

Биолошки факултет  
Број захтева: 33/225-1  
Датум: 9.10.2015.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

### ЗАХТЕВ

#### за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ: **Мирне З. Булатовић**

студент докторских студија на студијском програму Биологија, Имунобиологија.

пријавио је докторску дисертацију под називом:

**„Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилкалај(IV)]хексан-1-ол-а везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo*“.**

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 29.05.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-2435/4-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

**„Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo*“.**

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 10.07.2015. год, одлуком Факултета под бр. 33/175-10.07.2015. год. у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Данијела Максимовић-Иванић	научни саветник	експериментална онкологија, имуноонкологија	Универзитет у Београду- Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
2.	др Александра Кораћ	редовни професор	биологија ћелија и ткива	Универзитет у Београду- Биолошки факултет
3.	др Сања Мијатовић	научни саветник	експериментална онкологија, имуноонкологија	Универзитет у Београду- Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
4.	др Милица Маркелић	доцент	биологија ћелија и ткива	Универзитет у Београду- Биолошки факултет
5.	др Горан Калуђеровић	доцент	неорганска хемија, координациона хемија	Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Germany

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

**Наставно-научно веће факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној 9. октобра 2015. године.**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Жељко Томановић

**Прилог: 1. Реферат комисије са предлогом.**

**2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању реферата**

**3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид у јавности, уколико је таквих примедби било.**

**4. Електронска верзија.**



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

33/225-9.10.2015.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на I редовној седници одржаној 9.10.2015. године, донело је

### О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

**Мирне Булатовић**, под називом:

**„Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo*“.**

Универзитет је дана 29.05.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-2435/4-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

**Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

**Б1. Радови у часописима међународног значаја:**

**Bulatović M, Maksimović-Ivanić D, Bensing C, Gómez-Ruiz S, Steinborn D, Schmidt H, Mojić M, Korać A, Golić I, Pérez-Quintanilla D, Momčilović M, Mijatović S, Kaluđerović G. Organotin(IV)-Loaded Mesoporous Silica as a Biocompatible Strategy in Cancer Treatment. Angew Chem Int Ed. 2014, 53:5982-5987. (M21)**

**Bulatović M**, Kaluđerović M, Mojić M, Zmejkovski B, Hey-Hawkins E, Vidaković M, Grdović N, Kaluđerović G, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Improved in vitro antitumor potential of (O,O'-Diisobutyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propionate) tetrachloridoplatinum(IV) complex under normoxic and hypoxic conditions. Eur J Pharmacol. 2015; 760:136-44. (M22)

Декан Биолошког факултета

Доставити:

Универзитету у Београду,

- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

Проф. др Жељко Томановић

Универзитет у Београду  
Веће научних области природних наука  
Проф. Иванка Холцлајтнер-Антуновић, председник Већа

Поштована проф. Холцлајтнер-Антуновић,  
Поштоване колегинице и колеге,

Као менторима урађене докторске дисертације кандидата Мирне Булатовић, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, достављена нам је одлука Већа научних области природних наука 61206-3909/2-15 од 23.09.2015. год. којом се одлаже разматрање захтева за давање сагласности на извештај и тиме и јавна одбрана, и тражи доказ о испуњености услова за прихватање извештаја и одобрење одбране докторске дисертације, у складу са прописима Биолошког факултета.

У вези са тим, обавештавамо Вас да је на основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, а у складу са прописима Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на X редовној седници одржаној 11.9.2015. године, утврдило да кандидаткиња Мирна Булатовић у потпуности испуњава услове за одбрану докторске дисертације и прихватило Извештај комисије у саставу: др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду; др Александра Кораћ, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду; др Сања Мијатовић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду; др Милица Маркелић, доцент, Биолошки факултет, Универзитет у Београду; др Горан Калуђеровић, доцент, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Germany.

Кандидат Мирна Булатовић је објавила два рада у вези са истраживањима која су дала резултате докторске дисертације. Наиме, циљ је био утврдити потенцијал, деловање као и молекулски-ћелијски механизам преузимања органометалног једињења калаја складиштеног у мезопорозни наноматеријал на бази силике (**Bulatović M, Maksimović-Ivanić D, Bensing C, Gómez-Ruiz S, Steinborn D, Schmidt H, Mojić M, Korać A, Golić I, Pérez-Quintanilla D, Momčilović M, Mijatović S, Kaluđerović G. Organotin(IV)-Loaded Mesoporous Silica as a Biocompatible Strategy in Cancer Treatment. *Angew Chem Int Ed.* 2014, 53:5982-5987. (M21) ИФ-11,261**), а у складу са постављеним циљевима, упоређена је активност наведеног експерименталног једињења са цисплатином, „златним стандардом“ у терапији различитих малигнитета, одобреног још 1978., као и са аналогом цисплатине, (O,O'-диизобутил-етилендиамин-N,N'-ди-3-пропионат)тетрахлоридоплатина(IV) комплексом. Ово једињење је одабрано као референтно јер поседује велику биолошку активност, селективност за малигни фенотип, оригиналан механизам

деловања и посебно преимућство да за разлику од цисплатине активност задржава у хипоксичним условима који су баријера за остваривање цитостатског ефекта бројних хемиотерапеутика (**Bulatović M, Kaluđerović M, Mojić M, Zmejkovski B, Hey-Hawkins E, Vidaković M, Grdović N, Kaluđerović G, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D.** Improved in vitro antitumor potential of (O,O'-Diisobutyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propionate) tetrachloridoplatinum(IV) complex under normoxic and hypoxic conditions. *Eur J Pharmacol.* 2015; 760:136-44. **(M22) ИФ-2,532**).

Унапред хвала и стојимо на располагању да присуствујемо седници и лично образложимо.

С поштовањем,

др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

др Александра Кораћ, редовни професор  
Биолошки факултет

У Београду, 07.10.2015. год.

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 09.05.2014. године, прихваћен је извештај ментора др Данијеле Максимовић-Иванић и проф. Александре Кораћ о урађеној докторској дисертацији **Мирне З. Булатовић**, истраживача сарадника на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Универзитета у Београду, под насловом „**Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo***”, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, Универзитет у Београду; др Александра Кораћ, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду; др Сања Мијатовић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, Универзитет у Београду; др Милица Маркелић, доцент, Биолошки факултет, Универзитет у Београду; др Горан Калуђеровић, доцент, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Germany.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација кандидаткиње Мирне З. Булатовић под насловом „**Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo***” обухвата 121 страницу текста, 39 слика и 3 табеле. Текст се састоји од 7 поглавља и то: **Увод** (23 стране), **Циљеви рада** (1 страна), **Материјал и методе** (14 страна), **Резултати** (33 стране), **Дискусија** (15 страна), **Закључци** (1 страна) и **Литература** (30 страна).

Предмет докторске дисертације је испитивање антитуморског деловања органског једињења базираног на калају складиштеног у мезопорозни материјал SBA-15 на B16 ћелије мишјег и A375 ћелије хуманог меланома *in vitro* као и у сингеном *in vivo* моделу.

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је у Одељењу за имунологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Универзитета у Београду, а процедуре које су укључивале рад са животињама су одобрене од стране Етичког комитета истог института (решење бр. 1-02/14).

Резултати истраживања које је Мирна З. Булатовић приказала у овој дисертацији пружају нова сазнања о антитуморским својствима органокалајних једињења, посебне групе агенаса са металом у активном језгру, као и могућностима везивања ових агенаса за биокомпатибилне наноматеријале базиране на силики у сврху повећања ефикасности и циљаног преузимања у оболелом ткиву. Антитуморски потенцијал органокалајних једињења је одавно препознат и показан на бројним туморским моделима, али до сада ни једно од њих није евалуирано у клиничким студијама због токсичности и

незадовољавајуће растворљивости ове групе једињења. Резултати ове тезе показују да везивање за мезопорозне наночестице силике SBA-15, повећава ефикасност тестираног једињења на ћелијама меланома мишићег и хуманог порекла. Такође, овакав дизајн експерименталног лека омогућава *in vitro* и *in vivo* примену хидрофобног једињења у воденом раствору. Сасвим неочекивано, различита форма истог једињења у потпуности мења ћелијски одговор на третман тестираним агенсом. Наиме, за разлику од једињења у слободној форми,  $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{CH}_2)_6\text{OH}]$  складиштен у SBA-15 мезопорозни материјал, SBA-15pSn, индукује превремену сенесценцију ћелија меланома, која је повезана са значајно бољом прогнозом након хемотерапије. У основи запаженог феномена су промене у експресији кључних молекула сигналног пута митогеном-активираних протеин киназа (МАРК) и фосфатидилинозитол 3-киназе (PI3K) на B16 ћелијској линији. Подједнако важан је и ефекат на сигналне путеве који утичу на миграцију и инвазију A375 ћелија хуманог меланома. У евалуацији експерименталних лекова, ефекат на раст туморских ћелија представља једну страну медаље. С обзиром да су пролиферација и метастатска колонизација туморских ћелија регулисани различитим механизмима, неопходна је примена комбинованих режима или лекова који имају двоструко деловање.

### **Анализа докторске дисертације:**

**Увод** докторске дисертације се састоји од 9 целина у којима је дат детаљан приказ савремених сазнања о патогенези меланома, актуелној терапији и могућностима примене нанотехнологије у циљаној испоруци хемотерапеутика. У првом делу су описане карактеристике и молекулска основа настанка меланома. Затим, детаљно су описани механизми постепене трансформације меланоцита у метастатски меланом и молекулске и биолошке промене које се налазе у основи сваког појединачног корака. Други део увода описује постојеће типове терапија меланома, са акцентом на циљане терапије и имунотерапије које су направиле значајан помак у лечењу ове болести. Трећи део увода обрађује лекове базиране на једињењима метала у терапији канцера и стратегије дизајна ових лекова. Посебно је описан потенцијал неплатинских једињења која испољавају своје деловање везујући се за специфичне протеине, прекомерно експримиране у туморским ћелијама, укључујући органокалајна(IV) једињења. Последњи, четврти део увода обрађује потенцијал нанотехнологије у циљаној испоруци лекова базираних на једињењима метала, уз детаљан опис мезопорозних наночестица силике као биокомпатибилних носача нове генерације, а завршава се освртом на развој и будућу перспективу наномедицине.

У оквиру поглавља **Циљеви истраживања** кандидаткиња полази од тога да: (а) за сада не постоји довољно успешан хемотерапеутик у лечењу меланома, канцера са високим метастатским потенцијалом и изразитом резистентношћу на цитотоксичне агенсе, и (б) да је антитуморски потенцијал органокалајних једињења показан у бројним радовима. У складу са овим разматрањима, кандидаткиња јасно износи да је основни циљ истраживања утврђивање туморицидног деловања  $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{CH}_2)_6\text{OH}]$  и SBA-15pSn на ћелије меланома *in vitro* и *in vivo*. За следећи циљ је постављено одређивање механизма преузимања SBA-15pSn у A375 ћелије меланома. Као последњи циљ, наводи се анализа унутарћелијског одговора B16 и A375 ћелија на третман тестираним једињењима, која подразумева испитивање експресије свих релевантних сигналних молекула у основи малигног фенотипа ових ћелија.

У оквиру поглавља **Материјал и методи** описани су методи ћелијске и молекуларне онкологије коришћени у реализацији постављених циљева. Најпре су наведени реагенси, раствори и медијуми коришћени током израде експеримената, а онда су описане ћелијске линије меланома на којима су рађени експерименти, као и њихова култивација и припрема за експерименте. У циљу одређивања вијабилитета ћелија



меланома примењени су колориметријски тестови (бојење кристал виолетом и 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромидом, МТТ). За утврђивање апоптозе коришћени су бојење анексином и пропидијум јодидом (PI) и детекција на проточном цитофлуориметру, док је аутофагија детектована бојењем ћелија акридин оранжом. Код флуоресцентно обележених ћелија меланома, активност каспаза је детектована проточним цитофлуориметром. Ћелијски циклус и ниво пролиферације су анализирани методом проточне цитофлуориметрије након бојења ћелија PI, односно карбоксифлуоресцеин сукцинимидил естар (CFSE) бојом. За детекцију сенесценције, ћелије меланома су бојене флуорогеним супстратом ензима  $\beta$ -галактозидазе асоциране са сенесценцијом (SA- $\beta$ -Gal), и анализирани методом проточне цитофлуориметрије. Експресија протеина у ћелијама одређивана је имуноблот методом. Морфолошке промене В16 и А375 ћелија меланома, детектоване су на нивоу светлосне и трансмисионе електронске микроскопије (ТЕМ). Маркери диференцијације В16 ћелија, одређивани су спектрофотометријским тестовима. Продукција реактивних врсти кисеоника и азота одређивана је бојењем ћелија меланома дихидрородамин 123 (DHR) флуорофором, док је ниво азот оксида (NO) детектован након обележавања А375 ћелија 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифлуорофлуоресцеин (DAF-FM) бојом. Преузимање SBA-15pSn у ћелије хуманог меланома анализирано је на нивоу TEM. Терапеутски потенцијал тестираних агенаса испитиван је у сингеном моделу мишјег меланома. Мишевима соја C57BL/6 имплантиране су В16 ћелије, и након што су тумори постали палпабилни, започет је третман тестираним једињењима.

У поглављу **Резултати**, кандидаткиња је систематски и јасно изложила резултате спроведених истраживања. Руководећи се постављеним циљевима резултати су подељени у три целине, у којима су на прегледан начин и графички документовано изнети добијени експериментални подаци.

У првом делу поглавља **Резултати**, утврђено је да  $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{CH}_2)_6\text{OH}]$  и SBA-15pSn инхибирају раст обе ћелијске линије меланома. Како би се испитало колико је описана промена постојана у систему *in vivo*, В16 ћелије су субкутано ињецирани C57BL/6 мишевима, и након што су тумори постали палпабилни, започет је третман животиња. У поређењу са контролном групом и групом животиња која је третирана једињењем у слободној форми, код животиња третираних SBA-15pSn наноматеријалом, тумори су били значајно мањи. У наставку су приказани резултати који показују да ћелије преузимају наночестице пасивним путем или макропиноцитозом, што указује на могућност да SBA-15pSn делује унутар ћелија. У следећем сегменту, на основу фрагментације ДНК молекула и повећаног процента Анексин<sup>+</sup>PI ћелија, показано је да је редукција броја ћелија у обе културе последица индукције ћелијске смрти апоптозом. Даље је показано да тестирано једињење и наноматеријал у обе линије доводе до заустављања ћелијског циклуса, при чему је на А375 ћелијској линији цитостатски ефекат био доминантан.

Резултати приказани у другом делу поглавља се односе на фенотипске и молекулске промене ћелија мишјег меланома индуковане тестираним агенсима. Наиме, након третмана SBA-15pSn, В16 ћелије су претрпеле морфолошку трансформацију, која је била праћена губитком пролиферативних својстава, што означава главне карактеристике ћелијске сенесценције. Да тестирана силика заиста индукује превремену сенесценцију В16 ћелија меланома, доказано је повећаном експресијом SA- $\beta$ -Gal, маркера сенесцентних ћелија. Затим, показано је да повећање активности тирозиназе и садржаја меланина прати овај процес. Анализа на нивоу светлосне и електронске микроскопије је потврдила појаву запаженог феномена ћелијске сенесценције. У последњем сегменту овог дела, праћен је унутарћелијски одговор на третман SBA-15pSn материјалом који је потенцијално укључен у развој уоченог феномена сенесценције. Показано је да промене у експресији сигналних молекула Akt/p70S6 киназе и p38, као и појава маркера терминалне диференцијације прате сенесценцију В16 ћелија индуковану експерименталним леком.

У трећем делу поглавља **Резултати**, приказана је анализа унутарћелијских промена у А375 ћелијама индукована испитиваним агенсом, која показује да SBA-15pSn негативно регулише сигналне путеве одговорне за миграцију и инвазију ћелија меланома, што је у директној вези са њиховом морфолошком трансформацијом. Наиме, показано је да SBA-15pSn индукује сенесцентни фенотип А375 ћелија и трансдиференцијацију у ћелије налик Швановим, а на основу експресије CD271 маркера раног развића Шванових ћелија.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња описује значај добијених резултата у светлу до сада објављене литературе о антитуморској улози органокалајних једињења и потенцијалу мезопорозних наночестица силике као носача лекова у хемотерапији канцера. Разматрају се ефекти деловања  $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{CH}_2)_6\text{OH}]$  и SBA-15pSn на две ћелијске линије меланома. Детаљно је описана предност преузимања овог типа наноматеријала процесом макропиноцитозе. Навођењем одговарајућих референци из литературе показано је да се резултати, везани за ефекат испитиваног наноматеријала на ћелије меланома, уклапају у најчешће описивану способност органокалајних једињења да индукују апоптозу ћелија тумора. Кандидаткиња објашњава ћелијску сенесценцију као пожељан феномен у деловању хемотерапеутских лекова и напомиње да у литератури још увек не постоје подаци да ова група једињења испољава деловање индукцијом сенесценције туморских ћелија. Дискутује морфолошку промену ћелија мишјег меланома уз заустављање пролиферације, повећану активност тирозиназе и повећану продукцију меланина, у одговору на SBA-15pSn. Потврду о постојаности промена В16 ћелија кандидаткиња проналази у резултатима *in vivo* експеримента. Резултате о унутарћелијским променама индукованим тестираним једињењим и наноматеријалом у обе ћелијске линије меланома, кроз дискусију повезује са морфолошком трансформацијом ћелија у смеру сенесценције. Регулацију активности кључних молекула MAPK и PI3K сигналног пута, кандидаткиња доводи у везу са експресијом маркера диференцијације и индукцијом превремене ћелијске сенесценције у В16 ћелијама меланома. Даље, дискусија се односи на ефекат тестираног једињења и наноматеријала на миграторни потенцијал хуманих ћелија меланома, који је повезан са регулацијом путева који су активни током ембрионалног развића меланоцита. У том контексту, кандидаткиња наглашава значај овог аспекта у преклиничкој евалуацији експерименталних лекова.

У поглављу **Закључци** кандидаткиња јасно и прегледно износи више закључака који су произашли из резултата истраживања докторске дисертације, уз општи закључак да складиштење органокалајних једињења у биокompatibilни наноматеријал у великој мери унапређује њихову ефикасност и чини их погодним кандидатима за клиничка испитивања терапије агресивних тумора.

У поглављу **Литература** са 353 библиографских јединица релевантних по избору и броју, уз навођење најновијих литературних података, уочава се озбиљан и студиозан приступ проблематици од стране кандидаткиње.

## **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Bulatović M**, Maksimović-Ivanić D, Bensing C, Gómez-Ruiz S, Steinborn D, Schmidt H, Mojić M, Korać A, Golić I, Pérez-Quintanilla D, Momčilović M, Mijatović S, Kaluđerović G. Organotin(IV)-Loaded Mesoporous Silica as a Biocompatible Strategy in Cancer Treatment. *Angew Chem Int Ed*. 2014, 53:5982-5987. **M21**
2. **Bulatović M**, Kaluđerović M, Mojić M, Zmejkovski B, Hey-Hawkins E, Vidaković M, Grdović N, Kaluđerović G, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Improved *in vitro* antitumor potential of (O,O'-Diisobutyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propionate) tetrachloridoplatinum(IV) complex under normoxic and hypoxic conditions. *Eur J*

Pharmacol. 2015; 760:136-44.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Bulatović M**, Mijatović S, Kaluđerović G, Mojić M, Miljković Đ, Grdović N, Vidaković M, Paschke R, Stošić-Grujičić T, Maksimović-Ivanić D. Novel platinum (IV) complex containing iBu eddp ester ligands induces apoptosis in L929 fibrosarcoma cells via activation of mitochondrial pathways. FEBS Advanced Course on „Lipid signalling and Cancer”, Vico Equense, Italy, 4-10 October 2012, Book of Abstracts p3. **M34**
2. **Bulatović M**, Bensing C, Miljković Đ, Mojić M, Gomez-Ruiz S, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Kaluđerović G. Nanostructured silica functionalized with an organotin compound induces differentiation of B16 melanoma cells. European Cancer Congress, Amsterdam, Netherlands, 27 September-1 October 2013, European journal of cancer, 49 (Suppl. 1), 174. **M34**
3. **Bulatović M**, Mijatović S, Kaluđerović G, Mojić M, Grdović N, Vidaković M, Miljković Đ, Stošić-Grujičić S, Maksimović-Ivanić D. Novel platinum (IV) complex containing iBu eddp ester ligands induces two distinct pathways of cell death in L929 fibrosarcoma cells. 2nd EACR Special Conference on Cell Death in Cancer, Amsterdam, Netherlands, 30 January-1 February 2014, Book of Abstracts p40. **M34**

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Bulatović M**, Kaluđerović G, Bensing K, Mojić M, Momčilović M, Golić I, Korać A, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Novi pristup u terapiji melanoma: Meziporozni nanomaterijali kao nosioci citostatika. II Kongres Srpskog društva za mitohondrijalnu i slobodno-radikalnu fiziologiju, Niš, 28. septembar, 2013., Knjiga sažetaka s25. **M64**

**Мишљење и предлог Комисије:**

Анализа докторске дисертације кандидаткиње **Мирне Булатовић** под насловом „Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo*” показује да је она у својој докторској дисертацији успешно испунила постављене циљеве истраживања кроз опсежан експериментални рад. Докторска дисертација кандидаткиње представља оригиналан научни рад у области експерименталне онкологије. Имајући у виду резистентност меланома на досадашње хемотерапеутске приступе, предмет ове дисертације био је изучавање деловања орگانокалајног једињења, 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15, на две линије меланома.

Самосталност у планирању и експерименталној реализацији истраживања, затим тумачењу и критичком разматрању резултата које је кандидаткиња у раду показала, говоре о добром познавању научне области којој припада дисертација. Као резултат, део истраживања приказаних у овој докторској дисертацији је публикован, док кандидаткиња има и десет радова из уже научне области. Комисија са задовољством констатује да је имала прилику да анализира вредан и оригиналан научни допринос младог истраживача. Имајући у виду квалитет докторске дисертације **Мирне З. Булатовић** „Испитивање антитуморског деловања 6-[трифенилстанил]-1-хексанола везаног за мезопорозни наноматеријал SBA-15 у моделу мишјег меланома *in vitro* и *in vivo*”, перспективу

даљих истраживања у овој области, креативност и личне квалитете кандидаткиње, као и број објављених научних радова, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном Већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај реферат и одобри јавну одбрану докторске дисертације.

#### **КОМИСИЈА:**

---

др Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник  
Универзитет у Београду-  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

---

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

---

др Сања Мијатовић, научни саветник  
Универзитет у Београду-  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

---

др Милица Маркелић, доцент  
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

---

др Горан Калуђеровић, доцент  
Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle, Germany

У Београду, 20. јула, 2015. године