу графика. Активност различитих група једињења на формирање биофилма представљена је у различитим одељцима, а најбоља је примећена за представнике нитратних естара хетероцикличних једињења али и за неке од представника једињења природног порекла (еукалиптол, апигетрин, изокверцитрин), који су могли спречити настанак биофилма у високом проценту (више од 50% инхибиције формирања биофилма када се примењују у концентрацији једнакој $\frac{1}{2}$ МИК). За неке од испитаних једињења ово су први подаци о утицају на биофилмове уопште, а за неке први подаци о утицају на фунгалне биофилмове, с обзиром да у литератури постоје подаци и њиховом деловању на биофилмове формиране од стране бактерија. Поређењем добијених резултата са онима из претходних студија кандидат је дискутовао о могућим разлозима који су довели до различитих података о утицају тестираних једињења на микробни биофилм. Наредно потпоглавље доноси информацију о потенцијалу различитих једињења да ремете један од најважнијих фактора вируленције *C. albicans*, прелазак из квасолике у хифалну фазу раста. Ово је одређивано микроскопски и детектовањем нивоа реактивних кисеоничних врста (РКВ) у и ван ћелије након третмана једињењима. Највећи утицај на редукцију хифа у овим есејима имали су флавоноиди а нарочито апигетрин. Утицај свих 15 тестираних једињења као и два антимикотика на морфолошку транзицију поређен је са углавном оскудним подацима

других аутора доступних у литератури, па је у дискусију о њиховој активности укључен и утицај ових једињења на остале факторе вируленције *C. albicans*, не само на морфолошку транзицију. За велики проценат једињења ова студија је први пут расветлила могућност да буду искоришћени као потенцијални инхибитори преласка ове гљиве у патогени облик. Шесто потпоглавље тичало се утицаја једињења на експресију гена који кодирају за различите ефлуксне пумпе, а у одвојеним одељцима помоћу графика је представљен утицај једињења на експресију сваког од ових гена (*CDR1*, *CDR2*) док ефекат на експресију *MDR1* није примећен. За камфор и еукалиптол у овом одељку је установљено да могу имати неповољан утицај, односно да повећањем нивоа експресије гена за ефлукс пумпе могу довести до настанка фунгалних сојева који су резистентни на антифунгални третман. За ова два једињења је на основу различитог утицаја на експресију *CDR1* и *CDR2* предложен и различит механизам деловања. Неки од флавоноида, нарочито апигенин, апигетрин и астрагалин, довели су до смањења експресије *CDR1* те их кандидат истиче као значајну основу за будући развој нових видова антифунгалне терапије. Идуће потпоглавље представља извор информација о могућем механизму антифунгалног ефекта путем инхибиције ензима lanosterol 14 α -demetilaze и то или директно или путем смањења нивоа експресије гена који кодира за овај ензим (*ERG11*). Третман неким од испитаних једињења (МК94 и изокверцитрин) водио је повећању експресије *ERG11*, гена повезаног и са антифунгалном резистенцијом, те кандидат препоручује повећану опрезност при примени истих. За једно једињење, представника нитратних естера хетероцикличних једињења, МК55, забележено је да може смањити ниво експресије циљног гена *ERG11* али и инхибирати протеин lanosterol 14 α -demetilazu. Детаљи који се тичу интеракције овог једињења и циљног протеина испитани су и компјутерском симулацијом и представљени у осмом потпоглављу. Према литературним подацима не постоје информације добијене другим студијама о утицају овог нитратног естра на различите кораке биосинтезе ергостерола, а тиме ни детаљнији подаци о различитим функционалним групама укљученим у интеракцију лиганда са циљним ензимом и о стабилности тог комплекса. Као последњи механизам деловања испитан у овој докторској дисертацији у идућем потпоглављу представљен је утицај одабраних флавоноида на интегритет ћелијске мембране *C. albicans* током различитих временских интервала. Одабрани флавоноиди (они са најизраженијим утицајем на факторе вируленције *C. albicans* – апигенин, апигетрин и

астрагалин) довели су до нарушавања стабилности ћелијске мембране са различитом временском зависношћу. Овакав утицај флавоноида апигенина је додатно потврђен детаљнијом студијом других аутора, док о утицају других флавоноида сличне студије нису рађене. Последње потпоглавље у оквиру Резултата и дискусије тиче се одређивања цитотоксичности одабраних једињења на примарне ћелије јетре. Овим делом истраживања утврђено је да једињења МК55, МК94, апигенин, апигетрин, кверцетин, кверцитрин, изокверцитрин, рутин, лутеолин и камфор не изазивају цитотоксичност те тиме представљају перспективну основу за развој нових агенаса који би нашли примену у лечењу људи. За нека од једињења је и подацима других аутора потврђена нетоксичност, док су за нека резултати на различитим ћелијским линијама опречни те се предлажу детаљније студије пре него што се донесе закључак. Једино је еукалиптол довео до токсичности у концентрацијама које су ниже од оних које доводе до антифунгалног ефекта те на основу тих података кандидат предлаже детаљније преиспитивање употребе овог једињења у различите сврхе, а нарочито антифунгалне.

У поглављу **ОПШТА ДИСКУСИЈА** додатно је дискутовано о потенцијалу одабраних флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења да добију различите намене у лечењу инфекција. Кандидат указује на могућност да се на основу хемијске структуре једињења која су се у овој дисертацији показала као најактивнија, попут МК55 и апигетрина, развију нови агенси који би можда имали већу ефикасност од својих претходника, што је већ рађено од стране других истраживача на основу структура различитих група једињења. Такође кандидат разматра и могућност да нека од једињења нађу своју примену у лечењу болести које нису кандидијазе, али су на различите начине повезане са присуством ове гљиве. Кандидат је посебну пажњу посветио разматрању нових стратегија антифунгалног приступа. Тако, наглашава потенцијал неких од тестираних једињења (нарочито флавоноида апигетрина) да буду искоришћена у развоју терапије која би примарно била фокусирана на сузбијање вируленције *C. albicans*. Такође, кандидат разматра и могућност различитих једињења, првенствено апигенина, апигетрина, астрагалина, да се развију у додатак конвенционалној антифунгалној терапији ради повећања њене ефикасности, јер је показано да доводе до смањења нивоа експресије гена који кодирају за фунгалне ефлукс пумпе. Нарочито је истакнут значај једињења МК55 и апигетрина у будућим истраживањима и развојима антифунгалних агенаса. За ова два

једињења утврђен је механизам којим доводе до инхибиције раста *C. albicans* (МК55 инхибицијом ензима lanosterol 14 α -demetilaze, а апигетрин нарушавањем стабилности фунгалне ћелијске мембране), апигетрин је показао високу ефикасност у спречавању развоја вируленције *C. albicans* и експресије гена повезаних са резистенцијом; а оба једињења су била ефикасна у концентрацијама које не доводе до токсичног ефекта на примарне ћелије јетре.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** изнет је сажет преглед најзначајнијих закључака проистеклих као резултат истраживања ове докторске дисертације а у складу са постављеним циљевима. Закључци су представљени кроз 16 ставки. Установљено је да су сојеви гљиве *C. albicans* изоловани током ове студије осетљиви на дејство комерцијалних антифунгалних лекова, али и флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења тестираних у овој докторској дисертацији. Закључено је да најбољу антимикуробну активност испољавају нитратни естри хетероцикличних једињења а посебно МК56 и МК94, док је највише вредности минималне инхибиторне концентрације имао еукалиптол. Једињења МК56, апигетрин, изокверцитрин, еукалиптол али и кетоконазол, издвојила су се по израженој активности на спречавање формирања фунгалног биофилма, док се апигетрин издвојио по способности да спречи морфолошки прелазак *C. albicans*, и то смањењем броја ћелија које расту у хифалном облику али и смањењем нивоа реактивних кисеоничних врста у ћелијама и ванћелијском простору. Узевши у обзир чињеницу да ниједно од тестираних једињења није довело до повећања експресије гена *MDR1*, повезаног са антифунгалном резистенцијом, закључено је да сва имају потенцијала за даља истраживања. Апигенин, апигетрин и астрагалин су довели до смањења експресије гена *CDR1*, док су је камфор и еукалиптол повећали, па је кандидат нагласио неопходност повећане пажње при примени ових терпена. Закључено је да камфор и еукалиптол свој ефекат на експресију различитих гена који кодирају за фунгалне ефлукс пумпе остварују путем различитих механизма. Од свих једињења тестираних у овој докторској дисертацији једино је за МК55 установљено да се везује за ензим lanosterol 14 α -demetilazu и компјутерским предвиђањима су утврђена места на лиганду и на циљном протеину која учествују у интеракцији. На основу добијених резултата о утицају антифунгалног третмана на експресију гена *ERG11* једињења МК55 и рутин су се

издвојила на основу способности да смање исту, док изокверцитрин и МК94 испољавају непожељни утицај на *ERG11*, односно повећавају ниво експресије истог. Закључено је да једињења апигенин, апигетрин и астрагалин свој инхибиторни ефекат на ћелије *C. albicans* доводе до ремећења интегритета ћелијске мембране ове гљиве. На основу истраживања цитотоксичности на ћелијама јетре закључено је да једињења МК55, МК94, апигенин, апигетрин, лутеолин, кверцетин, кверцитрин, изокверцитрин, рутин и камфор нису цитотоксична у концентрацијама у којима доводе до антифунгалног ефекта. За разлику од њих, закључено је да би примена еукалиптола у концентрацији у којој доводи до редукције раста фунгалних ћелија могла упоредо довести и до цитотоксичног ефекта.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Smiljković M.**, Stanisavljević D., Stojković D., Petrović I., Marjanović Vićentić J., Popović J., Golič Grdadolnik S., Marković D., Sanković-Babić S., Glamočlija J., Stevanović M., Soković M., 2017. Apigenin-7-O-glucoside versus apigenin: insight into the modes of anticandidal and cytotoxic actions, EXCLI journal, 16: 795-807. **M21**, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547395/>
2. **Smiljković M.**, Matsoukas M.T., Kritsi E., Zelenko U., Golič Grdadolnik S., Calhelha R., Ferreira I., Sanković-Babić S., Glamočlija J., Fotopoulou T., Koufaki M., Zoumpoulakis P., Soković M. 2018. Nitrate esters of heteroaromatic compounds as novel *Candida albicans* CYP51 enzyme inhibitors. ChemMedChem 6;13(3): 251-258., **M22**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cmdc.201700602>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Smiljkovic M.**, Kostic M., Stojkovic D., Glamočlija J., Golic Grdadolnik S., Zoumpoulakis P., Sokovic M. Treatments of Candida infections – exhaust nature or exhaust chemists? 6th CESC 2018 Central European Summer Course on Mycology, 3rd

Rising Stars in Mycology, 6-11 July 2018, Szeged, Hungary, Book of abstracts pp.48., **M34.**

2. **Smiljković M.**, Kostić M., Sanković-Babić S., Stojković D., Glamočlija J., Soković M. Camphor and rutin, compounds of distinct origin combating *Candida albicans*. 8th Trends in Medical Mycology, 6-9th October 2017 Belgrade, Serbia, pp. 55-56., **M34.**
3. **Smiljković M.**, Stojković D., Kostić M., Sanković-Babić S., Petrović J., Nikolić M., Ćirić A., Glamočlija J., Soković M. Potential of camphor to interfere with *Candida albicans* pathogenicity. 6th International scientific meeting mycology, mycotoxicology, and mycoses, 27-29 September 2017, Novi Sad, Serbia, pp.70, **M34.**
4. **Smiljković M.**, Stojković D., Kostić M., Zoumpoulakis P., Grdodolnik Golić S., Sanković-Babić S., Glamočlija J., Soković M. COULD N-(2-nitrooxyethyl)-1H-indol-2-carboxamide BECOME NOVEL ANTICANDIDAL AGENT? First Congress of Molecular Biologists of Serbia with international participation (CoMBoS), Belgrade, Serbia, September 20 – 22, 2017, Book of Abstracts p 74, **M34.**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. Smiljković M., Stojković D., Kostić M., Ćirić A., Petrović J., Glamočlija J., Soković M. Flavonoidi smanjuju nivo reaktivnih kiseoničnih vrsta u ćelijama *Candida albicans*. Drugi kongres biologa Srbije, 25-30 Septembar, 2018, Kladovo, Srbija, Knjiga sažetaka str. 2018., **M64.**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Марије С. Иванов (рођене Смиљковић) послата је дана 27.05.2019. на проверу оригиналности. Извештај добијен коришћењем програма iThenticate у Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“ у Београду, ментор је добио дана 28.05.2019. Индекс сличности докторске дисертације кандидата Марије Иванов износи 5%. Овај степен подударности последица је коришћења личних имена, научних звања и установа, као и општих појмова-наслова одељака. Такође, називи хемикалија, гена и протеина, коришћених сојева микроорганизама, као и значења неких скраћеница су подударни, али се као такви не могу изменити. Одређен проценат подударања је из одељка Материјал и метода где је приказан састав хранљивих подлога јасно дефинисаног непромењивог састава. Наведени извештај је указао на оригиналност докторске дисертације кандидата те се прописани поступак припреме за њену одбрану наставио сходно томе.

Мишљење и предлог Комисије

На основу изложене анализе, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Марије С. Иванов, рођене Смиљковић, под насловом „Механизми деловања одабраних флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења на изолате *Candida albicans* из усне дупље човека“ представља оригинално научно истраживање, спроведено по свим критеријумима научно-истраживачког рада. Дисертација садржи све елементе који су прописани стандардима Универзитета у Београду и у складу је са задацима који су постављени у пријави теме. Кандидат је показао да разуме научну проблематику области, што је резултирало прецизно представљеним циљевима као и прикладном методологијом. Коришћене технике и методе су савремене и адекватне, а добијени резултати поуздани, јасно представљени и пригодно дискутовани.

Кандидат је предложио нове приступе лечењу инфекција изазваних врстом *Candida albicans*, а у складу са тренутним научним интересима и издвојио одређена једињења која заслужују подробнију пажњу и представљају значајне биоактивне молекуле. Нека од тестираних једињења су испољила одличну антимицробну активност, али и висок потенцијал да ометају вирулентност ове врсте као и да спречавају резистенцију на конвенционалну терапију, што заједно са испољеном нетоксичношћу представља одличну основу за подробније студије које би водиле ефикаснијој антифунгалној терапији.

На основу свега изложеног, Комисија са задовољством констатује да је докторска дисертација кандидата Марије С. Иванов (рођене Смиљковић) под насловом „Механизми деловања одабраних флавоноида, терпена и нитратних естара хетероцикличних једињења на изолате *Candida albicans* из усне дупље човека“ оригиналан и вредан научни рад и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај и одобри јавну одбрану ове докторске дисертације.

КОМИСИЈА:

У Београду, 20.06.2019. године

др Јасмина Гламочлија, научни саветник
Универзитет у Београду
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

др Јелена Лозо, ванредни професор
Универзитет у Београду
Биолошки факултет

др Марина Соковић, научни саветник
Универзитет у Београду
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“