

Институт сатласа
М. Станковић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ			
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ			
ПРИМЛЕНА 21.05.2018			
Сл. ред.	Број	ПРИЛОЖИЦИ	
04	370/10	-	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, на основу члана 48. Статута Универзитета у Крагујевцу (број II-01-360 од 28.04.2017. године - пречишћен текст), члана 14. правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације, докторског уметничког пројекта (број III-01-749/21 од 29.09.2016. године), Одлуке о изменама и допунама Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације, докторског уметничког пројекта (број III-01-43/10 од 26.01.2017. године), чланова 42. и 43. став 1. Пословника о раду Већа Универзитета у Крагујевцу (број III-01-188 од 07.03.2016. године - пречишћен текст), а имајући у виду предлог Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Одлука број 220/VIII-1 од 28.03.2018. године, на седници одржаној 11.04.2018. године, Одлуком број IV-01-250/7 именована је комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колона у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци“ кандидата Драгане С. Шеклић, дипломираног биолога, у следећем саставу:

- 1 **Др Татјана Митровић, редовни професор**, председник Комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу
ужа научна област: Биотехнологија;
- 2 **Др Наташа Ђорђевић, ванредни професор**
Државни Универзитет у Новом Пазару
ужа научна област: Биологија;
- 3 **Др Милош Матић, доцент**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
- 4 **Др Верица Јевтић, доцент**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: Неорганска хемија;
- 5 **Др Милена Милутиновић, научни сарадник**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
научна област: Биологија.

На основу предложене документације и рукописа, сагласно члану 58. став 3 Статута Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Драгана С. Шеклић**, дипломирани биолог, сагласно Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, одлуци број 220/VIII-1 Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу од 28.03.2018. године и одлуци број IV-01-250/7 Већа за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу од 11.04.2018. године, поднела је рукопис докторске дисертације под насловом: **Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колоне у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци.**

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

Предмет истраживања докторске дисертације кандидата Драгане С. Шеклић, под насловом “Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колоне у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци”, представља испитивање потенцијалног антитуморског деловања (цитотоксичност и антимигрантни потенцијал) новосинтетисаних комплекса платине(IV) и биоактивних супстанци из природних извора (екстракти лековитих гљива и лишаја), са акцентом на молекуларне механизме и кључне протеине миграције и међућелијске комуникације, протеине Wnt сигналног пута, као и на параметре редокс статуса у ћелијама карцинома колоне. У оквиру докторске дисертације, тестирани су новосинтетисани комплекси платина(IV) као и њихови одговарајући лиганди, затим метанолни екстракти гљива *Phellinus linteus*, *Cordyceps sinensis*, *Lentinus edodes*, *Coprinus comatus*, *Ganoderma lucidum* и метанолни, ацетонски и етил-ацетани екстракти две врсте лишаја *Pseudoevernium furfuraceae* и *Platismatia glauca*, у појединачним и комбинованим третманима на ћелијским линијама колоректалног карцинома (HCT-116 и SW-480).

Хипотеза докторске дисертације је да комплекси платине(IV) имају бољи антитуморски ефекат него цисплатина, а при томе мању токсичност на организам, као и да показују боље ефекте на резистентним туморима. Тестирани екстракти природних производа (гљиве и лишаји) се користе у традиционалној медицини и њихови ефекти на миграцију ћелија карцинома колоне нису довољно испитани. Посебан акценат је стављен на примену комбинованих третмана природних производа са познатим хемиотерапеутиком (цисплатином), као и новосинтетисаним комплексима платина(IV).

У Републици Србији карциноми дебелог црева представљају други најчешћи узрок смрти, одмах после канцера плућа код мушкараца и канцера дојке код жена. По статистичким подацима из 2016. године, у Републици Србији од карцинома дебелог црева оболи 3800 и умре преко 2500 особа оба пола сваке године. Обзиром на озбиљност ових података, испитивање новосинтетисаних

хемијских једињења и биоактивних супстанци из природних извора као потенцијалних цитостатика је од суштинског значаја.

Метастаза карцинома, као крајње неповољан пут напретка малигне болести, јесте генски регулисан процес и предмет је истраживања бројних молекуларно-биолошких студија. Супресија процеса миграције ћелија карцинома из примарног тумора цитотоксичним агенсима представљала би повољан начин лечења малигну болести. Разумевање молекуларно-биолошких процеса који леже у основи иницирања процеса ћелијске миграције, као првог корака у процесу метастазе, чини ово поље истраживања посебно актуелним. Испитивања цитотоксичних агенаса, који показују и антимигранторне ефекте, може бити једна од главних стратегија у развоју нове генерације терапијских агенаса, који би се самостално или у комбинацији са познатим цитостатикима користили у терапији узнапредовалих стадијума малигну болести.

Обзиром да функција многих протеина и сигналних путева у ћелији зависи од редокс статуса ћелије, значајно је утврдити међузависност промена редокс статуса и одговора ћелија пратећи кључне протеине укључене у миграцију и ћелијску трансформацију током иницијалних корака миграције ћелија карцинома дебелог црева.

На основу употребе и значаја природних биоактивних супстанци, испитивање цитотоксичних и антимигранторних ефеката горе назначених активних супстанци на ћелијама колоректалног карцинома представља допринос сазнањима у молекуларној и ћелијској биологији, са применом у фармацији, медицини, индустрији хране и другим областима. Осим тога, појава резистенције ћелија канцера на третман комерцијалним цитостатикима данас представља велики проблем, што иницира бројна истраживања потенцијално нових антиканцерогених супстанци или коришћење комбинованих терапија са активним супстанцама природног порекла. Могућност природних биоактивних супстанци (као додатака исхрани) да појачају активност цитостатика, представља један од алтернативних начина да се добије позитиван исход у лечењу канцера уопште.

Сагласно описаном стању истраживања у области којој припада, ова докторска дисертација доприноси бољем познавању цитотоксичних ефеката, као и молекуларних механизма миграције ћелија колоректалног карцинома третираних појединачно и у котретману новосинтетисаним платина(IV) комплексима и природним биоактивним супстанцама. Резултати дисертације би могли имати значајну примену у креирању нових побољшаних антиканцерогених лекова као и у новом приступу лечења малигну болести. Резултати постигнути у току израде ове докторске дисертације ће омогућити кандидату стручно усавршавање, као и допринос развоју истраживања ове области.

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

Имајући у виду доступне литературне податке из области поднетог рукописа докторске дисертације, као и предмет, хипотезе, образложени циљ и резултате истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом „Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колоне у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци“ резултат оригиналног научног рада кандидата.

На основу изнетих резултата, може се закључити да новосинтетисани Pt(IV) комплекси имају побољшана својства у виду цитотоксичних, проапоптотских и антимиграторних/антиинвазивних ефеката у односу на широко коришћени лек цисплатину, са акцентом на Pt(IV) комплекс 2.

Екстракти гљива, са посебним акцентом на врсту *P. linteus*, показују добре цитотоксичне и проапоптотске ћелијски селективне ефекте. Екстракт *L. edodes* на НСТ-116 ћелијама, односно *P. linteus* и *C. sinensis* на SW-480 ћелијама, показују значајан антимиграторни ефекат. Екстракти лишаја, посебно врсте *P. furfuracea*, показују јаче цитотоксичне, проапоптотске, антимиграторне и прооксидационе ефекте на ћелијским линијама колоректалног карцинома. На основу изнетог, може се закључити да извори биоактивних супстанци коришћени у традиционалној медицини са подручја на коме примарно расту (испитиване врсте лишаја) показују значајно боље биолошке ефекте у односу на комерцијално добијене врсте (испитиване врсте гљива).

Комбиновани третмани Pt(IV) комплекса са природним биоактивним супстанцама дају обећавајуће резултате на ћелијама колоректалног карцинома, са бољим ефектима у односу на појединачне третмане.

Обзиром на ћелијски специфичне одговоре добијене у овом истраживању, увођење у терапију и примена контролисаних доза одређених суплемената исхрани, води ка остваривању бољих антитуморских ефеката код миграторних и инвазивних форми колоректалног карцинома.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Библиографски подаци кандидата Драгане С. Шеклић (девојачко Ђачић)

Кандидат Драгана Шеклић, студент докторских академских студија Биологије у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, положила је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија, тема докторске дисертације је прихваћена од стране надлежног Већа Универзитета (Одлука бр. IV-01-485/11, 09.09.2015. године), те су тиме испуњени сви формални услови које захтева процедура за оцену и одбрану докторске дисертације.

Кандидат је изабран у звање истраживач сарадник за научну област Биологија.

У току свог научно-истраживачког рада, Драгана Шеклић је публиковала укупно 38 библиографских јединица, од чега 14 радова у међународним часописима са SCI листе (M21-2, M22-1, M23-11) и 1 рад у националном часопису (1-M53), презентовала 13 радова на конференцијама међународног значаја (M34-14) и 10 радова на конференцијама националног значаја (M63-1, M64-9).

A. Радови у научним часописима међународног значаја (M20)

Радови у научним часописима врхунског међународног значаја – кат. M21

1. Ćurčić MG, Stanković MS, Mrkalić EM, Matović ZD, Banković DD, Cvetković DM, Đačić DS, Marković SD. Antiproliferative and proapoptotic activities of methanolic extracts from *Ligustrum vulgare* L. as an individual treatment and in combination with palladium complex. *International Journal of Molecular Sciences* 2012, 13: 2521-2534. doi:10.3390/ijms13022521, ISSN: 1422-0067, IF₂₀₁₁: 2.598, IF₂₀₁₂: 2.464.
2. Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Tošić S, Stanković M, Radojević I, Stefanović O, Čomić Lj, Đačić D, Ćurčić M, Marković S. Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of five

lichen species. *International Journal of Molecular Sciences* 2011, 12(8): 5428-5448. doi:10.3390/ijms12085428. ISSN: 1422-0067, IF₂₀₁₁: 2.598.

Радови у научним часописима истакнутог међународног значаја – кат. M22

3. Ćurčić MG, Stanković MS, Radojević ID, Stefanović OD, Ćomić LjR, Topuzović MD, Đačić DS, Marković SD. Biological effects, total phenolic content and flavonoid concentrations of fragrant yellow onion (*Allium flavum* L.). *Medicinal Chemistry* 2012, 8(1): 46-51. ISSN: 1573-4064, IF₂₀₁₀: 1.603, IF₂₀₁₂: 1.373

Радови у научним часописима међународног значаја – кат. M23

4. Tošić-Pajić J, Šeklić D, Radenković J, Marković S, Ćukić J, Baskić D, Popović S, Todorović M, Sazdanović P. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reproductive Biology* 2017, 17(2): 120-125. ISSN: 1642-431X. IF₂₀₁₆ 1.513
5. Živanović MN, Košarić JV, Šmit B, Šeklić DS, Pavlović RZ, Marković SD. Novel seleno-hydantoin palladium(II) complex - antimigratory, cytotoxic and prooxidative potential on human colon HCT-116 and breast MDA-MB-231 cancer cells. *General Physiology and Biophysics* 2017, 36(2): 187-196. ISSN: 0231-5882. IF₂₀₁₆ 1.170
6. Šeklić D, Stanković M, Milutinović M, Topuzović M, Štajn A, Marković S. Cytotoxic, antimigratory and pro/antioxidative activities of extracts from medicinal mushrooms on colon cancer cell lines. *Archives of Biological Science* 2016, 68(1): 93-105. ISSN: 0354-4664. IF₂₀₁₆ 0.352
7. Milutinović MG, Stanković MS, Cvetković DM, Šeklić DS, Topuzović MD, Mihailović VB, Marković SD. Antioxidant and anticancer properties of leaves and seed cones from European yew (*Taxus baccata* L.). *Archives of Biological Sciences* 2015, 67(2): 525-534. ISSN: 0354-4664. IF₂₀₁₅ 0.367
8. Stojković DLj, Jevtić VV, Radić GP, Đačić DS, Ćurčić MG, Marković SD, Đinović VM, Petrović VP, Trifunović SR. Stereospecific ligands and their complexes. Part XII. Synthesis, characterization and in vitro antiproliferative activity of platinum(IV) complexes with some O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-propanoic acid against colon cancer (HCT-116) and breast cancer (MDA-MB-231) cell lines. *Journal of Molecular Structure* 2014, 1062: 21-28. ISSN: 0022-2860. IF₂₀₁₄: 1.602
9. Jevtić VV, Radić GP, Šeklić D, Živanović MN, Marković SD, Trifunović SR. Part XVI - stereospecific ligands and their complexes. Synthesis, characterization and in vitro antiproliferative activity of new platinum(IV) complexes with some O,O'-dialkyl esters of (S,S)- ethylenediamine-N,N'-di-2-propanoic acid against breast cancer (MDA-MB-231) and colon cancer (HCT-116 and SW-480) cell lines. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 2014, 9(1): 273-287. ISSN: 1857-5552 IF₂₀₁₄: 0.533
10. Kosanić M, Šeklić D, Marković SD, Ranković B. Evaluation of antioxidant, antimicrobial and anticancer properties of selected lichens from Serbia. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 2014, 9 (1): 273-287. ISSN: 1842-3582. IF₂₀₁₄: 0.945
11. Košarić JV, Cvetković DM, Živanović MN, Ćurčić MG, Šeklić DS, Bugarčić ZM, Marković SD. Antioxidative and antiproliferative evaluation of 2 (phenylselenomethyl) tetrahydrofuran and 2-(phenylselenomethyl) tetrahydropyran. *Journal of the Balkan Oncology* 2014, 19 (1): 283-290. ISSN: 1107-0625. IF₂₀₁₄: 0.741
12. Šmit B, Pavlović R, Radosavljević-Mihajlović A, Došen A, Ćurčić M, Šeklić D, Živanović M. Synthesis, characterization and cytotoxicity of palladium(II) complex of 3-[(2-hydroxy-benzylidene)-amino]-2-thioxo-imidazolidin-4-one. *Journal of Serbian Chemical Society* 2013, 78(2): 217-227. doi: 10.1002/jsfa.6132, ISSN: 0352-5139, IF₂₀₁₃: 0.889
13. Marković SD, Đačić DS, Cvetković DM, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ. Effects of acute in vivo cisplatin and selenium treatment on hematological and oxidative stress parameters in

red blood cells of rats. *Biological Trace Element Research* 2011, 142 (3): 660-670. doi: 10.1007/s12011-010-8788-9, ISSN: 0163-4984, IF₂₀₁₁: 1.923

14. Marković SD, Žižić JB, **Djačić DS**, Obradović AD, Ćurčić MG, Cvetković DM, Đorđević NZ, Ognjanović BI and Štajn AŠ. Alteration of oxidative stress parameters in red blood cells of rats after chronic *in vivo* treatment with cisplatin and selenium. *Archives of Biological Science* 2011, 63(4): 991-999. doi:10.2298/ABS1104991M. ISSN: 0354-4664, IF₂₀₁₁: 0.360

Б. Научни радови објављени у научним часописима националног значаја (M50)

15. Marković SD, **Djačić DS**, Cvetković DM, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS, Spasić MB. Effects of acute treatment of vitamin C on redox and antioxidative metabolism in plasma and red blood cells of rats. *Kragujevac Journal of Science* 2010; 32: 109-116. ISSN: 1450-9636. **M53**

В. Саопштења на научним конференцијама међународног значаја (M30)

Саопштења на међународним научним скуповима штампана у изводу– кат. M34

16. Živanović MN, Cvetković DM, Košarić JV, Ćurčić MG, **Šeklić DS**, Bugarčić ZM, Marković SD. Antioxidative effects of novel selenium compounds (Meeting Abstract). *FEBS Journal*. 2012; 279: 197-197. ISSN: 1742-464X.
17. Ćurčić M, Stanković M, **Šeklić D**, Živanović M, Cvetković D, Marković S. Total phenolic content and *in vitro* antioxidant/prooxidant properties of leaves and fruits from *Ligustrum vulgare* L (Meeting Abstract). *FEBS Journal*. 2012; 279:216-216. ISSN: 1742-464-X.
18. **Đačić D**, Cvetković V, Stanković M, Ćurčić M, Mitrović T, Stamenković S, Marković S. *In vitro* antiproliferative activity of five lichens species on HCT-116 human colon cell line. Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac, 2011, pp. 64. ISBN: 978-86-7760-064-8.
19. **Đačić D**, Kosanić M, Ćurčić M, Ranković B, Marković S. Cytotoxic activities of *Umbilicaria crustulosa*, *Parmeliopsis ambigua*, *Umbilicaria polyphylla*, *Lecanora muralis* and *Parmelia saxatilis* methanol extracts on human colon cancer cell line. Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac, 2011, pp. 65. ISBN: 978-86-7760-064-8.
20. **Đačić D**, Glođović V, Radić G, Trifunović S, Marković S. The antiproliferative effects of cisplatin and butyl and pentil esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-propanoic and corresponding platinum(IV) complexes on human colon and breast cancer cell lines. Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac 2011, pp. 12. ISBN: 978-86-7760-064-8.
21. Stanković M, Ćurčić M, **Đačić D**, Topuzović M, Marković SD. Phenolic content *in vitro* antiproliferative and apoptotic activity of *Teucrium* species from Serbian flora on HCT-116 cell line. Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac, 2011, pp. 21. ISBN 978-86-7760-064-8.
22. Stanković M, Ćurčić M, **Đačić D**, Žižić J, Topuzović M, Marković S. Free-radical scavenging capacity and total phenolic content of Fragrant yellow onion (*Allium flavum* L.). Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac, 2011, pp. 62. ISBN 978-86-7760-064-8.
23. Ćurčić M, Stanković M, **Đačić D**, Topuzović M, Marković S. Antioxidant, antiproliferative and apoptotic activity of different extracts of leaves and seed cones from european yew (*Taxus baccata* L.). Scientific Conference with International Participation “Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research”, Kragujevac, 2011, pp. 63. ISBN 978-86-7760-064-8.
24. Žižić J, Ćurčić M, **Đačić D**, Obradović A, Stanković M, Mitrović T, Kosanić M, Ranković B, Marković SD. Evaluation of redox status of HCT-116 cell line treated with various lichen and plant

- extracts. Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research", Kragujevac, 2011, pp. 66. ISBN 978-86-7760-064-8.
25. **Đačić D**, Žižić J, Ilić A, Ognjanović B, Štajn A, Marković S. The protective effects of selenium on hematological parameters in rats. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation "Current trends in physiological sciences", September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract book pp. 189. ISBN 987-86-904799-5-5
 26. Žižić J, Cvetanović A, Radulović A, **Đačić D**, Obradović A, Ognjanović B, Štajn A, Marković S. Effects of chronic treatment of cisplatin and selenium on antioxidative enzyme activities in red blood cells of rats. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation "Current trends in physiological sciences", September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract book pp. 199. ISBN 987-86-904799-5-5
 27. **Đačić D**, Đuričić D, Žižić J, Milošević M, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Marković SD. Effects of cisplatin, vitamin C and selenium co-treatment on hematological parameters in rats. X Congress of Romanian Society of Physiological Sciences "Physiology from experiment to medical practice". June 5-7, 2008, Cluj-Napoca, Romania. Physiology, 2008.18.2(58): 23
 28. Đuričić D, **Đačić D**, Obradović A, Đorđević N, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Marković SD. Effects of cisplatin, vitamin C and selenium co-treatment on redox status in plasma and red blood cells of rats. X Congress of Romanian Society of Physiological Sciences "Physiology from experiment to medical practice". June 5-7, 2008, Cluj-Napoca, Romania. Physiology, 2008.18.2(58): 25.

Г. Саопштења на научним конференцијама националног значаја (М60)

Саопштења на националним научним скуповима штампана у целини– кат. М63

29. Ćurčić MG, Stanković MS, **Đačić DS**, Topuzović MD, Marković SD. Antiproliferativna aktivnost metanolnog ekstrakta biljke *Teucrium scordium* L. na HCT-116 ćelijskoj liniji. XI savetovanje o biotehnologiji sa međunarodnim učešćem, 2011. Zbornik radova, 497-501.

Саопштења на националним научним скуповима штампана у изводу– кат. М64

30. **Šeklić D**, Jevtić V, Trifunović S, Živanović M, Marković S. Cytotoxic, proapoptotic, prooxidant and antimigratory effects of two newly synthesized Pt(IV) complexes and their respective ligand on colon cancer cell lines. Kongres „REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease”. Beograd, 2015. Knjiga sažetaka, str. 42. ISBN: 978-86-912893-3-1
31. **Šeklić DS**, Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Radenković J, Ćurčić MG, Živanović MN, Cvetković D, Marković SD. Citotoksični i prooksidacioni efekti ekstrakata lišajeva (*Pseudoevernia furfuracea* i *Platismatia glauca*) na ćelijskim linijama humanog kolon kancera (HCT-116 i SW-480). Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 53. ISBN: 978-86-912893-2-4.
32. **Šeklić D**, Stanković M, Topuzović M, Ćurčić M, Živanović M, Cvetković D, Marković S. Prooksidativni i antimigratorni efekti ekstrakata medicinski značajnih gljiva u tretmanu ćelijskih linija humanog kolon kancera. Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 54. ISBN: 978-86-912893-2-4.
33. Ćurčić MG, Stanković MS, Cvetković DM, **Šeklić DS**, Marković SD. Efekti ekstrakata biljke *Teucrium chamaedrys* L. na apoptotski signalni put i redoks status ćelija karcinoma kolona. Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 64. ISBN: 978-86-912893-2-4.
34. Živanović MN, Košarić JV, **Šeklić DS**, Cvetković D, Ćurčić MG, Sukdolac S, Marković SD. Citotoksični i antioksidativni-prooksidativni efekti derivata kumarina na ćelijskoj liniji humanog kolon kancera HCT-116. Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 68. ISBN: 978-86-912893-2-4.

35. Marković S, Žižić J, Obradović A, **Đačić D**, Ognjanović B, Štajn A, Petronijević M, Saičić Z, Spasić M. Retikulociti kao jednostavan model sistem za proučavanje redoks procesa u mitohondrijama. Upporedni pregled različitih tretmana koriscenih za izazivanje retikulocitoze kod pacova. Mitohondrije i slobodni radikali, Beograd, 2009. Knjiga sažetaka, str. 76. ISBN: 978-86-912893-0-0
36. **Đačić D**, Stanković M, Glodović V, Radić G, Trifunović S, Čurčić M, Cvetković D, Živanović M i Marković S. Sinergistička antiproliferativna aktivnost gljive *Phellinus linteus* i kompleksa platine(IV) [Pt(dp-(S,S)-eddp)] na ćelijsku liniju humanog kolon kancera (HCT-116). Kongres "Mitohondrije i slobodni radikali", Beograd, 2011. Knjiga sažetaka, str. 37. ISBN:978-86-912893-1-7
37. Čurčić MG, Stanković MS, Mrkalić EM, Matović ZD, **Đačić DS**, Cvetković DM, Živanović MN, Marković SD. Ispitivanje antiproliferativne i apoptotske aktivnosti metanolnih ekstrakata biljke *Ligustrum vulgare* L. na HCT-116 ćelijskoj liniji u zavisnosti od vremena izlaganja i u kotretmanu sa kompleksom paladijuma. Kongres "Mitohondrije i slobodni radikali", Beograd, 2011. Knjiga sažetaka, str. 72. ISBN:978-86-912893-1-7
38. Cvetković DM, Čurčić MG, **Đačić DS**, Stanković MS, Marković SD. Ispitivanje antiproliferativnih i antioksidacionih svojstava metanolnih ekstrakata dobijenih iz listova i plodova biljke *Ligustrum vulgare* L. na HCT-116 ćelijskoj liniji. Kongres "Mitohondrije i slobodni radikali", Beograd, 2011. Knjiga sažetaka, str. 48. ISBN:978-86-912893-1-7

4. Име ментора са образложењем

Веће за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу на седници одржаној 09.09.2015. године, донело је Одлуку број IV-01-485/11 којом се **др Снежана Марковић, доцент** у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија одређена за ментора ове докторске дисертације.

Доцент др Снежана Марковић се 24 године активно бави научно-истраживачким радом у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија и аутор/коаутор је преко 50 научних радова (SCI) од значаја за развој научне мисли у оквиру те области. Од тога, преко 30 публикација (SCI) су резултат испитивања биолошких ефеката и молекуларних механизма деловања активних супстанци (хемијски синтетисаних и изолованих из природних материјала) на имортализованим ћелијским линијама канцера, разумевања механизма малигнитета на ћелијском и молекуларном нивоу, као и испитивања молекуларних маркера метастатске инвазивности код пацијената са канцером дојке.

Доцент др Снежана Марковић је резултате свог научно-истраживачког рада публиковала у преко 230 библиографских јединица, укупан број хетероцитата је преко 660 (SCOPUS база) са χ индексом 15; руководилац је европског FP7 пројекта (CPCTAS, GA 206809; 2008-2011. г.) и националног интердисциплинарног пројекта (ИИИ41010; 2011-2018. г.); оснивач је и активни учесник развоја Лабораторије за ћелијску и молекуларну биологију Факултета. Наставно-педагошким радом на ПМФу се бави пуних 18 година, активно је учествовала у развијању области Молекуларне биологије и молекуларне физиологије, увођењу нових курсева и усклађивању студијских програма на нивоу Србије са болоњским и европским стандардима; учесник је и један од идејних носилаца Темпус пројекта (STERU, JEP-40053-2005). Ментор је три одбрањене докторске дисертације из области, две дисертације са процедуром за оцену и одбрану у току, једне дисертације са одобреном темом. Ментор је 20 магистарских, специјалистичких, мастер и дипломских радова.

5. Оцена о испуњености обима и квалитета докторске дисертације у односу на пријављену тему

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације Комисија је утврдила да планирани обим експерименталног рада, научни и оквирни садржај рада, предмет, циљ и хипотезе, као и представљени резултати научно-истраживачког рада и њихов значај са становишта актуелности у области Биологије, у потпуности одговарају пријављеној теми „Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колона у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци“, а добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

ПРЕДМЕТ И САДРЖАЈ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Рукопис докторске дисертације, коју кандидат Драгане С. Шеклић, обухвата сва поглавља предвиђена оквирним садржајем докторске дисертације. Дисертација, написана на 236 страна, обухвата следећа поглавља:

1. **Увод** (стр. 1-41) у коме су прегледом најновијих литературних података детаљно објашњени карцином дебелог црева (епидемиологија, етиологија, молекуларни механизми канцерогенезе, терапија); ћелијске линије као модел системи за испитивања карцинома дебелог црева; молекуларни механизми и сигнални путеви миграције, инвазије и метастаза; механизми редокс равнотеже; лечење канцера, хемиотерапеутици и биоактивне природне супстанце.
2. **Хипотезе и циљеви истраживања** (стр. 42-43).
3. **Методологија истраживања** (стр. 44-60) у оквиру које су јасно објашњени третмани (појединачни и комбиновани), имортализоване ћелијске линије колоректалног карцинома као модел системи, тест цитотоксичности и микроскопска метода за детекцију типа ћелијске смрти, методологија испитивања миграторног потенцијала ћелија, праћење локализације и протеинске експресије кључних маркера миграције/инвазије ћелија имунофлуоресцентном микроскопском методом, обрада резултата помоћу ImageJ програмског пакета, методологија одређивања концентracије параметара редокс статуса.
4. **Резултати истраживања** (стр. 61-160) су детаљно објашњени и представљени са 56 слика, 36 табела и 41 графиком.
5. **Дискусија** (стр. 161-183) обухвата детаљно сагледавање и објашњење добијених резултата у светлу литературних података у области истраживања дисертације, а специфично у односу на следеће теме: (а) механизми деловања испитиваних Pt(IV) комплекса, (б) механизми деловања биоактивних супстанци из природних извора, (в) механизми деловања комбинованих третмана.
6. **Закључци** (стр. 184-186) – општи, специфични и коначни.
7. **Литература** (стр. 187-208) обухвата 376. референци и 11 интернет извора.
8. **Прилози** (стр. 209-236) – резултати: (а) криве вијабилности третираних ћелија у појединачним и комбинованим третманима као и тип интеракције у комбинованим третманима, (б) ефекти третмана на тип ћелијске смрти у комбинованим третманима, (в) концентрације параметара редокс статуса, који због количине и обима података нису приказани у поглављу „Резултати“.

9. **Остало** – сва поглавља која прате целину дисертације (Резиме на српском и енглеском језику, Скраћенице, Попис шема, слика, табела и графикона, Биографија и библиографија кандидата) и документација у складу са одговарајућим Правилницима Факултета и Универзитета.

Хипотезе дисертације

- ❖ Колоректални карцином представља другу најчешћу локализацију малигнух тумора дигестивног тракта и на другом је месту по узроку смртности код људи, тако да су истраживања специфичних антиканцерогених биоактивних супстанци од суштинског значаја за терапију ове болести.
- ❖ Метастаза карцинома, као неповољан пут напретка тумора, генетски је регулисан процес и предмет истраживања бројних молекуларно-биолошких студија чији је циљ разумевање механизма миграције, инвазије и метастазе туморских ћелија, као и испитивање нових биоактивних супстанци са антимиграторним деловањем, што представља једну од стратегија у терапији карцинома.
- ❖ Реактивне врсте кисеоника и азота (ендогено синтетисане или генерисане биометаболизмом антиканцерогених супстанци након терапије) представљају основу регулације низа молекуларно-физиолошких функција у организму, али и патофизиолошких феномена, укључујући генезу и прогресију карцинома. Стога је неопходно боље познавање међузависности молекуларних механизма редокс статуса и сигналних путева који су укључени у миграцију ћелија карцинома колоне.
- ❖ Комплекси платине(IV) имају ефикасније антитуморско деловање у односу на циспалтину, мање су токсични по организам и ефикаснији у третману резистентних тумора.
- ❖ Тестирани екстракти природних производа (гљиве и лишаји) се користе у традиционалној медицини и њихови ефекти на миграцију ћелија колоректалног карцинома нису довољно испитани.
- ❖ Примена комбинованих третмана, природних биоактивних супстанца и стандардних хемиотерапеутика (цисплатина), као и новосинтетисаних комплекса платине(IV), кроз синергистичко антитуморско деловање (цитотоксични и антимиграторни ефекти), доприноси смањењу негативних ефекта хемиотерапеутика.

Циљ докторске дисертације је да се испита потенцијално антиканцерогено деловање (цитотоксичност и антимиграторни потенцијал) новосинтетисаних комплекса платине(IV) и биоактивних супстанци из природних извора (екстракти лековитих гљива и лишаја), са акцентом на молекуларне механизме и кључне протеине сигналних путева миграције, као и на параметре редокс статуса у ћелијама колоректалног карцинома.

Специфични циљеви и методологија Дисертације

- ❖ Тестирати антитуморске ефекте биоактивних супстанци, хемијски новосинтетисаних и екстрахованих из природних извора, на ћелијским линијама карцинома дебелог црева (HCT-116 и SW-480):
 - (a) Pt(IV) комплекси: [PtCl₄(dbu-S,S-eddp)] - **Pt(IV) комплекс 1**, [PtCl₄(dpe-S,S-eddp)] - **Pt(IV) комплекс 2**, одговарајући лиганди (**Лиганд 1** и **Лиганд 2**), као и Pt(II) комплекс – **цисплатина** (позитивна контрола);

- (б) екстракти гљива (*Phellinus linteus*, *Cordyceps sinensis*, *Lentinus edodes*, *Coprinus comatus*, *Ganoderma lucidum*) и лишаја (*Platismatia glauca*, *Pseudoevernia furfuraceae*);
- (в) **котретман** хемијским платинским комплексима са екстрактом *Phellinus linteus*, са акцентом на тип инетреакције компоненти у котретману.
- ❖ Одредити цитотоксичност третмана МТТ тестом и тип ћелијске смрти акридин оранж/етиридијум бромид микроскопском методом, на ћелијским линијама канцера, као и ћелијској линији здравих фибробласта (MRC-5).
 - ❖ Испитати промене миграторног потенцијала НСТ-116 и SW-480 ћелија, Transwell миграторним тестом.
 - ❖ Испитати промене молекуларних механизма миграције ћелија карцинома, дефинисањем локализације и квантификацијом кључних протеина сигналних путева миграције и међућелијске комуникације, помоћу имунофлуоресцентне микроскопске методе:
 - Е-кадхерин и цитоплазматски β -катенин, као маркери међућелијских веза
 - Frizzled-7-рецептор и нуклеарни β -катенин, као маркери Wnt сигналног пута
 - Н-кадхерин и виментин, као компоненте цитоскелета миграторних ћелија.
 - ❖ Одредити концентрацију металопротеиназе 9, ензима укљученог у деградацију екстраћелијског матрикса, колориметријском методом (ELISA).
 - ❖ Одредити промене параметара редокс статуса:
 - спектрофотометријско одређивање концентрације реактивних врста кисеоника (супероксид анијон радикал, $O_2^{\cdot-}$) и азота (нитрити, NO_2^- , као показатељи концентрације азот монооксида, NO), и антиоксидационог статуса (редуковани глутатион, GSH).

Резултати истраживања

- ❖ Хемијска једињења, у првом реду Pt(IV) комплекс 2, делују цитотоксично и проапоптотски на ћелијским линијама колоректалног карцинома (НСТ-116 и SW-480). Аптоза као доминантан тип смрти у третману Pt(IV) комплексима, резултат је дисбаланса редокс статуса.
- ❖ Хемијска једињења, у првом реду Лиганд 1, показују антимиграторне ефекте, који су последица повећане експресије Е-кадхерина и релоцирања у међућелијске везе, стварања међућелијских контаката, као и редукције промиграторних маркера (нуклеарни β -катенин, Н-кадхерин, виментин и MMP-9) у ћелијским линијама колоректалног карцинома.
- ❖ Екстракти гљива, са акцентом на врсту *P. linteus*, показују цитотоксичне и проапоптотске, ћелијски селективне ефекте. Екстракти гљива, *L. edodes* на НСТ-116 ћелијама, односно *P. linteus* и *C. sinensis* на SW-480 ћелијама, делују антимиграторно посредством повећања експресије Е-кадхерина и смањења нуклеарног β -катенина, Н-кадхерина, виментина и MMP-9.
- ❖ Екстаркти лишаја, са акцентом на врсту *P. furfuracea* показују цитотоксичне, проапоптотске и прооксидационе ефекте на ћелијским линијама колоректалног карцинома, што је резултат деловања специфичних хемијских једињења у екстракту. Метанолни екстракт *P. furfuracea* испољава антимиграторне ефекте, који су резултат повећања експресије Е-кадхерина и смањења промиграторних протеина. Екстракт *P. glauca* са антиоксидационим деловањем, испољава промиграторни ефекат на SW-480 ћелијама, смањујући експресију Е-кадхерина и цитоплазматског β -катенина и повећавајући нуклеарни β -катенин, што указује на нуклеарну прераспodelу β -катенина, појачану активацију Wnt/ β -катенин сигналног пута и активацију репересора експресије Е-кадхерина.

- ❖ Котретмани *P. linteus* са хемијским једињењима показују значајнији цитотоксични и проапоптотски ефекат, у односу на појединачне третмане. Најбољу цитотоксичност показује комбиновани третман *P. linteus* + Pt(IV) комплекс 2, што указује на синергистичко деловање ових биоактивних супстанци.
- ❖ Котретмани показују ефикасније антимигранторно деловање у односу на појединачне третмане, а најбољи антимигранторни потенцијал је у КТ за *P. linteus* + Лиганд 1, уз значајно повећање експресије Е-кадхерина и смањење нуклеарог β -катенина, Н-кадхерина, виментина и MMP-9.
- ❖ Испитивани третмани хемијским супстанцама и екстрактима гљива и лишаја испољавају ћелијски специфичне биолошке ефекте на НСТ-116 и SW-480 ћелијама.

Закључци

- ❖ НСТ-116 ћелије су осетљивије на третмане екстрактима лишаја и комбиноване третмане, у смислу цитотоксичних, проапоптотских, антимигранторних и прооксидационих ефеката третмана.
- ❖ SW-480 ћелије су генерално осетљивије на појединачне третмане хемијским једињењима и екстрактима гљива, у смислу цитотоксичних и проапоптотских ефеката.
- ❖ Третмани хемијским једињењима показују акутне цитотоксичне ефекте на MRC-5 здравим ћелијама, док се након продуженог третмана ћелије опорављају. Екстракти из биолошких извора и комбиновани третмани не показују значајне цитотоксичне ефекте на овој ћелијској линији, што потврђује антиканцерогено деловање испитиваних третмана.
- ❖ На основу протеинских маркера миграције у овим истраживањима, НСТ-116 ћелијска линија показује добру покретљивост и инвазивни потенцијал - нижа протеинска експресија антимигранторних маркера (Е-кадхерин, цитоплазматски β -катенин и Frizzled 7 рецептор), у односу на промигранторне маркере (нуклеарни β -катенин, Н-кадхерин, виментин, MMP-9). SW-480 ћелијска линија је слабије покретљива у односу на НСТ-116 ћелије, што је последица више експресије антимигранторних и ниже експресије промигранторних протеинских маркера.
- ❖ Сви испитивани третмани показују интезивније антимигранторне ефекте на НСТ-116 ћелијама, што је последица осетљивости на промене редокс статуса, у првом реду нивоа $O_2^{\cdot-}$; који у основи има антимигранторни ефекат.
- ❖ Антимигранторна својства испитиваних третмана мање зависе од типа третмана (хемијска једињења, природни екстракти), већ зависе од типа ћелијске линије.
- ❖ Сви третмани са антимигранторним потенцијалом доводе до повећања антимигранторних епителних протеин маркера (Е-кадхерина) и редукције експресије нуклеарног β -катенина и мезенхимских маркера (Н-кадхерина, виментина и MMP-9) на обе ћелијске линије.
- ❖ Нуклеарни β -катенин, у испитиваним третманима, стоји у основи регулације експресије промигранторних / антимигранторних маркера преко регулације Wnt/ β -катенин и осталих сигналних путева укључених у регулацију ћелијског кретања.
- ❖ Промене параметара редокс статуса, у смислу повећања концентрације $O_2^{\cdot-}$ у третманима екстрактима из природних извора, могу се сматрати одговорним за антимигранторни ефекат испитиваних третмана. Са друге стране, значајно нарушавање редокс статуса и индукција оксидационог стреса, могу се повезати са цитотоксичним ефектима испитиваних третмана.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати представљени у оквиру ове докторске дисертације указују на то да новосинтетисани Pt(IV) комплекси имају побољшана својства у виду цитотоксичних, проапоптотских и антимиграторних/антивазивних ефеката у односу на широко коришћени лек цисплатину па се у том смислу могу користити у креирању нових антиканцерогених лекова са посебним акцентом на антимиграторне ефекте који би омогућили локализацију малигне болести што је и императив у лечењу карцинома.

Са друге стране, биоактивне супстанце екстракта из природних извора (лековитих гљива и лишаја) могу се користити као суплементи стандардној онколошкој терапији, без штетних ефеката на здраво ткиво. Од посебног су значаја резултати који показују да извори биоактивних супстанци коришћени у традиционалној медицини са подручја на коме примарно расту (испитиване врсте лишаја) показују значајно боље биолошке ефекте у односу на комерцијално добијене врсте (испитиване врсте гљива), па у том смислу посебну пажњу треба обратити на квалитет и примену контролисаних доза одређених суплемената исхрани. Овакав приступ лечењу инвазивних карцинома дебелог црева могао би допринети бољим антиканцерогеним ефекатима. На основу добијених резултата, посебан акценат је стављен на ћелијски специфичне одговоре у третманима природним биоактивним супстанцама, па је с тим у вези примена контролисаних доза, одређених суплемената исхрани од суштинског значаја за постизање бољих ефеката хемиотерапеутика на миграторне и инвазивне форме колоректалног карцинома. Комбиновани третмани Pt(IV) комплекса са природним биоактивним супстанцама дају обећавајуће резултате на ћелијама колоректалног карцинома, што указује да би комбинована терапија могла имати примену у лечењу ове болести.

7. Начин презентовања резултата докторске дисертације научној јавности

Резултати докторске дисертације су презентовани јавности као публикације у научним часописима и као презентације на конференцијама међународног значаја. До сада су из докторске дисертације кандидата публикована 2 рада у међународним научним часописима категорије M23 (Šeklić и сар., 2016; део резултата биолошке активности у Stojković и сар., 2014), један рад је на рецензији у часопису категорије M23, и 5 саопштења на конференцијама међународног и националног значаја.

Радови у научним часописима међународног значаја – кат. M23

Šeklić D, Stanković M, Milutinović M, Topuzović M, Štajn A, Marković S. Cytotoxic, antimigratory and pro/antioxidative activities of extracts from medicinal mushrooms on colon cancer cell lines. *Archives of Biological Science* 2016, 68(1): 93-105. ISSN: 0354-4664. IF₂₀₁₆ 0.352

Stojković DLj, Jevtić VV, Radić GP, Đačić DS, Čurčić MG, Marković SD, Đinović VM, Petrović VP, Trifunović SR. Stereospecific ligands and their complexes. Part XII. Synthesis, characterization and in vitro antiproliferative activity of platinum(IV) complexes with some O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-propanoic acid against colon cancer (HCT-116) and breast cancer (MDA-MB-231) cell lines. *Journal of Molecular Structure* 2014, 1062: 21-28. ISSN: 0022-2860. IF₂₀₁₄: 1.602

Рад на рецензији: Šeklić DS, Obradović AD, Stanković MS, Živanović MN, Mitrović TLj, Stamenković SM, Marković SD. Proapoptotic and antimigratory effects of *Pseudoevernia furfuracea* and *Platismatia glauca* on colon cancer cell lines. *Under review in Food Technology and Biotechnology*

Саопштења на међународним научним скуповима штампана у изводу– кат. М34

Đačić D, Glođović V, Radić G, Trifunović S, Marković S. The antiproliferative effects of cisplatin and butyl and pentil esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-propanoic and corresponding platinum(IV) complexes on human colon and breast cancer cell lines. Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research", Kragujevac 2011, pp. 12. ISBN: 978-86-7760-064-8.

Саопштења на националним научним скуповима штампана у изводу– кат. М64

Šeklić D, Jevtić V, Trifunović S, Živanović M, Marković S. Cytotoxic, proapoptotic, prooxidant and antimigratory effects of two newly synthesized Pt(IV) complexes and their respective ligand on colon cancer cell lines. Kongres „REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease". Beograd, 2015. Knjiga sažetaka, str. 42. ISBN: 978-86-912893-3-1

Šeklić DS, Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Radenković J, Ćurčić MG, Živanović MN, Cvetković D, Marković SD. Citotoksični i prooksidacioni efekti ekstrakata lišajeva (*Pseudoevernia furfuracea* i *Platismatia glauca*) na ćelijskim linijama humanog kolon kancera (HCT-116 i SW-480). Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 53. ISBN: 978-86-912893-2-4.

Šeklić D, Stanković M, Topuzović M, Ćurčić M, Živanović M, Cvetković D, Marković S. Prooksidativni i antimigratorni efekti ekstrakata medicinski značajnih gljiva u tretmanu ćelijskih linija humanog kolon kancera. Kongres "Život sa slobodnim radikalima", Niš, 2013. Knjiga sažetaka, str. 54. ISBN: 978-86-912893-2-4.

Đačić D, Stanković M, Glođović V, Radić G, Trifunović S, Ćurčić M, Cvetković D, Živanović M i Marković S. Sinergistička antiproliferativna aktivnost gljive *Phellinus linteus* i kompleksa platine(IV) [Pt(dp-(S,S)-eddp)] na ćelijsku liniju humanog kolon kancera (HCT-116). Kongres "Mitohondrije i slobodni radikali", Beograd, 2011. Knjiga sažetaka, str. 37. ISBN:978-86-912893-1-7

Осим наведених публикација, у оквиру библиографије кандидата (поглавље 3.), 5 радова из категорије М20 (нумерација у библиографији кандидата, референце 2, 9, 10, 13, 14) и 3 саопштења (18, 19, 27) директно су везане за област испитивања дисертације - претклиничка тестирања биоактивних супстанци (хемијски комплекси и екстракти гљива и лишaja) на здравим и ћелијским линијама колоректалног карцинома.

Резултати ће бити презентовани на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог Извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Драгане С. Шеклић, дипломираног биолога, под насловом „Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колоне у антигуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци“, проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада и да је заснована на савременим научним сазнањима са фундаменталним теоријским значајем у науци и широким потенцијалом у клиничкој пракси.

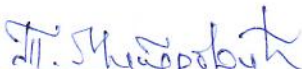


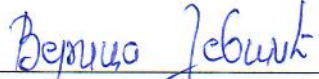

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Драгане С. Шеклић** публиковани су у укупно 38 библиографских јединица. **Део резултата истраживања докторске дисертације публикован је у виду 2 рада у међународним научним часописима (M23) и 5 саопштења на конференцијама међународног и националног значаја.**

Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада.

На основу наведених чињеница предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију кандидата **Драгане С. Шеклић**, под називом „Молекуларни механизми миграције ћелија карцинома колона у антитуморском деловању новосинтетисаних платина(IV) комплекса и природних биоактивних супстанци“, и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу, 21.05.2018. године

Комисија

- 
-
- 1 **Др Татјана Митровић, редовни професор**, председник Комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу
ужа научна област: Биотехнологија;
- 
-
- 2 **Др Наташа Ђорђевић, ванредни професор**
Државни Универзитет у Новом Пазару
ужа научна област: Биологија;
- 
-
- 3 **Др Милош Матић, доцент**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
- 
-
- 4 **Др Верица Јевкић, доцент**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: Неорганска хемија;
- 
-
- 5 **Др Милена Милутиновић, научни сарадник**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
научна област: Биологија.