

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ			
1. Датум и орган који је именовao комисију: 15. 6. 2023. године, Научно-наставно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду, на својој 21. седници			
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :			
1.	др Бојана Срећо Зеленовић	Ванредни професор	Медицинска хемија и хемија природних производа 9. 7. 2023.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет, Нови Сад		председник
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2.	др Весна Којић	Виши научни сарадник	Биохемија 8. 7. 2020.
	презиме и име	звање	ужа научна дисциплина и датум избора
	Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица		члан
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3.	др Милош Свирчев	Доцент	Биохемија 28. 3. 2019.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет, Нови Сад		члан
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.	др Милена Рашета	Научни сарадник	Биохемија 28. 3. 2018.
	презиме и име	звање	ужа научна дисциплина и датум избора
	Природно-математички факултет, Нови Сад		члан
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.	др Горан Бенедковић	Виши научни сарадник	Медицинска хемија 22. 4. 2019.
	презиме и име	звање	ужа научна дисциплина и датум избора
	Природно-математички факултет, Нови Сад		ментор
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
6.	др Димитар Јакимов	Научни сарадник	Биохемија и медицинска хемија 28. 3. 2018.
	презиме и име	звање	ужа научна дисциплина и датум избора
	Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет Нови Сад		ментор
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Sándor Ildikó Farkas 2. Датум рођења, општина, држава: 12. 3. 1994, Сента, Република Србија 3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Природно-математички факултет Нови Сад, Мастер академске студије биохемије, Мастер биохемичар. 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2018. година, Докторске академске студије биохемије
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Синтеза и биолошка активност (-)-клеистенолида и његових аналога
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Докторска дисертација је написана систематично и разумљивим стилем на 150 страница и садржи све неопходне елементе научног рада који су организовани у 10 поглавља, 53 литературна навода, 21 табелу, 101 слику и 25 схема.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Увод (1 стр.) - написан на 1 страници, приказани циљеви докторске дисертације. 2. Општи део (20 стр.). Изолација, особине, структура и опис већ познатих синтеза природног производа (-)-клеистенолида, 17 схема и 1 табела. 3. Наши радови (26 стр.) – у овом поглављу је детаљно описана наша синтеза (-)-клеистенолида и резултати биолошке активности новосинтетизованих аналога. 8 схема, 20 табела, 3 слике. 4. Експериментални део (37 стр.) – детаљно написани поступци и процедуре за синтезу природног производа (-)-клеистенолида и новосинтетизованих аналога. 5. Закључак (5 стр.) – написана је детаљна дискусија добијених резултата. 6. Summary (5 стр.) – написана је детаљна дискусија добијених резултата на енглеском језику. 7. Скраћенице (2 стр.) – приказана је листа скраћеница које су коришћене у дисертацији. 8. Литература (3 стр.) – листа цитираних библиографских јединица, укупно 53. 9. Прилог (50 стр.) – НМР спектри, 98 слика. 10. Биографија (1 стр.) –биографија докторанта. <p>У складу са важећим правилима за организацију рукописа докторске дисертације, на почетку рукописа је дата кључна документацијска информација са резимеом на српском и енглеском језику, а на крају рукописа је дат план третмана података.</p>

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је „Синтеза и биолошка активност (–)-клеистенолида и његових аналога“.

Комисија сматра да је наслов дисертације прецизно и јасно формулисан, да одражава предмет, садржај и циљ исраживања.

Увод Концизно је изнесен историјат открића и изолације биолошки активног природног производа (–)-клеистенолида уз цитирање одговарајуће литературе. Такође су јасно изнесени следећи циљеви истраживања:

Циљ 1. Синтеза одговарајућих C-4, C-5 и C-6 аналога (–)-клеистенолида

Циљ 2. *In vitro* испитивање антипролиферативне и антимикробне активности свих новосинтетизованих једињења уз успостављање корелационих односа између структуре и биолошке активности (SAR).

Циљ 3. Поједностављење и/или нова синтеза (–)-клеистенолида уз оптимизацију реакционих услова.

Комисија сматра да је у уводном делу кандидат јасно и уз употребу актуелних и релевантних литературних извора, указао на комплексност теме и оправдао сврсисходност спровођења истраживања. Циљеви истраживања су јасно дефинисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

Општи део је подељен у два потпоглавља:

У првом делу је детаљније дискутован историјат открића и изолације биолошки активног природног производа (–)-клеистенолида уз коришћење одговарајућих схема из литературно доступних радова.

У другом делу су дискутована и презентована до сада сва публикована достигнућа на пољу (–)-клеистенолида, на начин да су сви радови страних али и наших аутора сажето прокоментарисани и адекватно графички приказани. Сви поменути аутори дискутованих радова су цитирани према правилу у делу "Литература".

Комисија сматра да је у општем делу кандидат адекватно, свеобухватно и систематично представио сва досадашња достигнућа из области која је тема докторске дисертације. Употребом актуелних и релевантних литературних извора, указано је на комплексност теме, док су поменути аутори правилно цитирани.

Наши радови су подељени у осам потпоглавља:

У првих пет потпоглавља су описане: стратегија синтезе и избор полазног материјала; синтеза (–)-клеистенолида и његових C-4 аналога, синтеза C-6 аналога (–)-клеистенолида; синтеза 4,6-ди-*O*-бензил и 6,7-ди-*O*-ацетил C-6 супституисаних аналога (–)-клеистенолида и синтеза 5-*epi*-(–)-клеистенолида.

Претходно поменута потпоглавља пружају детаљан опис и дискусију свих постављених циљева (**Циљ 1** и **3**) дисертације у смислу планираних и успешно урађених синтеза циљних молекула који су били потребни за наредна три потпоглавља где је анализирана њихова биолошка активност (**Циљ 2**). Сви резултати су сажето, прегледно и модерно презентовани путем одговарајућих синтетичких схема и табела уз обавезно текстуално тумачење. Тумачење добијених резултата је најчешће дато уз критички осврт у смислу успешности коришћених метода и постигнутих наших резултата са освртом на доступну литературу.

Наредна три потпоглавља обухватила су: испитивање антипролиферативне и

антимикробне активности, као и идентификовање везе између структуре синтетизованих једињења и њихове антипролиферативне активности (SAR).

Ова три потпоглавља представљају експериментална испитивања одабраних синтетизованих једињења у циљу стицања сазнања о њихој потенцијалној биолошкој активности. Након добијених експерименталних података, урађена је детаљна дискусија уз одговарајући графички и табеларни приказ добијених резултата на стандардни начин који се користи у области биохемије и медицинске хемије. Реализацијом овога дела је остварен и последњи постављени циљ дисертације (**Циљ 2**).

Експериментални део:

У овом делу су дате детаљне експерименталне процедуре за свих 50 једињења која су синтетизована у овој дисертацији, према правилима за опис хемијских процедура и поступака. Сва добијена једињења су окарактерисана према правилима која се користе за публикације у часописима. Добијени експериментални подаци из овога дела су коришћени за три до сада објављене публикације у часописима категорије M21, M22 и M23.

Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе логично и прецизно формулисани, јасно изложени, научно аргументовани, као и да омогућавају доношење конкретних закључака. Материјал и методе истраживања у потпуности одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у хемији, биохемији и медицинској хемији. У оквиру коришћених метода јасно су дефинисани критеријуми за научно истраживање, као и инструменти истраживања. Примењене методе у потпуности задовољавају критеријуме за добијање квалитетних научних резултата. Добијени резултати су обрађени одговарајућим статистичким методама. Комисија је мишљења да су изабране методе адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних научних резултата. Резултати истраживања су уверљиво, прегледно и концизно приказани табеларно, путем слика, схема и у виду графикона. Сви прикази праћени су јасним текстуалним тумачењима. Резултати произлазе из примењених експерименталних метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Комисија сматра да су резултати приказани на систематичан и прегледан начин, да су свеобухватни, оригинални, реално приказани и погодни за даљу интерпретацију, те да на јасан и разумљив начин осликавају проблематику обрађивану у раду. Дискусија је приказана прегледно, логично и детаљно. Стил писања је јасан, прецизан и разумљив. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате и пореди их са резултатима других аутора из актуелне литературе. Коментари и тумачење резултата су засновани на савременим публикованим подацима. Комисија сматра да је дискусија добијених резултата свеобухватна, критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и актуелних података из литературе.

Закључци дисертације су прецизни, јасно формулисани, приказани прегледно и утемељени на резултатима истраживања. Изнети закључци су у складу са постављеним циљевима докторске дисертације и могу значајно допринети

информисаном доношењу одлука о даљим смерницама развоја потенцијалних хемотерапеутика.

Комисија сматра да су закључци јасно формулисани и прегледно приказани, сагласни са постављеним циљевима и у складу са добијеним резултатима истраживања.

Литература садржи списак од 53 литературна навода цитираних по Ванкуверским правилима на адекватан начин. Избор референци је актуелан и примерен предмету истраживања ове дисертације.

Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама ове дисертације.

На основу вредновања појединачних делова докторске дисертације, Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. Benedeković, G.; Popsavin, M.; Radulović, N. S.; Stojanović-Radić, Z.; **Farkas, S.**; Francuz, J.; Popsavin, V., Synthesis and antimicrobial activity of (–)-cleistenolide and analogues; *Bioorganic Chemistry*. 2021, 106, 104491. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104491> (M21)
2. Benedeković, G.; Popsavin, M.; Kovačević, I.; Kojić, V.; Kesić, J; **Farkas, S.**; Popsavin, V., Design, synthesis and cytotoxic activity of new 6-*O*-aroyl (–)-cleistenolide derivatives; *Tetrahedron*. 2021, 96, 132385. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132385> (M22)
3. **Farkas, S.**; Benedeković, G.; Stanisavljević, S. M.; Srećo Zelenović, B. M.; Popsavin, M.; Popsavin, V. Jakimov, D; Synthesis and antiproliferative activity of (5*R*)-cleistenolide and analogues, *J. Serb. Chem. Soc.* 2023, 88 (0), 1–9. <https://doi.org/10.2298/JSC230126018F> (M23)
4. **Farkas, S.**; Benedeković, G.; Popsavin, M.; Popsavin, V.; Synthesis of (–)-cleistenolide and its 4-*O*-cinnamoyl analogues from diacetone of D-glucose; 7th Conference of the Young Chemists of Serbia; 2019, Belgrade; 123; Poster presentation (M64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Полазећи од добијених резултата у истраживању формулисани су јасни закључци, који одговарају претходно дефинисаним циљевима истраживања:

1. У раду је остварена успешна нова синтеза природног производа (–)-клеистенолида и још једног литературно познатог његовог *C*-5 епимера, 5-*epi*-(–)-клеистенолида на рационалан и ефикасан начин.

2. Осмишљени су и разрађени успешни синтетички планови ка свим планираним једињењима којих је укупно 50 у дисертацији, од којих 35 до овога рада нису била литературно позната.

3. Успешно су синтетизовани сви планирани C-4 и C-6 аналози методом варијације различитих фармакофора при чему је праћена промена антипролиферативне и антимикуробне активности новосинтетизованих једињења у циљу могућег повећања њихове биолошке активности. Неколико синтетизованих једињења је показало бољу антипролиферативну активност према одређеним малигним ћелијама од комерцијалног цитостатика доксорубицина (DOX).

4. Публикована су три рада у часописима M21, M22 и M23 категорије што потврђује значај остварених резултата у дисертацији.

Комисија сматра да су закључци ове дисертације тачно и логично изведени на основу добијених резултата истраживања. Закључци добијени у овој дисертацији су адекватни и научно оправдани, имају своју јасну примену у даљем научном и стручном раду и представљају смернице за будућа истраживања у овој области.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат **Sándor Farkas** показао је систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања су у складу са постављеним циљевима, приказани су логичним редоследом и продискутовани критички, на адекватан начин. Графички прикази и табеле доприносе прегледности и систематичности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних инструменталних и математичких метода. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих литературних података, на прикладан начин анализирани и логички повезани са доступном литературом. Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета iThenticate (<https://www.ithenticate.com/>), утврђен је проценат преклапања од 36%. Наиме, утврђено је да укупних 30% из првих пет ставки извештаја на плагијаризам, потиче из општих поглавља докторских дисертација (ставке 1, 3 и 4, укупно 21%) наше истраживачке групе у којима су адекватно презентовани-цитирани досадашњи резултати наше и страних истраживачких група на пољу истраживања који су тема и ове дисертације. Остатак преклапања потиче од публикованих радова у којима је кандидат коаутор (ставка 2, 7%) или су то радови наше истраживачке групе (ставка 5, 2%) који су претходили теми ове дисертације без кандидата као коаутора. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидат адекватно цитирао коришћену литературу.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања на основу закључка да је истраживање спроведено у складу са стандардима истраживања у области хемије, медицинске хемије и биохемије, на репрезентативном узорку, да је примењена одговарајућа статистичка обрада података, те да су добијени резултати истраживања адекватно интерпретирани, научно оправдани и применљиви.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе, укључујући сва потребна поглавља и свеобухватне оригиналне резултате истраживања. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?
На основу свеобухватности добијених резултата и изнетих закључака, комисија сматра да ова дисертација представља оригиналан научни допринос, чији се посебан значај огледа у томе да је синтетизован велики број литературно неописаних једињења чија је биолошка активност испитана и све то публиковано у водећим међународним часописима (M21, M22 и M23). Добијени резултати, омогућавају у потпуности увид у биолошке активности природног производа (–)-клеистенолида и његових аналога што може потенцијално омогућити развој бољих хемотерапеутских једињења базираних на поменутом природном производу.
4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?
Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања и умањили вредност докторске дисертације.
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
<p>а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</p> <p>б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);</p> <p>в) да се докторска дисертација одбије.</p>

У Новом Саду
26. 7. 2023

1. др Бојана Срећо Зеленовић,
ванредни професор
_____, председник

2. др Весна Којић, виши научни
сарадник
_____, члан

3. др Милош Свирчев, доцент
_____, члан

4. др Милена Рашета, научни сарадник
_____, члан

5. др Горан Бенедекковић, виши научни
сарадник
_____, ментор

6. др Димитар Јакимов, научни
сарадник
_____, ментор

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.