

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ТЕХНОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

ОБРАЗАЦ 6.

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Давор Лончар, дипл. инж. технологије

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
1. Датум и орган који је именовао комисију 6.07.2018. године, Наставно-научно веће Технолошког факултета Нови Сад, Универзитет у Новом Саду	
2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ul style="list-style-type: none">• др Биљана Шкрбић, редовни професор, ужа научна област Хемијско инжењерство, 18.03.1996., запослена на Технолошком факултету Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, председник комисије• др Лидија Јеврић, ванредни професор, ужа научна област Технолошко-инжењерске хемије, 20.11.2014., запослена на Технолошком факултету Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор• др Велимир Попсавин, дописни члан САНУ, редовни професор, ужа научна област Органска хемија и биохемија, 06.08.1999., запослен на Природно-математичком факултету, Универзитет у Новом Саду, члан комисије	
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1. Име, име једног родитеља, презиме: Давор (Миленко) Лончар	
2. Датум рођења, општина, држава: 17.06.1985., Нови Сад, Србија	
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Прехранбено инжењерство, Инжењерство угљено-хидратне хране, Дипломирани инжењер технологије, Интегрисане академске студије, 5 година	
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2012., Прехранбено инжењерство	
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -	
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -	
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: ДЕФИНИСАЊЕ ЛИПОФИЛНОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИЧКИХ ПАРАМЕТАРА И АНТИКАНЦЕРОГЕНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА НОВОСИНТЕТИСАНЕ СЕРИЈЕ СТИРИЛ ЛАКТОНА	

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графика и сл.
Докторска дисертација је веома прегледно и јасно изложена у седам поглавља.

- Увод (стр. 3; 1-3),
- Општи део (стр. 35; 4-38),
- Експериментални део (стр. 14; 39-52),
- Резултати и дискусија (стр. 67; 53-119),
- Закључак (стр. 4; 120-123); Conclusion (стр. 4; 124-127),
- Литература (стр. 17; 128-144),
- Прилог (стр. 18; 145-162)

Обим докторске дисертације је 163 нумерисане стране А4 формата. Основни текст обухвата 127 страна, литература 17 страна, прилог 18 страна и биографија кандидата 1 страна. Рад садржи 29 табела, 77 слика - графика, 1 шему и 252 литературна навода. На почетку су дате кључне документацијске информације са кратким изводом на српском и енглеском језику, а иза поглавља Закључак дат је текст закључка и на енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно формулисан и потпуно је у складу са обрађеном проблематиком у раду.

У **Уводу** дисертације истакнуто је да је канцер по бројности узрочник велике смртности људи широм света, па постоји стална потреба за изналажењем нових и ефикаснијих цитотоксичних агенаса, како из природних извора тако и оних добијених синтезом. Предмет истраживања у дисертацији били су природни и новосинтетизовани стирил лактони за које је раније показано да имају велики биолошки потенцијал према више ћелијских линија хуманих канцера. Међутим, није познато да ли та једињења имају задовољавајуће АДМЕ (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, елиминација) особине које су неопходне да би неко једињење постало активна компонента потенцијалног лека. Како највећи утицај на ове особине као и на фармаколошку активност једињења има **липофилност** (афинитет молекула или врсте према липофилном окружењу) једињења, истакнуто је да је применом методе течне хроматографије, врло успешно дефинисана липофилност анализираних молекула. Наведене су и хемометријске методе QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) и QSRR (*Quantitative Structure - Retention Relationship*) које дефинишу квантитативне зависности између структуре и различитих особина молекула којима је олакшан процес проналажења нових биолошки активних једињења. С обзиром на то да до сада нису рађена испитивања липофилности и фармакокинетичких особина наведених стирил лактона нити је примењена нека од квантитативних хемометријских методологија проистекли су детаљно наведени циљеви дисертације који су обухватили ту врсту испитивања као и биолошку евалуацију утицаја тих једињења на четири додатне хумане малигне ћелијске линије и молекулски докинг на циљани протеин значајан за третман канцера простате и дојке.

У **Општем делу** приказане су врсте, биолошка активност и механизам деловања природних стирил лактона, као и значај и цитотоксична активност синтетизованих стирил лактона. Посебна пажња посвећена је природним стирил лактонима (+)-гониофуфурону, 7-*epi*-(+)-гониофуфурону, (+)-красалактонима Б и Ц и двадесет њихових новосинтетизованих деривата и аналога, који су предмет изучавања у овој докторској дисертацији, те је поред њихове структуре табеларно приказана и до сада испитана цитотоксична активност на већи број ћелијских линија хуманих тумора. Истакнуте су особине једињења потенцијалних фармацеутских агенаса, при чему су наглашена правила за брзо профилисање таквих једињења на основу структуре у којима се посебно истиче липофилност једињења. Из тог разлога је детаљније описан утицај АДМЕ особина на липофилност једињења. Како савремена истраживања у развоју лекова укључују хемометријску анализу којом се омогућава извођење предиктивних модела одабиром, комбиновањем и класификовањем великог броја *in silico* молекулских дескриптора који нумерички карактеришу структуру испитиваних једињења, овој проблематици посвећено је посебно поглавље. Описан је и молекулски докинг, метод који се користи за дизајн лекова, тј. у процесу налажења нових лекова

заснованом на познавању структуре биолошке мете (протеин, нуклеинска киселина, ћелијска мембрана, итд.). Наиме, терапеутски ефекат неког лека (лиганд) постиже се његовим везивањем за биолошку мету (најчешће неки ензим) чиме се активира или инхибира одређена функција биолошке мете. Обрађени су и фармакокинетички параметри (апсорпција, дистрибуција, везивање молекула за протеине плазме, крвно-мождана баријера и пермеабилност) који се користе у *in silico* предвиђању АДМЕ особина, односно фармакокинетичких особина потенцијалних фармацеутика. Све наведено поткрепљено је изузетно великим бројем навода из савремене научне литературе.

Експериментални део обухвата приказ структуре испитиваних стирил лактона, опис експериментално изведене хроматографске анализе и одређивања биолошке активности једињења, анализу молекулског докинга и 3D-QSAR анализу, израчунање молекулских дескриптора. Укратко су приказане хемометријска регресија и класификација и вредновање (валидација) модела коришћених у интерпретацији резултата и извођењу закључака.

У **Резултатима и дискусији** прво је анализирана структура испитиваних стирил лактона. Експериментални и хемометријски резултати су вредновани стандардним и *cross*-валидационим параметрима и приказани су табеларно, графички или одговарајућим једначинама. Дискусија резултата изведена је веома коректно уз поређења са резултатима из савремене научне литературе. Показало се да је хроматографска анализа погодан метод за одређивање липофилности стирил лактона односно да се хроматографске константе - ретенција једињења у чистој води ($\log k_o$) и нагиб линеарне зависности ретенција-запремински удео органског растворача у покретној фази (S) могу користити као алтернативни параметри липофилности молекула. Ове константе су корелисане са *in silico* молекулским дескрипторима за постављање одговарајућих QSRR (*Quantitative Structure-Retention Relationship*) модела погодних за предвиђање хроматографске липофилности испитиваних једињења. Анализе су изведене линерном и мултиплом линеарном регресијом. Сви добијени QSRR модели могу се користити и за предвиђање хроматографске липофилности сличних једињења и њиховог хроматографског понашања. Такође, они могу бити употребљени за утврђивање физичко-хемијског профила стирил лактона као будућих потенцијалних антиканцер једињења. Како је приоритетан и најчешћи пут уношења лека у организам орални, било је значајно *a priori* предвиђање интестиналне апсорпције и расподеле испитиваних стирил лактона у ткиву. Да би се анализирао утицај липофилности на биолошку активност испитиваних стирил лактона, урађена је и QSPKR (*Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationship*) анализа фармакокинетичких особина стирил лактона корелацијама фармакокинетичких параметара и хроматографских параметара липофилности као и фармакокинетичких параметара и других *in silico* молекулских дескриптора. Биолошка евалуација *in vitro* и SAR (*Structure-Activity Relationship*) анализа изведене су са четири нове ћелијске линије хуманих тумора при чему је утврђено да неки стирил лактони имају нано и микромоларну цитотоксичну активност и да су погодни за развој потенцијалних цитотоксичних агенаса. Најактивније новосинтетизовано једињење је трициклични флуороцинамоил аналог, који испољава наномоларну активност, тј. концентрација једињења која инхибира раст 50% ћелија у поређењу на нетретирану контролу износи 2,1 nM према ћелијама меланома и активнији је преко 2250 пута од комерцијалног антитуморског агенса доксорубицина. Значајно је и да су испитивани стирил лактони, са изузетком дицинамата, неактивни према нормалним ћелијама феталних фибропласта плућа. Утицај функционалних група и стереохемије молекула зависи од врсте ћелијске линије. Већином су цитотоксичнији молекули са цинамоил функцијом. Симулација молекулског докинга урађена је са рецептором цитохром Р450 17A1, који је један од молекулских циљева од значаја за развој потенцијалних хемотерапеутика за канцер простате и дојке. Показало се да сви стирил лактони могу да се везују за овај ензим, и да једињења са високом инхибиторном активношћу према ћелијама канцера простате, имају висок докинг скор и могу да граде координативно-ковалентну везу са Fe^{2+} јоном из активног места ензима. Једињења која не показују инхибиторну активност слабо се везују за ензим и/или уопште не граде координативно-ковалентну везу са Fe^{2+} јоном. Висока корелација између експерименталних и предвиђених вредности инхибиторне активности стирил лактона према ћелијама канцера простате, указује на добру предвидивост 3D-QSAR модела изведеног методом анализа компаративних молекулских поља CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*) и CoMSIA. (*Comparative Molecular Similarity Index Analysis*) и да је карактеристика стерног поља на цинамоил групи у молекулу пресудна за

цитотоксичну активност одређених стирил лактона.

У делу **Закључак** коректно је наведено више закључака изведенih на основу добијених резултата и дискусије. Из њих се може закључити да су циљеви докторске дисертације наведени у Уводу у потпуности реализовани и значајни. Такође, све наведено указује да поједини стирил лактони имају одређени биолошки потенцијал и да би се могли користити као антитуморски агенци након неопходних додатних биолошких испитивања као и да би синтеза нових стирил лактона са побољшаним особинама допринела развоју фармацеутика за лечење више хуманих тумора.

Литературу чине 252 литературна навода већином савремених научних радова, који у потпуности доприносе детаљном појашњавању проблематике дисертације и дискусије резултата.

У **Прилогу** су дате табеле са експерименталним хроматографским подацима, *in silico* молекулски дескриптори липофилности, АДМЕ дескриптори, биоактивни дескриптори и геометријски и тополошки дескриптори испитиваних стирил лактона коришћени у QSRR и QSPKR моделовању. Поред тога, дати су и репрезентативни хроматограми стирил лактона у различитим смешама и односима коришћених растварача.

На основу изложеног

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

М 21 Рад у врхунском међународном часопису

Milica Ž. Karadžić, **Davor Lončar**, Goran Benedeković, Ivana Kovačević, Velimir Popsavin, Strahinja Z. Kovačević, Lidija R. Jevrić, Sanja O. Podunavac-Kuzmanović. A comparative study of chromatographic behavior and lipophilicity natural styryl lactones, their derivatives and analogues. *European Journal of Pharmaceutical Science*, **105** (2017) 99–107.

Doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.006 (Izdavač: Elsevier)
(SCI: Pharmacology & Pharmacy, 2015, 53/225, IF = 3,773) ISSN: 0928-0987

М 51 Рад у водећем националном часопису

Davor M. Lončar, Nataša P. Milošević, Jasmina S. Vitas, Milica Ž. Karadžić, Lidija R. Jevrić, Goran Benedeković. Chromatographic lipophilicity and pharmacokinetic behaviour of some newly synthesized styryl lactone stereoisomers, *Acta Periodica Technologica*, **48** (2018) 197–209.
(APTEFF ISSN 1450–7188 (Print), ISSN 2406–095X (Online))
(Област хемија)

М 34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

V. Vukic, **D. Loncar**, D. Vukic, L. Jevric, V. Popsavin. Molecular docking and 3D-QSAR analysis of newly synthetized and selected natural styryl lactones with antitumor activity. Translating Structural Biology into Biomedical Application (iNEXT workshop), 21st–23rd March 2018, Grenoble-France, ESRF Auditorium, P 26

Abstract

www.google.rs/search?q=styryl+lactones+2018&ei=cpAnW53XNpHSwQLtnbPoBA&start=10&sa=N&biw=978&bih=642

Poster 26

<http://www.esrf.eu/inext-meets-industry-workshop/list-of-posters>.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата и дискусије у вези са изведеним анализама испитиваних стирил лактона, изведени су следећи закључци:

- ❖ Ретенционо понашање једињења у хроматографији на обрнутим фазама слично је у покретним фазама метанол-вода и ацетонитрил-вода (pH 3,28), изузев што у ацетонитрилу једињења имају мању ретенцију. Једињења се понашају у складу са својом поларношћу, тј. најполарнија једињења имају најмању ретенцију, а најхидрофобнија највећу. Хидрофобност једињења и ретенција повећавају се увођењем бензил групе, цикличног престена и/или естарске групе циметине у молекул основних једињења.
- ❖ Стереоизомери (+)-гониофуфурон и 7-*epi*-(+)-гониофуфурон, као и стереоизомери красалактона Б и Ц имају међусобно готово исту ретенцију за разлику од стереоизомера трицикличних лактона.
- ❖ Зависност ретенције једињења од запреминског удела метанола и ацетонитрила у покретној фази је линеарна, праве су паралелне па се константе $\log k_o$ и S ових зависности могу користити за тумачење ретенције једињења и за различите корелације.
- ❖ Корелацијом хроматографских ретенционаних константи $\log k_o$ и S са *in silico* параметрима липофилности стирил лактона утврђено је да се те константе могу користити као хроматографски параметри липофилности стирил лактона, посебно оне одређене у покретној фази метанол-вода. Из ове анализе изузето је једињење са две цинаматне групе, које је имало углавном велике вредности *in silico* параметара липофилности.
- ❖ Хијерархијском кластер анализом једињења на основу константе $\log k_o$ добијена су два добро одвојена кластера за обе покретне фазе, али једињења нису груписана на исти начин. То истиче неке разлике у понашању једињења у хроматографском систему на обрнутим фазама.
- ❖ Кластеровањем једињења заснованом на *in silico* дескрипторима липофилности такође су добијана два кластера: један са једињењима која имају велику ретенцију, високе вредности $\log P$ и $\log D$ и ниже $\log S$ вредности, а други са једињењима која имају малу ретенцију, ниске вредности $\log P$ и $\log D$ и веће $\log S$ вредности.
- ❖ *In silico* молекулски дескриптори употребљени су за постављање одговарајућих модела квантитативне зависности између структуре и ретенционе константе $\log k_o$ односно QSRR модела. И у овом случају смеша метанол-вода се показала као боља покретна фаза. Најбољи модели изабрани су на основу статистичких параметара интерне и екстерне провере. У вишеструким линеарним регресионим моделима фигуришу по два параметра липофилности, што потврђује да је за хроматографску ретенцију липофилност главна особина молекула. У свакој од корелација јавља се и по један АДМЕ (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, екскреција) дескриптор.
- ❖ Корелације између експериментално добијених и на основу QSRR модела предвиђених ретенционаних података $\log k_o$ су веома добре. Кофицијенти детерминације R^2 за линеарне регресионе моделе су изнад 0,8, а за мултилинеарне регресионе моделе изнад 0,9. Предиктивна могућност утврђених QSRR модела је таква да омогућава рачунање липофилности стирил лактона и сличних једињења и предвиђање њиховог хроматографског понашања.
- ❖ На основу „правила од 5” Липинског, само за дицинамат, једињење које има молекулску масу изнад 500 и параметар липофилности ClogP већи од 5, очекивала се лоша апсорпција. За остала једињења корелисане су вредности хроматографских параметара липофилности $\log k_o$ и S са *in silico* фармакокинетичким параметрима: константа апсорпције (k_a), запремина дистрибуције (V_d), хумана ефективна пермеабилност у јејунуму ($Peff$), невезана фракција једињења у плазми (FUP), везивање молекула за протеине плазме (PPB), логаритам подеоног коефицијента крвно-мозждане баријере ($\log BB$), хумана интестинална апсорпција (HIA), пропустљивост ћелија аденоканцера дебelog црева (*Caco-2*). Све корелације, осим са $\log BB$, HIA и *Caco-2*, су линеарне и/или параболичне са подешеним коефицијентом детерминације R^2_{adj} изнад 0,7.
- ❖ На фармакокинетичке особине стирил лактона утичу различите особине молекула изражене молекулским дескрипторима: липофилност молекула на k_a , V_d , FUP , PPB ; површински

напон на k_a , V_d , $Peff$, број ротабилних веза на $Peff$, FUP , број акцепторских водоничних веза на k_a ; број донорских водоничних веза на $\log BB$; број алифатичних С атома на FUP ; геометријски дескриптори Dreiding и MMFF94 енергије на PPB .

- ❖ Нису добијене значајније корелације између хроматографског липофилног параметра $\log k_o$ и *in silico* фармаколошких параметара стирил лактона GPCR лиганада, модулатора јонског канала (*ICM*), нуклеарних рецептора (*NRL*), инхибитора киназе (*KI*), протеазе (*PI*) и ензима (*EI*).
- ❖ Испитивани стирил лактони, са изузетком дицинамата, неактивни су према нормалним ћелијама феталних фибропласта плућа (MRC-5). Антипролиферативна активност молекула испитана је и према четири нове хумане малигне ћелијске линије: канцер простате (PC3), канцер дебelog црева (HT-29), меланом (Hs294T) и аденокарцином плућа (A549). Најактивније новосинтетизовано једињење је трициклични 4-флуороцинаматни дериват, који испљава наномоларну активност (IC_{50} 2,1 nM) према ћелијама меланома (Hs294T) и активнији је преко 2250 пута од комерцијалног антитуморског агенса доксорубицина (DOX). Од DOX већу активност има још неколико новосинтетизованих молекула: 7S-метокси и 7S-нитро деривати красалактона Б према ћелијама канцера простате (PC3), 7S-трициклични цинамоил дериват према ћелијама меланома (Hs294T). DOX је мање активан од природних красалактона Б и Ц према ћелијама канцера простате и аденокарцинома плућа (A549). Остали активни стирил лактони испљавају умерену до слабу цитотоксичност према испитиваним малигним ћелијама.
- ❖ Приликом испитивања корелационих односа између структуре и антипролиферативне активности новосинтетизованих аналога и основних молекула стирил лактона (SAR), цитотоксичност је квантитативно изражена разликом декадних логаритама IC_{50} вредности аналога и контролног молекула. Утицај структуре молекула и конфигурације на C-7 атому зависи од ћелијске линије. Увођење додатног прстена у молекул природних производа не повећава антипролиферативну активност аналога. Красалактони Б и Ц и њихови синтетички аналоги не инхибирају антипролиферацију ћелија меланома, док су према ћелијама аденокарцинома плућа активнији красалактон С и његови деривати. Замена фенил функције цинамоил функцијом у 7C положају утиче на активност молекула према ћелијама канцера простате, дебelog црева и меланома. Увођење F групе у *para* положај бензеновог прстена цинамоил остатка само код трицикличног аналога битно повећава активности молекула према ћелијама канцера простате и нарочито ћелијама меланома. Остали молекули са F, NO_2 и OCN_3 групама или нису активни или су мање активни од контролних молекула.
- ❖ Симулација молекулског докинга абијатерона, познатог инхибитора циљаног протеина (рецептора) Цитохрома P450 17A1, значајног за третман канцера простате и дојке, и анализираних стирил лактона показала је да све структуре могу да интерагују са овим ензимом. Једињења са високом инхибиторном активношћу према ћелијама канцера простате (PC3), имају висок докинг скор и могу да граде координативно-ковалентну везу са јоном Fe^{2+} присутним у активном центру ензима. Једињења која су слабо или потпуно неактивна граде слабе интеракције са ензимом и/или се уопште не координирају са Fe^{2+} јоном.
- ❖ Висока корелација између експерименталних и израчунатих вредности инхибиторне активности стирил лактона према ћелијама канцера простате, указује на добру предвидивост 3D-QSAR модела изведеног методом анализа компаративних молекулских поља CoMFA и CoMSIA. Добијени резултати показали су да је карактеристика стерног поља на цинамоил групи пресудна за цитотоксичну активност одређених стирил лактона. Да би се предвидела инхибиторна активност молекула, значајно је да се укључи његова тродимензионална структура како би се добили поузданiji резултати. Интеракције идентификоване из 3D контурних мапа су у доброј корелацији са специфичним интеракцијама стирил лактона и амино киселинских остатака протеина утврђеним докинг анализом и указују на робусност установљеног 3D-QSAR модела.

Све наведено указује да поједини стирил лактони имају одређени биолошки потенцијал и да би се могли користити као антитуморски агенси након неопходних додатних биолошких испитивања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Резултати у дисертацији приказани су табеларно, графички и математичким једначинама и лако их је пратити, поредити и разумети. Сви резултати су вредновани одговарајућим статистичким параметрима. Тумачени су детаљно и јасно и поређени са резултатима других истраживања. Закључци, проистекли из добијених резултата, су одговарајући и научно оправдани.

На основу наведеног

Комисија даје позитивну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Дисертација је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе неопходне за разумевање обрађене теме и добијених резултата. Велики број савремених научних референци омогућио је детаљан опис тематике истраживања и увид у досадашња сазнања као и правилну интерпретацију резултата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација представља оригиналан допринос науци с обзиром на то да добијени резултати дају ширу карактеризацију испитиваних природних и новосинтетизованих стирил лактона у смислу њихове липофилности и АДМЕ особина које су кључни параметри у дизајнирању и развоју нових хемотерапеутских агенаса. Формираним QSRR моделима омогућено је предвиђање ретенције једињења на основу *in silico* молекулских дескриптора. Биолошка евалуација *in vitro* показала је цитотоксични потенцијал испитиваних стирил лактона и на неколико додатних ћелијских линија хуманих тумора. У том смислу је посебно је значајан новосинтетизовани трициклнични флуороцинамоил аналог који је испољио наномоларну активност према ћелијама меланома. Симулацијом молекулског докинга са рецептором значајним за канцер простате и дојке, објашњен је висок докинг скор појединих стирил лактона, а 3D-QSAR анализом је утврђено да је карактеристика стерног поља на цинамоил групи у молекулу пресудна за цитотоксичну активност одређених стирил лактона. Такође, резултати би могли да се искористе за предвиђање ретенције и фармакокинетичких особина нових, још несинтетизованих стирил лактона сличне структуре који би имали побољшану антиканцерогену активност на већ испитане или нове ћелијске линије хуманих тумора.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци дисертације нису уочени.

X ПРЕДЛОГ:

Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације „*Дефинисање липофилности, фармакокинетичких параметара и антиканцерогеног потенцијала новосинтетисане серије стирил лактона*“ Комисија предлаже да се докторска дисертација ПРИХВАТИ, а кандидату ДАВОРУ ЛОНЧАРУ, дипл. инж. технологије ОДОБРИ ОДБРАНА.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Биљана Шкрбић, редовни професор

Др Лидија Јеврић, ванредни професор

Др Велимир Попсавин, дописни члан САНУ, редовни професор