

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 13.07.2020. године, на основу молбе ментора, др Биљане Божић Недељковић, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Ане Д. Обрадовић**, докторанда Биолошког факултета Универзитета у Београду, која је експериментални део тезе урадила на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Институту за физиологију и биохемију „Иван Ђаја“ Биолошког факултета, Универзитета у Београду, под насловом: „**Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина**”, у саставу:

1. др Биљана Божић Недељковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет
2. др Бранка Огњановић, редовни професор, Универзитет у Крагујевцу – Природно-математички факултет
3. др Милош Матић, доцент, Универзитет у Крагујевцу – Природно-математички факултет
4. др Бојан Божић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Биолошки факултет
5. др Емилија Маринковић, научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“

Комисија је прегледала написану докторску дисертацију кандидаткиње **Ане Д. Обрадовић** и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Ане Д. Обрадовић** под насловом „**Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина**”, обухвата укупно 169 страна. Нумерисани део докторске дисертације садржи 125 страна и подељен је на **седам поглавља**: **Увод** (30 страна), **Циљ истраживања** (две стране), **Материјал и методе** (девет страна), **Резултати** (35 страна), **Дискусија** (15 страна), **Закључци** (три стране) и **Литература** (23 стране). Дисертација садржи 16 табела (једна табела у поглављу Материјал и методе, 15 табела у поглављу Резултати), 22 слике (15 слика у поглављу Увод, три слике у поглављу Материјал и методе, и три слике у поглављу Резултати) и 16 графика (у поглављу

Резултати). Поглавље **Литература** садржи 356 библиографских јединица. Ненумерисани део докторске дисертације обухвата насловну страну на српском и енглеском језику, страну са информацијама о менторима и члановима Комисије, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику, списак скраћеница и садржај који се налазе на почетку дисертације, док се на крају дисертације налазе биографија аутора, изјава о ауторству, изјава о истоветности електронске, изјава о коришћењу, као и штампане верзије радова проистеклих из докторске дисертације.

Анализа докторске дисертације

Предмет докторске дисертације **Ане Д. Обрадовић** је испитивање антитуморског механизма 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина према ћелијској линији хуманог тумора дебелог црева, НСТ-116, и ћелијској линији хуманог тумора дојке, MDA-MB-231. У овој докторској дисертацији коришћени су следећи деривати хидантоина:

- (1) 3-бензил-5-изопропил-5-фенилхидантоин $C_{19}H_{20}N_2O_2$
- (2) 3-(4-метилбензил)-5-изопропил -5-фенилхидантоин $C_{20}H_{22}N_2O_2$
- (3) 3-(4-метоксибензил)-5-изопропил -5-фенилхидантоин $C_{20}H_{22}N_2O_3$
- (4) 3-(4-хлоробензил)-5-изопропил-5-фенилхидантоин $C_{19}H_{19}N_2O_2Cl$
- (5) 3-(4-бромбензил)-5-изопропил -5-фенилхидантоин $C_{19}H_{19}N_2O_2Br$
- (6) 3-(4-нитробензил)-5-изопропил -5-фенилхидантоин $C_{19}H_{19}N_3O_4$
- (7) 3-(4-цијанбензил)-5-изопропил -5-фенилхидантоин $C_{20}H_{19}N_3O$

Ћелије су третиране дериватима хидантоина у распону концентрација од 0,1 μM до 100 μM , током 24, 48 и 72 сата. Након третмана вршена је процена степена пролиферације, присуства апоптозе, анализа ћелијског циклуса, одређивана је активност каспаза, процењиван је оксидативно/антиоксидативни статус, производње нитрита и способности миграције/потенцијал инвазије, као ниво експресије гена за iNOS, COX-2 и MMP-9. Такође, предмет истраживања ове докторске дисертације је и испитивање улоге активности сигналних молекула укључених у смрт и преживљавање ћелија применом имуноблот анализе.

Поглавље **Увод** је подељено на девет потпоглавља. У првом потпоглављу је представљен процес туморогенезе и поремећаја у регулацији ћелијског циклуса који се налази у основи патогенезе широког спектра поремећаја, од неуродегенеративних обољења до малигнух тумора. У другом потпоглављу дат је преглед развојних фаза тумора дебелог црева, најчешћег малигнух тумора. Многобројне генетске, физиолошке и епидемиолошке студије упућују на чињеницу да је за настанак тумора дебелог црева одговорна сложена интеракција наследних чинилаца и фактора спољашње средине. У наставку, детаљно је описан процес настанка тумора дојке, као најчешћег малигнух тумора код жена широм света. У наредним потпоглављима представљен је имунски

одговор против тумора, као и ћелијски циклус и апоптоза. Настанак тумора, раст и метастатска прогресија су сложени процеси који, да би били успешни, захтевају висок степен ћелијске пластичности. Један од најзначајнијих аспеката туморског ткива је способност његових ћелија да ефикасно избегну деловање имунских механизма организма, иако трансформисано туморско ткиво поседује нове антигене који имају одређени имуногени потенцијал. Детаљније је описан процес регулације инфламације и инвазије и метастаза туморских ћелија. Циклооксигеназа (COX) је ензим одговоран за формирање важних биолошких медијатора, међу којима су простагландини, простагландини и тромбосани. Фармаколошка инхибиција COX-а доводи до смиривања клиничких симптома инфламације и осећаја бола. Смањен ниво апоптозе или резистенција ћелија на програмирану ћелијску смрт има значајну улогу у туморогенези. Миграција ћелија је од суштинске важности за успостављање и одржавање одговарајуће организације организма. Представља физиолошки механизам одржавања ткивне хомеостазе, и репарације којом се ћелија адаптира на различите услове током свог живота. У наставку поглавља, представљен је оксидативни и антиоксидативни метаболизам. Реактивни молекули су медијатори интрацелуларних сигналних каскада и регулације генске експресије, а регулишу и ћелијски циклус и апоптозу, контролишу активацију имунског система и учествују у одбрани од инфективних агенаса. Даље су представљени физиолошки активни деривати хидантоина и веза између њихове структуре и биолошке активности. Детаљни структурни и фармаколошки подаци олакшавају разумевање утицаја структуре на биолошку активност и омогућава моделовање нових деривата хидантоина са унапређеном антипролиферативном активношћу и смањеним бројем споредних ефеката.

У поглављу **Циљ истраживања** наведено је седам конкретних циљева:

1. Испитати антипролиферативна дејства синтетисаних деривата хидантоина
2. Испитати способност синтетисаних деривата хидантоина да индукују апоптозу туморских ћелија, као и да доведу до промена у ћелијском циклусу туморских ћелија
3. Испитати ефекат синтетисаних деривата хидантоина на продукцију реактивних врста кисеоника и азота
4. Испитати ефекат синтетисаних деривата хидантоина на миграторни потенцијал туморских ћелија
5. Испитати ефекат синтетисаних деривата хидантоина на експресију гена за индуцибилну синтетазу азот оксида (iNOS), као и активности ензима iNOS
6. Испитати ефекат синтетисаних деривата хидантоина на експресију гена за циклооксигеназу-2 (COX-2), као потенцијаног регулатора ћелијске миграције и пролиферације
7. Испитати ефекат синтетисаних деривата хидантоина на експресију гена за матриксну металопроотеиназу-9 (MMP-9) која промовише инвазију миграторних ћелија и тиме доприноси метастатском потенцијалу тумора

У поглављу **Материјал и методе** наведене су ћелијске линије коришћене у истраживањима, детаљно су описане примењене експерименталне процедуре и технике

као и начин обраде резултата. У истраживањима су коришћене следеће ћелијске линије: ћелијска линија хуманог тумора дебелог црева, HCT-116, и ћелијска линија хуманог тумора дојке, MDA-MB-231, и ћелијска линија нормалних хуманих фибробласта плућа, MRC-5. Описани су услови одржавања у култури и експериментални третмани туморских линија. За одређивање броја вијабилних ћелија коришћен је МТТ тест, док је *Crystal violet* тестом одређиван број ћелија, LDH тестом је одређиван проценат цитотоксичности. За анализу ћелијског циклуса и утврђивање типа ћелијске смрти коришћена је проточна цитофлуориметрија уз употребу одговарајућих флуоресцентних боја. Конвенционалним колориметријским тестовима испитано је присуство реактивних кисеоничних и азотних врста индукованих третманом испитиваним хидантоинима. Експресија иРНК за испитиване гене одређена је qPCR методом. Експресија протеина (сигналних молекула) анализирана је применом имуноблот технике. Добијени резултати су статистички обрађени помоћу програма SPSS (SPSS Software, Inc., САД) и графички и табеларно приказани.

У поглављу **Резултати** експериментално добијени подаци, подељени у потпоглавља у односу на постављене циљеве истраживања, систематично су и јасно представљени у виду табела, графика и слика које прати текстуално објашњење.

У првом потпоглављу представљена је биокомпатибилност испитиваних деривата хидантоина, мерена степеном пролиферације ћелијске линије нормалних хуманих фибробласта плућа, MRC-5. Потом је испитан антипролиферативни ефекат деривата хидантоина према HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Даље је одређен утицај испитиваних деривата хидантоина на активност лактат дехидрогеназе у HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијама, као показатеља цитотоксичности. Серија деривата 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенил хидантоина у концентрацијама од 0,01 μM до 100 μM у сва три испитивана временска третмана (24 h, 48 h и 72 h) показала је антипролиферативни ефекат према обе коришћене ћелијске линије. Сви синтетисани деривати ове серије хидантоина показали су интензивнију антипролиферативну активност у односу на полазни дериват 0 након продуженог третмана (72 сата). Деривати **3** и **4** показали су најјачи антипролиферативни ефекат према ћелијама тумора дебелог црева у читавој серији испитиваних деривата, док је дериват **4** са хлоро-супституентом показао најјачи антипролиферативни ефекат према ћелијама тумора дојке. Запажа се већа осетљивост HCT-116 ћелија на третман испитиваним дериватима, у односу на ефекте према MDA-MB-231 ћелијама.

Применом проточне цитометрије испитан је утицај деривата хидантоина на индукцију апоптозе, застој у ћелијском циклусу и утицај на активацију каспаза. Дејство одабраних синтетисаних деривата хидантоина (**0**, **3** и **4**) према испитиваним туморским ћелијама има највећи потенцијал и огледа се у способности да индукују апоптозу и инхибирају прогресију ћелијског циклуса. Поређењем ефеката према испитиваним ћелијским линијама, запажа се већа осетљивост MDA-MB-231 ћелија на испитиване третмане у односу на HCT-116 ћелије. Дериват **4** показао је најизраженији про-апоптотски

ефекат након 72 сата третмана MDA-MB-231 ћелија у односу на ефекат третмана другим дериватима, као у поређењу са ефектима свих одабраних деривата према HCT-116 ћелијама.

Потом је показан утицај испитиваних деривата на продукцију реактивних врста кисеоника и азота од стране туморских ћелија, као и ниво антиоксидативне заштите. Промене концентрације параметара оксидативног/антиоксидативног статуса у туморским ћелијама су биле значајне након третмана испитиваним дериватима хидантоина у концентрацијама од 0,01 μM до 100 μM у све три испитиване временске тачке. Након третмана региструје се статистички значајан пораст нитрита и интензивно смањење концентрације супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Концентрација GSH и GSSG, као параметара антиоксидативне заштите, се мења и указује значајни антиоксидативни потенцијал испитиваних деривата хидантоина према испитиваним туморским ћелијама.

У следећем потпоглављу, испитан је миграторни потенцијал туморских ћелија и утицај одабраних деривата хидантоина на експресију гена од значаја за туморогенезу, *iNOS*, *COX-2* и *MMP-9*, као и утицај на активност сигналних молекула укључених у смрт и преживљавање ћелија.

Испитивани деривати хидантоина који су показали најбољу антипролиферативну активност **0**, **3** и **4** у концентрацијама 1 μM и 10 μM у сва три временска третмана су успорили и миграцију туморских ћелија. Миграциони потенцијал туморских ћелија је кључни аспект развоја тумора стога је управо ово један од циљева у различитим антитуморским стратегијама. Третман испитиваним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**) смањивао је капацитет миграције HCT-116 ћелија. Третман концентрацијом од 1 μM одабраних деривата изазвао је јачу инхибицију миграционог капацитета ћелија у поређењу са резултатом након третмана вишом концентрацијом (10 μM). Овај ефекат може бити узрокован различитим путевима који су укључени у процесе покретљивости ћелија, а то су значајно смањен ниво ROS-а и прекомерна продукција NO индукована *iNOS*-ом присутним у третираним ћелијама.

Експресиони нивои гена за индуцибилну азот оксид синтазу (*iNOS*), су повећани под деловањем одабраних деривата хидантоина (**0**, **3** и **4**) у концентрацијама 1 μM и 10 μM током третмана у трајању од 72 сата. Ниво експресије *COX-2* гена који је укључен у регулацију миграционих и инвазивних способности туморских ћелија, је смањен након третмана испитиваних туморских ћелија одабраним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**). Овај резултат указује да је један од механизма антитуморског деловања ових деривата смањење нивоа експресије *COX-2*, који је у вези са уоченим смањеним капацитетом инвазије третираних туморских ћелија. Након продуженог третмана (72 сата) одабраним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**) у концентрацијама 1 μM и 10 μM дошло је до смањења нивоа експресије *MMP-9* у испитиваним ћелијама. Имајући у виду да *MMP-9* игра важну улогу у прогресији тумора дојке, односно инвазивности ћелија тумора дојке, добијени резултати указују на потенцијал ових деривата у смањењу капацитета инвазије MDA-MB-231 ћелија.

Испитивани деривати (**3** и **4**) показали су интензиван антипролиферативни и про-апоптски ефекат на MDA-MB-231 ћелије у односу на дериват **0**. Имајући у виду да JNK сигнални пут представља један од есенцијалних механизма регулације ћелијског циклуса и преживљавања, можемо закључити да се антитуморски механизам испитиваних деривата хидантоина заснива на интеракцији са JNK сигналном каскадом. Показано је да добијена диференцијална комбинација активације JNK киназа погодује унапређеним антитуморским својствима синтетисаних деривата. Испитивањем дејства одабраних деривата на однос фосфорилисане и тоталне форме ERK1/2 киназе код HCT-116 ћелија, показано је да постоји значајно смањење односа ове две форме киназа ERK1/2 у готово свим испитиваним концентрацијама у односу на контролне вредности, што доводи до закључка да третман испитиваним дериватима значајно снижава сигналну каскаду посредовану ERK сигналним путем.

У поглављу **Дискусија** добијени резултати су на критички начин анализирани и повезани са ранијим истраживањима групе у оквиру које је кандидаткиња урадила експериментални део докторске дисертације и тумачени у контексту досадашњих података из литературе на основу 356 библиографске јединице који су у вези са предметом истраживања којим се кандидаткиња бави у својој дисертацији. Кандидаткиња је показала самосталност и способност у тумачењу добијених резултата и разумевање њиховог потенцијалног значаја за модулацију (инхибицију) процеса туморогенезе.

У поглављу **Закључци** систематично су сумирани резултати на основу којих су изведени закључци у складу са постављеним циљевима ове докторске дисертације.

Поглавље **Литература** садржи 356 библиографских јединица. Наведени литературни извори су од значаја за област којом се бави ова докторска дисертација, правилно су и на одговарајућим местима цитирани у дисертацији.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Obradović A, Matić M, Ognjanović B, Đurđević P, Marinković E, Ušćumlić G, Božić B, Božić Nedeljković B.** (2020). Antiproliferative and antimigratory effects of 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-5-phenylhydantoin derivatives in human breast cancer cells. *Saudi Pharmaceutical Journal* 28(3), 246-254. (M21) doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.003
Линк ка публикацији: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016420300049>
2. **Obradović A, Matić M, Ognjanović B, Vuković N, Vukić M, Đurđević P, Ušćumlić G, Božić B, Božić Nedeljković B.** (2019). Anti-Tumor Mechanisms of Novel 3-(4-Substituted Benzyl)-5-Isopropyl-5-Phenylhydantoin Derivatives on Human Colon Cancer Cell Line. *Anti-cancer Agents Med Chem* 19(12), 1491-1502. (M22) doi.org/10.2174/1871520619666190425180610
Линк ка публикацији: <https://www.eurekaselect.com/171852/article>
3. **Obradović A, Žižić J, Trišović N, Božić B, Ušćumlić G, Božić B, Marković S.** (2013). Evaluation of anti-oxidative effects of twelve 3-substituted-5,5-diphenylhydantoins on human colon cancer cell line HCT-116. *Turk J Biol* 37(6), 741-747. (M22) doi:10.3906/biy-1302-15

Линк ка публикацији: <http://dx.doi.org/10.3906/biy-1302-15>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Obradović A**, Matic M, Božić B, Ognjanović B, Đurđević P, Ušćumlić G, Božić Nedeljkić B. Antitumor effects of newly synthesized 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-phenylhydantoin derivatives on human breast cancer cell line MDA-MB-231. Fourth Congress, Challenges in Redox Biology. (2018) Belgrade, Serbia, September 28-30, BOOK OF ABSTRACTS P.53. (M34)
2. **Obradović A**, Matic M, Ognjanović B, Ušćumlić G, Božić B. The redox status and migratory potential of newly synthesised hydantoin derivatives 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantoin in human colon cancer cell line HCT-116. FEBS JOURNAL (2017) 284: 272-272. (M34)
3. Matic M, **Obradović A**, Paunović M, Milošević M, Ušćumlić G, Božić B, Ognjanović B, Saičić Z. Antiproliferative, antioxidative and antimigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantoin in human choriocarcinoma cell line JEG-3. New Perspectives in Physiological research- young investigator forum. (2017) Subotica, Serbia, May 25-27, BOOK OF ABSTRACTS p.17. (M34)
4. **Obradović A**, Matic M, Ušćumlić G, Božić B. Antiproliferative, antioxidative and promigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantoin in human breast cancer cell line MDA-MB-231. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. (2016) Belgrade, Serbia. Proceedings November 18, BOOK OF ABSTRACTS p.141. (M34)
5. **Obradović A**, Žižić J, Božić B, Trišović N, Ušćumlić G, Božić B. Antiproliferative, antioxidative effects of 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-5-phenylhydantoin on human colon cancer cell line HCT-116. Third Congress REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease. (2015) Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.8. (M34)
6. **Obradović A**, Trišović N, Božić B, Stefanović O, Marković S, Čomić Lj, Božić B, Ušćumlić G. Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-diphenylhydantoins as potential antiproliferative and antimicrobial agents. Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research". (2011) Kragujevac, Serbia, September BOOK OF ABSTRACTS p.14. ISBN 978-86-7760-064-8 (M34)

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Obradović A**, Žižić J, Trišović N, Božić B, Ušćumlić G, Božić B, Marković S. Antioksidativni efekat originalno sintetisanih kompleksa hidantoina na na HCT-116 ćelijsku liniju humanog kancera kolona. Drugi kongres "Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina". (2013) Niš, 28. Septembar pp 34. ISBN: 978-86-912893-2-4. (M64)

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње **Ане Д. Обрадовић, Б3036/2011**, подвргнута је софтверској провери оригиналности 15.07.2020. године. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили дана 16.07.2020. године.

Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 44%. Међутим, назначени делови текста се у 16% (11609 речи) подударају са првим радом, а у 8% (6110 речи) проистеклим из тезе који се на крају тезе налазе као прилози, као подударност у поглављу литература где су наведене библиографске јединице које су коришћене у обе публикације, што чини укупно 24% подударности са оригиналним радовима кандидаткиње. Даље се могу уочити два индекса подударности од по 3%, а сви остали индекси подударности износе мање од 1% и односе се на лична имена, опште појмове и нашироко коришћене синтагме, називе ћелијских линија, концентрације и мерне јединице, називе реагенаса, скраћенице, коришћење стандардних израза из области истраживања, као и коришћења кратких фраза уобичајених у датој области. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину.

С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Ане Д. Обрадовић**, под насловом „**Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина**”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Докторска дисертација **Ане Д. Обрадовић**, под насловом „**Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина**”, представља оригинални рад који даје значајан научни допринос у области туморске имунологије и истраживања антитуморског ефекта **3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина** као потенцијалних нових антитуморских молекула које треба даље истраживати.

Дисертација је урађена у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све потребне елементе релевантне за овакав тип рада. Циљеви докторске дисертације су јасно дефинисани и применом адекватно одабраних метода истраживања су успешно реализовани. Добијени резултати јасно указују на механизме антитуморског ефекта испитиваних деривата хидантоина према две туморске ћелијске линије: ћелијској линији тумора дебелог црева, НСТ-116, и ћелијској линији тумора дојке, MDA-MB-231. Добијени резултати у овој докторској дисертацији откривају важне антитуморске карактеристике испитиваних деривата хидантоина испољене према обе ћелијске линије чинећи испитиване деривате перспективним кандидатима за даља истраживања у *in vivo* животињским моделима, са циљем развоја ефикаснијих антитуморских лекова. Резултати истраживања који су представљени у овој дисертацији објављени су у међународним часописима у три оригинална научна рада и то у једном за 3-безил-5,5-дифенилхидантоин које је у овој докторској дисертацији коришћен као полазни модел хидантоин за синтезу

нових седам 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина за које су резултати објављени у друга два научна рада.

Имајући у виду све наведено, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Ани Д. Обрадовић** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина**”.

У Београду, 27.07.2020. године

КОМИСИЈА:

др Биљана Божић Недељковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Бранка Огњановић, редовни професор
Универзитет у Крагујевцу –
Природно-математички факултет

др Милош Матић, доцент
Универзитет у Крагујевцу –
Природно-математички факултет

др Бојан Божић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Емилија Маринковић, научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за
вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“