

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Формација:	23.09.2020
Оргјед:	Број:
05	7790/1

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-473/30, од 15.07.2020. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

"**Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине**" кандидата *др Ане Поповић* у следећем саставу:

1. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Проф. др Гордана Радић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војно-медицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Ане Поповић 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 Ане Поповић под називом "**Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине**", урађена под менторством проф. др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, представља оригиналну студију која се бави структурном и биохемијском анализом и испитивањем потенцијалног антитуморског ефекта новосинтетисаних комплекса цинка са

дериватима тиосалицилне киселине:  $[Zn(S\text{-alil-thiosal})_2]$  -  $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$  (K6) и  $[Zn(S\text{-izobuten-thiosal})_2]$ -  $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$  (K7).

Након глобалног успеха примене „дисплатине” (cis-диамминдихлороплатине(II)) код људи кренуло се у потрагу за новим комплексним једињењима са израженом антитуморсиом активношћу. Истраживања у овој области дају акценат на откриће потенцијално медицински применљивих биолошки активних комплекса битних јона, међу којима је сврстан и јон цинка. Значај испитивања биолошке активности комплекса цинка огледа се у томе да је интересовање истраживача на ту тему константно расте. Експериментише се са комплексима цинка, јер је он "ендогени" метал, па би можда могао да буде селективнији, тј. мање токсичан по здраве ћелије, а за разлику од гвожђа и бакра, цинк не учествује у редокс реакцијама, што је "недостатак" ових метала јер могу да фацитирају оксидациони стрес, неутрализацију антиоксиданаса и сл. Поред тога, цинк учествује и у регулацији генске експресије, иако прецизан механизам није познат.

## 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 "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: (" $[Zn(S\text{-alil-thiosal})_2]$  -  $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$ ", " $[Zn(S\text{-izobuten-thiosal})_2]$ - $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$ ", "*DNA binding*", "*antitumor activities*") нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Ане Поповић под називом "**Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине**", представља резултат оригиналног научног рада.

## 2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

### А. Лични подаци

Кандидат др Ана Поповић је рођена 02.09.1979. године у Подгорици. Завршила је основну школу и Гимназију са одличним успехом у Подгорици, Црна Гора. Дипломирала је на Медицинском факултету у Приштини дана 22.12.2008. године, чиме је стекла стручно звање доктор медицине. Специјалистички испит из Дерматовенерологије положила је 25.01.2017. на Медицинском факултету у Београду и стекла звање специјалисте дерматовенерологије.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Онкологија, уписала је школске 2010/2011. године. У току студија положила је све испите предвиђене планом и програмом. Тренутно на трећој години Академских докторских студија, смер онкологија.

Прве две године радног искуства провела је радећи у Дому здравља, Подгорица као изабрани доктор. Годину дана и шест месеци је провела у Институту за Јавно здравље у Подгорици, потом је 6 месеци радила као клинички лекар на Инфективном одељењу Опште болнице Никшић, потом је као специјализант годину дана провела на Клиници за Дерматовенерологију у Подгорици КЦЦГ а потом наредне три године на Клиници за Дерматовенерологију у Београду, КЦС. По положеном специјалистичком испиту свакодневно ординира у Дерматовенеролошкој амбуланти у Општој Болници Никшић.

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

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Popović A**, Nikolić M, Mijajlović M, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Canović P, Milovanović M, Radisavljević S, Međedović M, Petrović B, Jovanović I. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit Met Chem.* 2019; 44:219–228. **M23**
2. Jovanovic M, Gajovic N, Lukic M, **Popovic A**, Jovanovic IP. Synergism of PDL/PD1 and IL33/ST2 axis in tumor immunology. *Ser J Exp Clin Res* 2019; 20(3):223-228. **M51**
3. **Popovic A**, Pechanova O, Rehakova R, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, Jeremic J, Vranic A, Jakovljevic V. Effects of provinols on cardiodynamics and coronary flow in isolated rat hearts. *Ser J Exp Clin Res.* 2016; 17(2):99-105. **M51**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања остали су у највећој мери идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација др Ане Поповић написана је на 86 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио досадашња сазнања о биологији цинка и тиосалицилне киселине. Посебна пажња посвећена је досадашњим сазнањима о координовању цинка у комплексним једињењима и координованим једињењима тиосалицилне киселине.

Јасно је изложен главни циљ, а то је структурна и биохемијска анализа и утврђивање антитуморског ефекта новосинтетисаних комплекса цинка са дериватима тиосалицилне киселине:  $[Zn(S\text{-}alil\text{-}thiosal)_2]$  -  $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$  (K6) и  $[Zn(S\text{-}izobuten\text{-}thiosal)_2]$  -  $C_{22}H_{22}O_4S_2Zn$  (K7).

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, сликама и графиконима. По први пут урађена је микроанализа, IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопија и описана бидентатни начин координовања лиганата за јон цинка(II). У даљем истраживању, цитотоксична активност комплекса поређена је са оксалиплатином и цисплатином и анализирана је на две различите туморске ћелијске линије: мишији карцином дебелог црева (CT26) и мишији меланом (B16F1), док су не-туморске мишије мезенхимске матичне ћелије (mmMSCs) коришћене као контрола. Оба комплекса показала су умерену активност против ћелија мишијег рака дебелог црева и меланома. Смањење вијабилности ћелија меланома је изазвано задржавањем ћелије у G2 фази ћелијског циклуса и апоптозом. Цинк (II) комплекс са S-алкенил тиосалицилном киселином, иако има значајно слабији цитотоксични ефекат на туморске ћелије него оксалиплатина и цисплатина, делује селективније на туморске ћелије од познатих лекова.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о новосинтетисаним комплексима цинка са дериватима тиосалицилне киселине:  $[\text{Zn}(\text{S-alil-thiosal})_2]$  -  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$  (K6) и  $[\text{Zn}(\text{S-izobuten-thiosal})_2]$  -  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$  (K7), као и потенцијалних механизма на којима се завнива антитуморицидна ефикасност испитиваних једињења. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирана је 181 библиографска јединица из стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом **"Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине"**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Структура синтетисаних бидентатних лиганата претпостављена је на основу резултата инфрацрвене (IR) и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), док је структура одговарајућих комплекса претпостављена на основу резултата инфрацрвене (IR) спектроскопије, магнетних мерења и моларне проводљивости. Резултати су потврдили координовање цинк(II)-јона за доносне атоме у молекулу тиосалицилне киселине;
2. Оба испитивана комплекса цинка(II) се везују за CT-DNA, а C2 показује веће вредности  $K_b$  што указује на високоафинитетно везивање комплекса са CT-DNA;

3. Квантитативне студије измене са EB су показале да се оба комплекса цинка могу везати за одређена места у оквиру DNA молекула;
4. Ова новосинтетисана комплекса цинка(II) су показала умерену цитотоксичку активност према мишићим ћелијама карцинома дебелог црева и меланома.
5. Комплекс C1 има значајно слабији цитотоксични ефекат према туморским ћелијама у поређењу са цисплатином и оксалиплатином, али делује много селективније на туморске ћелије од поменутих цитостатика. Оксалиплатина и цисплатина снажно делују на мезенхималне матичне ћелије, док комплекси C1 и C2 не испољавају снажан цитотоксички ефекат према њима;
6. Смањена вијабилност ћелија меланома након третмана комплексима цинка узрокована је индукцијом апоптозе и заустављањем ћелијског циклуса у G2 фази.

## **2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању механизма антитуморске активности испитиваних једињења. Резултати по први пут показују да оба испитивана цинк (II) комплекса са S-алкенил тиосалицилном киселином показују умерену цитотоксичну активности против ћелија карцинома дебелог црева и меланома. Смањење вијабилности туморских ћелија последица је индукције апоптозе и заустављања ћелијског циклуса у G2 фази. Иако комплекси цинка имају слабији антитуморски ефекат од оксалиплатине и цисплатине, делују селективније на туморске ћелије од познатих лекова.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати овог истраживања су објављени у међународном часопису категорије M23 (Popović A, Nikolić M, Mijajlović M, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Canović P, Milovanović M, Radisavljević S, Međedović M, Petrović B, Jovanović I. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit Met Chem* 2019; 44:219–228.)

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Ане Поповић под називом "**Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине**", 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 Ане Поповић, урађена под менторством проф. др Ивана Јовановића, представља оригинални научни рад и има научни значај у карактеризацији комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине, као и расветљавању његовог потенцијалог механизма остваривања антитуморске активности.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом "**Карактеризација и испитивање антитуморске активности комплекса цинка (II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине**" кандидата др Ане Поповић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

  
\_\_\_\_\_

2. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан

  
\_\_\_\_\_

3. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војно-медицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан

  
\_\_\_\_\_

У Крагујевцу, 20.07.2020. године