

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Правна	24.10.17	
Организација		
Број	05 12428/2-2	
Датум		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-829/55 од 08.09.2017. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: "**Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro***" кандидата др Петра Чановића у следећем саставу:

1. **Проф. др Марина Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, председник;
2. **Проф. др Владислав Воларевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
4. **Доц. др Соња Мисирлић Денчић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан;
5. **Доц. др Маријана Станојевић Пирковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Петра Чановића и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Петра Чановића под називом "**Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro***", урађена под менторством проф. др Иванке Зелен, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, представља оригиналну студију која се бави испитивањем промене вијабилности туморских ћелија у присуству два новосинтетисана комплекса рутенијума(II), као и испитивањем ћелијских механизма који до тих промена доводе.

У потрази за агенсима који садрже метале и имају антитуморско деловање до сада су углавном испитивана једињења платине. Међутим, показано је да једињења рутенијума имају мању токсичност, већи степен селективности за тумор, бољу инхибицију прогресије раста тумора као и веће антиангиогенетске карактеристике у односу на комплексе платине. Сматра се да поменуте особине једињења рутенијума потичу од њихове способности да имитирају начин везивања гвожђа за биомолекуле као што су хумани серум албумин и трансферин. Будући да туморске ћелије на својим мембранама повећано експримирају трансферинске рецепторе због повећане потребе за гвожђем, допремање комплекса рутенијума до туморских ћелија је ефикасније у односу на једињења платине. Због тога је у наведеном истраживању испитаван цитотоксични и апоптотични ефекат, као и механизам дејства два новосинтетисана комплекса рутенијума(II): $[Ru(Cl-Ph\ tpy)(o-pda)Cl]Cl$ ($Cl-Ph-tpy = 4-(4'-chlorofenil)-2,2',6',2''-terpiridin$, $o-pda = o-fenilendiamin$) и $[Ru(Cl-Ph-tpy)(phen)Cl]Cl$ ($Cl-Ph-tpy = 4-(4'-chlorofenil)-2,2',6',2''-terpiridin$, $phen = 1,10-fenantrolin$) на ћелије карцинома плућа (A549 ћелије), аденокарцинома дојке (MCF7 ћелије), карцинома цервикса (HeLa ћелије), малигног меланома (Hs 294T ћелије) и на контролне ћелије малигно неизмењених, односно здравих фибробласта (MRC-5 ћелије).

Процес програмиране ћелијске смрти може бити започет спољашњим сигналним путем преко рецептора смрти или унутрашњим, митохондријалним сигналним путем када се ослобађа цитохром *c* из митохондрија у цитосил ћелије. У оба случаја долази до активације ефекторске каспазе-3 и последичне активације апоптозе. Сматра се да поремећај апоптозе може настати као резултат промењеног односа у експресији проапоптотичних и антиапоптотичних протеина.

Цитотоксични и апоптотични ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума (II) који су коришћени у овом истраживању није испитиван ни на једној од наведених туморских ћелија, нити је испитивано на који начин ови комплекси делују на експресију протеина који су важни за регулацију процеса апоптозе туморских ћелија. Ова студија показује да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) делују цитотоксично на испитиване туморске ћелије, а не делују цитотоксично на здраве фибробласте. Наведене супстанце индукују апоптозу туморских ћелија, повећавајући релативни однос *Bax/Bcl-2* протеина и активације *Bax-a* што последично доводи до транслокације цитохрома *c* из митохондрија у цитоплазму и активације каспазе-3. На тај начин, показано је да наведени новосинтетисани комплекси рутенијума(II) могу имати важну улогу у терапији различитих типова карцинома.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „PubMed“ и „KoBSON“ помоћу следећих кључних речи: *anticancer activity*, *Ru(II) complexes*, *mitochondrial pathway of apoptosis*, *cell cycle arrest* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа,

чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Петра Чановића под називом "Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro*", представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Петар Чановић, сарадник у звању асистента на предмету Биохемија, запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу од 2014. године. Аутор је и коаутор 7 радова у часописима са рецензијом, од чега су 3 рада публикована у часописима од међународног значаја.

Од 2014. године др Петар Чановић је студент Докторских академских студија-изборно подручје Клиничка и експериментална биохемија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Тема докторске дисертације под називом "Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro*" прихваћена је 2017. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Поседује активно знање енглеског језика и рада на рачунару.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. Čanović P, Simović AR, Radisavljević S, Bratsos I, Demitri N, Mitrović M, Zelen I, Bugarčić ŽD. Impact of aromaticity on anticancer activity of polypyridyl ruthenium(II) complexes: synthesis, structure, DNA/protein binding, lipophilicity and anticancer activity. *J Biol Inorg Chem*. 2017. doi:10.1007/s00775-017-1479-7. **M21**
2. Nikolic I, Andjelkovic M, Zaric M, Zelen I, Čanovic P, Milosavljevic Z, Mitrovic M. Induction of mitochondrial apoptotic pathway by raloxifene and estrogen in human endometrial stromal ThESC cell line. *Arch Med Sci* 2016; 1;13(2):293-301. **M22**
3. Čanović P, Vranic A, Petrovic S, Rakovic I, Popovska Jovicic B, Hamzagic N. Analysis of clinical, haematological and biochemical parameters in patients with infectious mononucleosis. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (4): 291-95. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Петра Чановића написана је на 131 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу. Рад садржи 4 табеле и 26 графикана. Поглавље литература садржи 164 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат сажето разматра досадашња сазнања о испитиваној теми и о значају изабране теме за медицинску науку, затим истиче непознанице о теми и повезује их са темом свог рада. Јасно су изложени циљеви и конкретни задаци, при чему је основни циљ да се испита потенцијална цитотоксичност два новосинтетисана комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије као и на здраве фибробласте (контрола).

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

У наставку докторске дисертације, резултати истраживања систематично су приказани и адекватно и квалитетно документовани табелама и графиконима. Показано је да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) смањују вијабилност туморских ћелија индукцијом апоптозе, а не утичу на вијабилност здравих фибробласта. Оба комплекса рутенијума(II) повећавају релативни однос *Bax/Bcl-2* протеина, што доводи до активације *Bax-a*, транслокације цитохрома *c* из митохондрија у цитоплазму, активације каспазе-3 и индукције апоптозе туморских ћелија.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и конфликтних података о механизму деловања и ефекту које комплекси рутенијума испољавају на истим, али и другим, туморским ћелијама. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 164 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Новосинтетисани комплекси рутенијума(II) делују цитотоксично на све испитиване туморске ћелије (*A549* – карцином плућа, *MCF7* – карцином дојке, *HeLa* – карцином цервикса, *Hs 294T* – малигни меланом), а не делују цитотоксично на здраве малигно нетрасформисане фибробласте (*MRC-5*).

2. Након третмана туморских ћелија (*A549* – карцином плућа, *MCF7* – карцином дојке, *HeLa* – карцином цервикса, *Hs 294T* – малигни меланом) комплексима рутенијума(II), показано је да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) делују цитотоксично на туморске ћелије индукцијом апоптозе.
3. У третираним туморским ћелијама комплекси рутенијума(II) доводе до застоја у различитим фазама ћелијског циклуса.
4. Експериментални резултати истраживања су показала да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) повећавају релативни однос *Bax/Bcl-2* протеина, активације *Bax-a*, што доводи до транслокације цитохрома *c* из митохондрија у цитоплазму, а то за последицу има активацију каспазе-3 и индукцију апоптозе *HeLa* туморских ћелија.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос науци јер по први пут показују на који начин утичу новосинтетисани и до сада, на овај начин неиспитивани комплекси рутенијума(II) на вијабилност туморских ћелија и здравих фибробласта. Истраживање је показало да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) делују цитотоксично на туморске ћелије индукцијом апоптозе митохондријалним сигналним путем, а не делују цитотоксично на малигно неизмењене ћелије, односно здраве фибробласте. Комплекси рутенијума(II) заустављају ћелијски циклус туморских ћелија и на тај начин смањују брзину њихове пролиферације. Иако су неопходна додатна испитивања како би се у потпуности разумео прецизан молекуларни механизам којим делују новосинтетисани комплекси рутенијума(II) на туморске ћелије, наши резултати су показали да новосинтетисани комплекси рутенијума(II) могу имати велики значај у терапији различитих типова карцинома као потенцијални хемотерапеутици.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираним на SCI листи (категорија M21).

Čanović P, Simović AR, Radisavljević S, Bratsos I, Demitri N, Mitrović M, Zelen I, Bugarčić ŽD. Impact of aromaticity on anticancer activity of polypyridyl ruthenium(II) complexes: synthesis, structure, DNA/protein binding, lipophilicity and anticancer activity. *J Biol Inorg Chem*. 2017. doi:10.1007/s00775-017-1479-7. **M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Петра Чановића под називом **"Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro*"**, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Петра Чановића, урађена под менторством проф. др Иванке Зелен, представља оригинални научни рад и има научни и практични значај у разумевању дејства испитиваних комплекса рутенијума(II) на вијабилност туморских ћелија и здравих фибробласта.

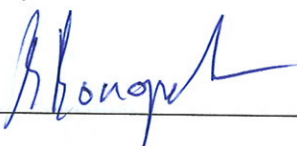
На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **"Антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума(II) на туморске ћелије *in vitro*"** кандидата др Петра Чановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

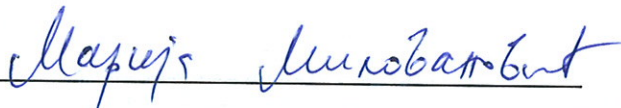
1. Проф. др Марина Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, председник;



2. Проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



3. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



4. Доц. др Соња Мисирлић Денчић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан;



5. Доц. др Маријана Станојевић Пирковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;



У Крагујевцу, 29.09.2017. године