

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На X редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 10.9.2021. године, на основу молбе ментора, др Невенке Глигоријевић, вишег научног сарадника Института за онкологију и радиологију Србије и др Милице Маркелић, доцента Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Маријане С. Павловић**, истраживача сарадника Института за онкологију и радиологију Србије, под насловом: „**Антитуморски потенцијал новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима *in vitro***“, у саставу: др Александра Кораћ, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, др Сања Гргурић-Шипка, редовни професор, Универзитет у Београду-Хемијски факултет и др Сандра Аранђеловић, научни саветник, Институт за онкологију и радиологију Србије.

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 **Маријане С. Павловић** под насловом „**Антитуморски потенцијал новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима *in vitro***“ урађена је на Институту за онкологију и радиологију Србије, на Одељењу за експерименталну онкологију, у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја број III41026, под називом „Фармакодинамска и фармакогеномска испитивања новијих лекова у лечењу солидних тумора“, у периоду од 2017. до 2020. године.

Докторска дисертација је написана на 124 стране и састоји се из следећих поглавља: Увод (31 страна), Циљеви истраживања (1 страна), Материјал и методе (16 страна), Резултати (29 страна), Дискусија (16 страна), Закључци (4 стране), Литература (22 стране) и Биографија аутора (1 страна). Дисертација садржи 46 слика и то: 17 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјал и методе и 28 у поглављу Резултати. Дисертација садржи укупно 10 табела и то: 3 у поглављу Материјал и методе и 7 у поглављу Резултати. Дисертација садржи и 9 уводних страна и то: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о менторима и члановима комисије, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику и 3 стране садржаја. На крају дисертације приложена су следећа документа: Изјава о ауторству, Изјава о

истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу (4 стране).

Анализа докторске дисертације

Предмет истраживања ове докторске дисертације је испитивање антитуморског потенцијала серије од једанаест нових рутенијум(II)-аренских комплекса са различитим биоактивним лигандима *in vitro*. Комплекси су дизајнирани тако да представљају комбиновани молекула за који се очекује да има јачи или специфичнији антитуморски ефекат у поређењу са појединачним полазним комплексом или лигандом. Три групе биоактивних молекула које су укључене у комплексе су: 1) нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), 2) полипиридински лиганд, и 3) аналози 3-аминобензамида (3-АБ), инхибитора поли(ADP-рибозил) полимеразе-1 (ПАРП-1).

У **Уводу** докторске дисертације, кандидаткиња најпре укратко описује појам тумора или неоплазме, даје преглед главних карактеристика туморских ћелија и наводи факторе који доводе до покретања малигне болести, осврћући се на најчешће коришћене терапијске приступе и њихове недостатке. У првом потпоглављу, кандидаткиња описује улогу комплекса метала у медицини односно значај медицинске неорганске хемије као посебне гране науке у рационалном дизајнирању и развоју нових потенцијалних антитуморских агенаса (хемиотерапеутика). Посебно је истакнут значај студија односа између структуре и активности агенса у процесу дизајнирања нових лекова. Након тога, приказане су карактеристике три најзначајнија комплекса платине која се користе у терапији канцера (цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина) као и механизми антитуморског дејства цисплатине и узроци појаве резистенције на терапију цисплатином. Друго потпоглавље садржи детаљан приказ особина комплекса рутенијума и њихових основних разлика у односу на комплексе платине које оправдавају њихов развој као потенцијалних антитуморских агенаса, као и преглед претпостављених механизма дејства различитих фамилија рутенијумских комплекса. У наставку је описан развој рутенијумских комплекса, почев од рутенијум(III) комплекса, до рутенијум(II)-аренских комплекса, као највеће фамилије, са детаљним прегледом особина и антитуморских активности појединих представника ових класа једињења *in vitro* и *in vivo*, уз приказ два најзначајнија комплекса која су ушла у клиничка испитивања. У трећем потпоглављу описан је значај рутенијум(II)-полипиридинских комплекса као интеркалирајућих агенаса и фото-осетљивих агенаса у фотодинамичкој терапији, са приказом најважнијих представника ове групе комплекса. Посебан осврт дат је на значај развоја антитуморских агенаса на бази комбинованих молекула који показују афинитет ка различитим ћелијским метама, односно агенаса са двојним или више-таргетним потенцијалом (енг. *Multi-target drug*), путем координације биолошки активног органског молекула (лиганда) за јоне метала, са посебним акцентом на рутенијумске комплексе са биоактивним лигандима попут инхибитора ензима. Наредно, четврто потпоглавље посвећено је НСАИЛ, механизму њиховог дејства и значају инхибиције ензима циклооксигеназа у терапији тумора.

Потом је у петом потпоглављу описана структура и улога ДНК-репарационог ензима ПАРП-1 у одговору на оштећење ДНК, затим су приказане структуре најзначајнијих представника ПАРП инхибитора, као и улога ПАРП инхибитора у терапији тумора који носе мутације у *BRCA* (енг. *Breast cancer susceptibility gene*) генима путем механизма синтетичке леталности. Последње, шесто потпоглавље посвећено је типовима и механизмима ћелијске смрти, са посебним освртом на програмирану ћелијску смрт – апоптозу, као и значају дисрегулације ћелијске смрти у канцерогенези.

У поглављу **Циљеви истраживања**, кандидаткиња је јасно дефинисала предмет и основне циљеве истраживања ове докторске дисертације. Примарни циљ истраживања био је да се испита антитуморски потенцијал комплекса на хуманим туморским ћелијским линијама пореклом из различитих типова тумора. У складу са примарним циљем, кандидаткиња је поставила специфичне задатке: испитивање антипролиферативног потенцијала комплекса *in vitro* у поређењу са цисплатином као референтним једињењем; испитивање токсичности комплекса за нормалне (нетуморске) ћелије; испитивање механизма антитуморског дејства најактивнијих комплекса из сваке групе комплекса на ћелијским линијама које покажу највећу сензитивност: потенцијал индуковања ћелијске смрти (као и тип ћелијске смрти), утицај на ћелијски циклус, унутарћелијска акумулација, дистрибуција по ћелијским компартментима, потенцијал везивања за геномску ДНК ћелија и ДНК рНОТ-1 плаزمид, потенцијал инхибиције активности ПАРП-1 ензима, испитивање активности комплекса на 3Д модел систему вишећелијских туморских сфероида. Циљеви истраживања су подразумевали и: разматрање утицаја структуре комплекса (тип биоактивног лиганда и аренског лиганда и малих разлика у њиховој структури) на активност и механизам дејства комплекса; потенцијално откриће нових комплекса рутенијума са већом селективношћу за туморске ћелије и другачијим механизмима дејства од цисплатине – водећих једињења (енг. *Leading compounds*); и финално, добијање смерница за наредне синтезе и развој једињења на бази рутенијума са потенцијално новим биолошким активностима и већом антитуморском активношћу.

У поглављу **Материјал и методе** приказане су и детаљно описане коришћене методе. Кандидаткиња је у првом потпоглављу јасно представила хемијске структуре и хемијске називе једанаест новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса, два полазна рутенијум(II)-арена и пет лиганата који су били предмет истраживања докторске дисертације. Испитивани комбиновани рутенијум(II)-аренски комплекси су сврстани у три групе на основу типа биоактивног лиганда:

1. Комплекси К1-К4 са индометацином (Л1, аналог индолацетатне киселине) или мефенаминском киселином (Л2, аналог N-фенилантранилне киселине), као представницама НСАИЛ;
2. Комплекси К5-К7 са полипиридином (Л3), као потенцијалним ДНК интеркалирајућим агенсом;
3. Комплекси К8-К11 са 2-амино-4-метилбензамидом (Л4) или 3-амино-N-метилбензамидом (Л5), као аналозима 3-АБ, инхибитора ДНК репарационог

ензима ПАРП-1. Полазни комплекси рутенијума(II) садрже као аренски део толуен (РА1) или цимен (РА2).

Кандидаткиња је истакла да је синтеза и хемијска карактеризација испитиваних рутенијум(II)-аренских комплекса методама елементалне анализе, IC и NMR (^1H и ^{13}C) спектроскопије и електроспреј масене спектрометрије урађена на Хемијском факултету Универзитета у Београду, и детаљно је описана у публикованим радовима. Одређивање антипролиферативног потенцијала испитиваних рутенијум(II)-аренских комплекса и лиганата је урађено на панелу хуманих туморских ћелијских линија различитог порекла, ћелијама карцинома дојке (HCC1937, MDA-MB-231, MDA-MB-453, MCF-7, MDA-MB-361), ћелијама хроничне мијелоидне леукемије (K562), ћелијама аденокарцинома плућа (A549), ћелијама малигног меланома (A375), ћелијама аденокарцинома дебелог црева (LS 174T), као и на две нормалне (нетуморске) хумане ћелијске линије: фетални фибробласти плућа (MRC-5) и ћелије епитела бронхија (BEAS-2B). Детаљно је описан поступак одржавања и култивисања ћелија. Утицај испитиваних рутенијум(II)-аренских комплекса и лиганата на преживљавање и раст ћелија у култури је испитан МТТ тестом. Сортирање малигнућ ћелија на основу фаза ћелијског циклуса након третмана одабраним комплексима је урађено проточном цитофлуориметријом након бојења пропидијум јодидом. Квантитативна анализа апоптотског потенцијала након третмана најактивнијим комплексима је урађена проточном цитофлуориметријом након двојног бојења анексин V-FITC и пропидијум јодидом. Тип ћелијске смрти малигнућ ћелија третираних одабраним комплексима је анализиран флуоресцентном микроскопијом након двојног бојења акридин оранжом и етидијум бромидом. Коришћењем масене спектрометрије са индукованом куплованом плазмом (енг. *Inductively coupled plasma mass spectrometry*, ICP-MS) испитана је укупна акумулација најактивнијих комплекса унутар ћелија, као и акумулација у ДНК фракцији и протеинским фракцијама пореклом од специфичних ћелијских компартмената (цитоплазма, ћелијска мембрана и мембране органела, цитоскелет и нуклеус). Способност групе рутенијум(II)-аренских комплекса са лигандима на бази бензамида да инхибирају активност ПАРП-1 ензима је испитана колориметријским ПАРП тестом, док је способност интеракције ове групе комплекса са ДНК рНОТ-1 плазида анализирана електрофорезом на агарозном гелу. Додатно, кандидаткиња је приказала успостављање вишећелијских туморских сфероида као 3Д модел система на којем је испитана активност одабраног рутенијум(II)-аренског комплекса са полипиридином. Коришћењем МТТ теста је испитан утицај овог комплекса на преживљавање ћелија у сфероидима, док је утицај комплекса на раст и компактност сфероида, као и на вијабилитет појединачних ћелија у оквиру сфероида анализиран на нивоу светлосне и флуоресцентне микроскопије двојним бојењем калцеином и пропидијум јодидом.

Поглавље **Резултати** је јасно подељено на три потпоглавља, од којих се свако односи на појединачну групу испитиваних рутенијум(II)-аренских комплекса. Резултати су приказани табеларно и графички. У првом потпоглављу приказани су резултати испитивања антитуморског потенцијала рутенијум(II)-аренских комплекса

са НСАИЛ (комплекси K1-K4). Показано је да комплекси испољавају већи антипролиферативни потенцијал у односу на полазне лиганде, при чему се из испитиване групе од четири комплекса, по својој активности на свим тестираним ћелијским линијама као водећа једињења издвајају комплекси K1 и K3 са индометацином. Даље истраживање је усмерено на изучавање молекулских механизма антипролиферативног дејства ова два комплекса на MDA-MB-231 ћелијама хуманог троструко-негативног карцинома дојке које су показале најизраженију сензитивност у односу на друге тестиране ћелијске линије. Резултати су показали да комплекси K1 и K3 доводе до заустављања MDA-MB-231 ћелија у S фази ћелијског циклуса као и до апоптозе, у већој мери у односу на цисплатину. Комплекс K3 је детектован у вишој концентрацији у ДНК фракцији у односу на комплекс K1, што је у директној вези са већом укупном акумулацијом K3 унутар ћелија. Комплекси K1 и K3 су показали уједначени афинитет према протеинима пореклом из различитих ћелијских фракција и у највећој мери су детектовани у цитоплазматској и мембранској протеинској фракцији. У другом потпоглављу приказани су резултати испитивања антитуморског потенцијала рутенијум(II)-аренских комплекса са полипиридином (комплекси K5-K7). Показано је да се по својој активности на свим тестираним ћелијским линијама издваја комплекс K7 са цименом као аренским лигандом као водеће једињење. Комплекс K7 је показао највећу селективност према A375 ћелијама хуманог малигног меланома, док је лиганд показао уједначену и високу цитотоксичност према свим тестираним ћелијским линијама. Комплекс K7 није показао способност да интерферира са ћелијским циклусом, као ни да индукује апоптозу A375 ћелија у испитиваним условима, за разлику од цисплатине која је показала апоптотски потенцијал. Додатно, комплекс K7 је показао нижу способност акумулације у A375 ћелијама у односу на цисплатину, као и другачији образац унутарћелијске локализације – комплекс K7 је детектован у приближно подједнакој мери у мембранској и цитоплазматској протеинској фракцији, док је цисплатина детектована у највећој мери у мембранској фракцији. Анализа A375 вишећелијских туморских сфероида је показала знатно нижу активност комплекса K7 на овом 3Д ћелијском модел систему у односу на A375 ћелије у монослоју. Комплекс K7 је показао мању способност да заустави раст сфероида, у поређењу са цисплатином. Третман сфероида цисплатином довео је до нарушавања структуре и компактности сфероида и раскидања међућелијских веза између ћелија, док је након третмана комплексом K7 компактност сфероида очувана. У трећем потпоглављу приказани су резултати испитивања антитуморског потенцијала рутенијум(II)-аренских комплекса са аналозима ПАРП инхибитора 3-АБ (комплекси K8-K11). Комплекси K8-K11 су показали бољу ПАРП-1 инхибиторну активност у односу на полазне лиганде L4 и L5. Комплекси K9 и K11 (са цименом) су се показали као потентнији ПАРП-1 инхибитори од свог полазног комплекса PA2, референтног инхибитора 3-АБ и комплекса K8 и K10 (са толуеном), при чему се међу испитиваним комплексима издваја комплекс K9 са бидентатно-везаним лигандом као најпотентнији ПАРП-1 инхибитор. Резултати су даље показали да сва четири комплекса испољавају афинитет да се везују за ДНК pHOT-1 плаزمид. Комплекси K8-K11 су показали умерену способност да инхибирају раст ћелија канцера дојке, при чему је комплекс K8 показао највећи

антипролиферативни потенцијал према HCC1937, MDA-MB-231 и MCF-7 ћелијама, као и највећи потенцијал утицаја на ћелијски циклус HCC1937 ћелија узрокујући застој у S фази. Додатно, комплекс K8 је показао и највећу способност акумулације унутар HCC1937 ћелија, у ДНК фракцији и фракцији протеина нуклеуса, у поређењу са остала три комплекса из испитиване групе, што га је издвојило као водеће једињење.

У поглављу **Дискусија**, које је подељено на три потпоглавља, изнето је тумачење добијених експерименталних резултата, критичка анализа, као и њихово поређење са резултатима сличних истраживања објављених у међународним часописима. У уводном делу дискусије дат је кратак осврт на досадашња достигнућа на пољу развоја рутенијумских комплекса и истраживања њихове антитуморске активности, а посебно на значај развоја комбинованих рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима као нове генерације ефикаснијих и специфичнијих антитуморских агенаса. У оквиру три потпоглавља разматрају се ефекти три анализирани групе комбинованих рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима, као и механизми антитуморског деловања водећих представника из сваке групе на ћелијској линији за коју су показали највећу селективност. У првом потпоглављу коментаришу се резултати испитивања антитуморског потенцијала комплекса K1-K4. У складу са наведеним подацима из литературе о активности других хибридних рутенијум-НСАИЛ комплекса дискутовано је значајно повећање антипролиферативне активности након увођења НСАИЛ у структуру рутенијум(II)-аренског комплекса, посебно код комплекса K1 и K3 који су се издвојили као водећа једињења из групе. То је аргументовано чињеницом да овакви комбиновани молекули поседују својства различита од полазних НСАИЛ, као и низ биолошких активности које не испољавају индивидуалне компоненте комплекса, што им омогућава да делују истовремено на више ћелијских мета. У наставку, кандидаткиња даје образложење за избор ћелија троструко-негативног карцинома дојке MDA-MB-231, које су показале најизраженију сензитивност, за даље испитивање молекулских механизма дејства комплекса K1 и K3, као и утицаја малих варијација у структури на биолошку активност комплекса. Потом следи детаљна анализа резултата добијених на MDA-MB-231 ћелијама са акцентом на разлике у механизму антитуморског деловања комплекса K1 и K3 у односу на цисплатину. У наставку дискусије је истакнут значај утврђивања нивоа интернализације одређеног агенса, као и кључних места његовог деловања у ћелији односно потенцијалних ћелијских мета, у сврху бољег разумевања молекулског механизма дејства агенса, као и развоја резистенције на исти. На крају, кандидаткиња је истакла да комплекси K1 и K3 испољавају исти механизам дејства у MDA-MB-231 ћелијама, при чему је за антитуморску активност комплекса првенствено заслужан индометацин као биоактивни лиганд, док рутенијум(II)-аренски део додатно доприноси липофилности комплекса и транспорту комплекса у ћелије. У другом потпоглављу коментаришу се резултати испитивања антитуморског потенцијала комплекса K5-K7. Кандидаткиња наводи да активност ове групе комплекса на панелу туморских ћелијских линија различитог порекла зависи од типа придруженог аренског лиганда. Истакнута је висока селективност комплекса K7 према A375 ћелијама малигног меланома и коментарисан

је позитиван утицај присуства цимена у структури комбинованог молекула на селективну активност K7. У наставку је истакнут укратко значај присуства мутације у *BRAF* гену код малигних меланома у одговору на терапију, чиме кандидаткиња оправдава одабир A375 ћелија за даље испитивање молекулских механизма дејства водећег једињења из групе – комплекса K7. Потом следи детаљна анализа резултата добијених на A375 ћелијама са акцентом на разлике у механизму антитуморског дејства комплекса K7 и цисплатине. Дискутовани су могући механизми активности комплекса K7, који не подразумевају покретање апоптотске ћелијске смрти, у складу са доступним подацима из литературе о активности других рутенијум(II)-полипиридинских комплекса. У наставку је кандидаткиња дала приказ карактеристика и значаја вишећелијских туморских сфероида као 3Д ћелијског модел система у испитивању нових потенцијалних антитуморских агенаса. Коментарисани су резултати активности комплекса K7 и цисплатине на A375 сфероидима који су још једном потврдили разлике у активности ова два једињења. На крају, кандидаткиња је полемисала о стратегијама за повећање активности оваквог типа хибридног комплекса рутенијума према агресивним и метастатским туморима као што је меланом увођењем одређених структурних модификација лиганда, инкапсулацијом комплекса у липидне наночестице или комбиновањем комплекса са другим хемиотерапеутиком. У трећем потпоглављу коментаришу се резултати испитивања антитуморског потенцијала комплекса K8-K11. На почетку потпоглавља кандидаткиња коментарише појаву да минималне варијације у структури 3-АБ узрокују снижење његове ПАРП-1 инхибиторне способности, док је везивање за рутенијум(II)-аренски део повољна структурна промена која доприноси ПАРП инхибиторној активности резултујућих хибридних комплекса K8-K11. Увидом у повезаност структуре комплекса и активности, кандидаткиња долази до закључка да се управо варијацијама у структури комплекса може значајно утицати на специфичност и потентност комплекса у смислу модулације активности ПАРП-1 ензима. На основу литературних података о утицају јона рутенијума на активност ПАРП-1 ензима и способности ПАРП-1 ензима да се везује за ДНК лезије индуковане платинским комплексима, кандидаткиња је истакла значај конструисања управо рутенијумских комплекса који истовремено циљају ДНК и ПАРП-1 у сврху остваривања снажнијег и специфичнијег антитуморског ефекта, посебно код тумора који носе мутације у генима одговорним за поправку дволанчаних ДНК оштећења. Стога је за даље испитивање антипролиферативних ефеката комплекса K8-K11 кандидаткиња управо одабрала панел хормон-позитивних и троструко-негативних ћелијских линија канцера дојке. Потом следи детаљна анализа резултата добијених на HCC1937 ћелијама *BRCA1*-мутираног троструко-негативног карцинома дојке који су показали да се комплекс K8 издваја као водеће једињење из групе. У наставку, кандидаткиња дискутује о полифармакологији доступних ПАРП инхибитора – способности да остварују интеракције са различитим ћелијским метама, као и о предностима комбиновања ПАРП инхибитора са рутенијумским комплексима како би се повећала цитотоксичност и добили нови ефикасни антитуморски агенси.

У поглављу **Закључци** сумирани су најважнији закључци који су произашли из експеримената и резултата анализе антитуморског потенцијала новосинтетисаних

рутенијум(II)-аренских комплекса K1-K11 са биаоактивним лигандима типа НСАИЛ, полипиридина и аналога ПАРП-1 инхибитора 3-АБ *in vitro*. Кандидаткиња истиче да су резултати показали да мале разлике у структури испитиване серије рутенијум(II)-аренских комплекса као што су тип аренског лиганда и тип и начин везивања биаоактивног лиганда значајно утичу на афинитет и стабилност интеракција са нуклеусном ДНК и унутарћелијским протеинима, и самим тим и на механизам дејства комплекса. Закључује се да комплекси који су се издвојили као водећа једињења показују значајан антитуморски потенцијал *in vitro*, али и специфичност када је механизам деловања и тип туморских ћелија у питању, при чему је механизам дејства комплекса другачији од механизма дејства цисплатине према истом типу туморских ћелија. Такође, кандидаткиња сугерише потенцијални смер кретања будућих истраживања ка испитивању афинитета комплекса ка другим ћелијским конституентима који нису били предмет истраживања ове докторске дисертације, као и испитивања антимагнетатске активности *in vitro*. Кандидаткиња истиче да упркос слабом антипролиферативном/цитотоксичном потенцијалу појединих комплекса из испитиване серије *in vitro*, литературни подаци о широком спектру активности различитих рутенијумских комплекса и постојању значајних разлика у активности истих комплекса *in vitro* и *in vivo* сугеришу да комплекси испитани у оквиру ове докторске дисертације могу бити добри кандидати за укључивање у истраживања *in vivo*. Као општи закључак кандидаткиња наглашава да рутенијум(II)-арени, као основна градивна компонента комплекса представљају добар основ за даље синтезе нових комплекса уз варирање типа биаоактивног лиганда чиме се постижу fine промене у фармаколошким карактеристикама комплекса, док се циљаним дизајном омогућава усмеравање активности комплекса и постизање другачијег механизма антитуморског деловања од цисплатине, а тиме и превазилажење резистенције и постизање мање токсичности.

Литература садржи 356 библиографских јединица. Литературни извори су актуелни, релевантни и правилно су цитирани у тексту докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Pavlović M**, Tadić A, Gligoriјеvić N, Poljarević J, Petrović T, Dojčinović B, Savić A, Radulović S, Grgurić-Šipka S, Arandelović S. Synthesis, chemical characterization, PARP inhibition, DNA binding and cellular uptake of novel ruthenium(II)-arene complexes bearing benzamide derivatives in human breast cancer cells. *J. Inorg. Biochem.* 2020; 210, 111155. **IF: 4.155 (2020)**
M21
DOI:10.1016/j.jinorgbio.2020.111155
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013420301835>
2. **Pavlović M**, Nikolić S, Gligoriјеvić N, Dojčinović B, Arandelović S, Grgurić-Šipka S, Radulović S. New organoruthenium compounds with pyrido[2',3':5,6]pyrazino[2,3-

f][1,10]phenanthroline: synthesis, characterization, cytotoxicity and investigation of mechanism of action. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2019; 24 (2): 297-310. **IF: 3.246 (2019)**

M21

DOI: 10.1007/s00775-019-01647-4

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-019-01647-4>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Pavlović M**, Gligorijević N, Tadić A, Poljarević J, Grgurić-Šipka S, Arandelović S, Radulović S. Biological activity of new ruthenium(II)-arene complexes coordinated to the structural analogs of PARP inhibitor 3-aminobenzamide in HCC1937 human breast cancer cells. *The fourth congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation „Bringing Science to Oncology Practice: Where is Serbia?“,* October 3-5, 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book, P30, p.47. **M34**
2. **Pavlović M**, Nikolić S, Gligorijević N, Dojčinović B, Arandelović S, Grgurić-Šipka S, Radulović S. Biological activity of novel ruthenium(II)-arene complexes containing intercalating ligands in melanoma cells. *Fifth Meeting of the Croatian Association for Cancer Research with International Participation “Translating Science to Medicine – Targets and Therapeutics”,* November 8-10, 2018, Zagreb, Croatia, Libri Oncologici. 2018;46(Suppl 1), P37, p.73. **M34**
3. **Kajzerberger M**, Arandelović S, Tadić A, Psomas G, Grgurić-Šipka S, Radulović S. Novel ruthenium(II)-arene complexes with NSAIDs as potential anticancer agents. *3rd Congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation “Challenges in anticancer research: translation of knowledge to improve diagnosis and treatment”,* October 6-7, 2017, Belgrade, Serbia, Abstract Book, PP35, p.67. **M34**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Pavlović M**, Gligorijević N, Arandelović S, Grgurić-Šipka S, Radulović S. Pharmacological evaluation of novel ruthenium complexes with bioactive ligands as potential anticancer agents *in vitro*. *55th Cancerology week “Modern Oncology”; National annual oncology congress with international participation,* October 31-November 3, 2018, Belgrade, Serbia, Annals of Cancerology section, Abstract Book, p.41. **M62**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње **Маријане С. Павловић**, број индекса **Б3006/2016**, послата је дана **20.7.2021.** на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили дана **21.7.2021.** Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 10%. Детаљним увидом у Извештај утврђено је да су појединачна подударња са једним извором у опсегу од 2%, са једним извором у опсегу од 3%, док су остала подударња 1% или мање. Уочене подударности текста се највећим делом односе на: поједине методолошке описе, називе поглавља, стандардне скраћенице и енглеске називе, библиографске податаке о коришћеној литератури и њихово навођење у тексту, резултате приказане у раду објављеном из тезе кандидаткиње, на афилијацију

и звања чланова комисије, као и коришћење кратких фраза уобичајених у српском језику, што је нужно подударање, и у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“ број 201/18).

Када се све изнето узме у обзир, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Маријане С. Павловић**, под насловом **„Антитуморски потенцијал новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима *in vitro*”**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу детаљног прегледа докторске дисертације кандидаткиње **Маријане С. Павловић**, под насловом „**Антитуморски потенцијал новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима *in vitro***“ Комисија сматра да дисертација представља оригинални научни рад са значајним доприносом у области биологије канцера. Кандидаткиња је показала висок степен познавања научне проблематике изложене у оквиру ове докторске дисертације, способност за самосталан научно-истраживачки рад, постављање јасних циљева и њихову реализацију, критичко разматрање добијених резултата и доношење адекватних закључака. Резултати ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању механизма антитуморског дејства серије новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса који садрже три различите групе биоактивних лиганата као и разумевању утицаја малих разлика у структури комплекса на афинитет и стабилност интеракција са ћелијским биомолекулима. Посебан значај овој докторској дисертацији дају комплекси који су се издвојили као водећа једињења, за које је показан значајан антитуморски потенцијал *in vitro*, али и специфичност када је у питању механизам деловања и тип туморских ћелија. Истраживања антитуморског потенцијала наведених група рутенијум(II)-аренских комплекса *in vitro* дају значајне смернице за наредне синтезе и оптимизацију једињења на бази рутенијума, управо са биоактивним лигандима различитог типа чија се активност циљаним дизајном може усмеравати ради постизања веће и селективније антитуморске активности. Резултати проистекли из ове докторске дисертације су публиковани у оквиру два оригинална научна рада у међународним часописима у којима је **Маријана С. Павловић** први аутор и презентовани на три међународна конгреса и једном националном скупу.

Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње **Маријане С. Павловић** под називом „**Антитуморски потенцијал новосинтетисаних рутенијум(II)-аренских комплекса са биоактивним лигандима *in vitro***“ и тиме омогући кандидаткињи јавну одбрану докторске дисертације.

КОМИСИЈА:

У Београду, 27.09.2021. године

Др Александра Кораћ, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

Др Сања Гргурић-Шипка, редовни професор
Универзитет у Београду-Хемијски факултет

Др Сандра Аранђеловић, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије