

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

кандидата **Димитра Јакимова**

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none">Датум и орган који је именовео комисију 12.05.2016. године (12. седница), Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом СадуСастав комисије са знаком 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:<ol style="list-style-type: none">др Светлана Тривић, редовни професор у пензији, ужа научна област: биохемија, датум избора: 10.04.2002. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, председникдр Сузана Јовановић-Шанта, ванредни професор, ужа научна област: биохемија, датум избора: 03.12.2015. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, ментордр Марија Сакач, редовни професор, ужа научна област: органска хемија, датум избора: 08.11.2007. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, чландр Весна Којић, научни сарадник, ужа научна област: биохемија, датум избора: 28.05.2014. године, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, чландр Славица Кнежевић-Ушај, редовни професор, ужа научна област: патологија, датум избора: 16.06.2016. године, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, члан
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none">Име, име једног родитеља, презиме: Димитар, Славчо, ЈакимовДатум рођења, општина, држава: 24.02.1969. године, Скопје, Република МакедонијаНазив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду, смер: дипломирани биолог, стечени стручни назив: Дипломирани биолог.Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: Година уписа – 2010. година, студијски програм - докторске студије биохемије.Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Утицај модификованих стероидних једињења на ћелијски циклус, индукцију апоптозе и настанак генетских оштећења у хуманим туморским ћелијама“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација Димитра Јакимова је написана на 194 стране од којих је 146 у штампаној верзији, а 48 страна у Додатном материјалу приложеном на ЦД-у. Дисертација садржи: 63 слике (5 у додатном материјалу на ЦД-у), 11 табела (7 у додатном материјалу на ЦД-у), 228 литературних навода, 243 графикана у додатном материјалу на ЦД-у, 32 хистограма на ЦД-у 32 „дот-плот“ дијаграма на ЦД-у, и 16 мозаика од по шест микрофотографија на ЦД-у. Текст је подељен у седам поглавља: УВОД, ОПШТИ ДЕО, НАШИ РАДОВИ, ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО, ЗАКЉУЧАК, ПРИЛОГ (Додатни материјал на ЦД-у) и ЛИТЕРАТУРА.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

На почетку докторске дисертације наведен је **САДРЖАЈ** (4 стране), који даје преглед основних целина дисертације (поглавља и потпоглавља), ради олакшавања претраге дисертације и омогућавања јасног прегледања свих делова тезе.

У **УВОДУ** дисертације (4 стране) укратко је описана проблематика везана за малигне болести човека, значај испитивања молекуларних путева апоптозе као процеса програмиране ћелијске смрти и потенцијал стероидних једињења као анти туморских лекова. У овом делу су такође дефинисани и циљеви истраживања, који обухватају испитивање биолошког ефекта 14 одабраних једињења (девет 17-супституисаних и пет 16,17-секоднитрилних стероидних деривата) на ћелијске линије хуманих малигнух тумора, како би се детектовало која од њих могу бити потенцијални лекови за лечење канцера. Циљеви планираних истраживања обухватају испитивање антипролиферативног ефекта модификованих стероида на ћелијске линије малигнух тумора, промене ћелијског циклуса, способност једињења да индукују апоптозу малигнух ћелија, као и генотоксиколошку студију тих једињења на лимфоцитима здравих донора или ћелијама леукемије.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** дисертације (39 страна) дат је преглед података из литературе о истраживањима из области биолошке активности природних и модификованих стероида, са акцентом на хетероцикличне стероиде са азотом и стероидне нитриле, а нарочито њиховог антипролиферативног, проапоптотског и генотоксичног ефекта. Описане су такође и експерименталне методе које се најчешће користе за евалуацију биолошке и фармаколошке активности, као што су, нпр., МТТ тест за испитивање цитотоксичности, испитивање индукције апоптозе, студије генотоксичности. Дат је и кратак преглед могућности за испитивање вишеструког биолошког ефекта стероида савременим молекуларним методама.

Комисија констатује да је приказани литературни преглед свеобухватан и јасно презентован.

У поглављу **НАШИ РАДОВИ** (48 страна) детаљно су приказани и продискутовани резултати добијени у експериментима којима су испитивани биолошки и биохемијски аспекти анти туморског деловања стероидних деривата. Антипролиферативна активност ових једињења испитана је *in vitro* на шест ћелијских линија хуманих солидних карцинома, једној леукемијској и једној ћелијској линији здравог ткива. Ефекти испитиваних стероидних деривата су упоређени са ефектима референтних једињења Форместана и Доксорубицина на истим туморским ћелијама. Испитивано је и синергистичко деловање појединих испитиваних једињења. Пошто су модификовани стероиди изазвали значајно смањење популације ћелија хормонски независне ћелијске линије аденокарцинома дојке MDA-MB-231, у следећој фази истраживања је на тим ћелијама испитан утицај једињења на ћелијски циклус и способност изазивања апоптозе применом неколико различитих метода. Након тога, корелирани су биолошки ефекти модификованих стероидаса њиховим структурама, у циљу успостављања односа између структурних варијација и активности једињења. На крају, као суплемент испитивању цитотоксичности, у оквиру ове докторске дисертације урађена је и студија генотоксичности испитиваних стероидних деривата ради

евалуације њихове укупне токсичности.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** (19 страна) детаљно су описани сви експериментални поступци за одржавање и третирање ћелијских линија и испитивање ефеката стероидних једињења.. Описане су и инструменталне методе примењене у анализи биолошких ефеката испитиваних једињења:

- испитивање цитотоксичности/антипролиферативног ефекта *in vitro* колориметријским МТТ тестом,
- испитивање модулације ћелијског циклуса и индукције апоптозе и некрозе проточном цитометријом,
- праћење експресије протеина апоптотског сигналног пута „*Western blot*“ методом,
- скрининг апоптотске морфологије ћелија светлосном микроскопијом,

као и генотоксиколошка студија испитиваних стероидних деривата, која је обухватила:

- анализу појављивања хромозомских аберација,
- тест микронуклеуса,
- тест измене сестринских хроматида и
- тест комете.

Описана је и метода испитивања корелације биолошких ефеката и структуре испитиваних стероидних деривата (*SAR – Structure-Activity Relationship*).

У **ЗАКЉУЧКУ** (5 страна) су сумирани и истакнути најзначајнији резултати дисертације приказани у поглављу „Наши радови“, на сажет, прецизан и јасан начин, а изведени закључци су специфични за одређена једињења, а некада уопштени, у зависности од остварених резултата истраживања. Закључци су такође презентовани и на енглеском језику у потпоглављу: „*SUMMARY*“ (6 страна).

У **ПРИЛОГУ** (48 страна) су наведене додатне информације о коришћеним ћелијским линијама, резултати тестова цитотоксичности, модулације ћелијског циклуса и индукције апоптозе проточном цитометријом и морфолошким скринингом, као и четири теста из генотоксиколошке студије, у виду графикона, табела и фотографија који нису приказани у Поглављу 3. – „Наши радови“, а приложени су на ЦД-у.

ЛИТЕРАТУРА (8 страна) цитирана у овој докторској тези садржи 228 библиографске јединице и указује на значај и актуелност истраживања обухваћених овом тезом. Све референце су наведене прецизно и прегледно, по редоследу навођења у дисертацији.

ПРИЛОГ се налази на крају дисертације као ДОДАТНИ МАТЕРИЈАЛ у електронској форми на ЦД-у и не постоји у штампаној верзији 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

Рад у врхунском међународном часопису (M21):

1. Dimitar S. Jakimov, Vesna V. Kojić, Lidija D. Aleksić, Gordana M. Bogdanović, Jovana J. Ajduković, Evgenija A. Djurendić, Katarina M. Penov Gaši, Marija N. Sakač, Suzana S. Jovanović-Šanta: „Androstane derivatives induce apoptotic death in MDA-MB-231 breast cancer cells“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, Vol. 23, No. 22, 7189–7198. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.015>. 0968-0896 / 2015 Elsevier Ltd., 15-11-2015. [IF 2.79] (M21)
2. Andrea R. Nikolić, Edward T. Petri, Olivera R. Klisurić, Andjelka S. Ćelić, Dimitar S. Jakimov, Evgenija A. Djurendić, Katarina M. Penov Gaši, Marija N. Sakač: “Synthesis and anticancer cell potential of steroidal 16,17-seco-16,17a-dinitriles: Identification of a selective inhibitor of hormone-

independent breast cancer cells“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, Vol. 23, No. 4, 703-711. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.069> (4), 0968-0896 / 2015 Elsevier Ltd., 15-02-2015. [IF 2.79] (M21)

Осим радова објављених у високо котираним међународним научним часописима, кандидат је презентовао већи број саопштења на међународним и скуповима у нашој земљи.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У докторској дисертацији су описана испитивања биолошког ефекта 14 одабраних стероидних једињења, девет 17 α -пиколинских и 17(Е)-пиколинилиденских (једињења **1 – 9**) и пет Д-секо динитрилних стероида (једињења **10 – 14**). Испитана је *in vitro* анти туморска, односно антипролиферативна активност ових једињења на шест ћелијских линија хуманих солидних тумора (*MCF-7*, *MDA-MB-231*, *PC-3*, *HeLa*, *HT-29* и *A549*), једној леукемијској (*K562*) и једној здравој хуманој ћелијској линији (*MRC-5*). Њихова активност је упоређена са активношћу референтних једињења Форместана и Доксорубицина. Проточном цитометријом анализирана је дистрибуција фаза ћелијског циклуса ових ћелија након третмана испитиваним једињењима, а индукција апоптозе испитивана је проточном цитометријом, визуелном опсервацијом морфолошких промена помоћу светлосног микроскопа и анализом експресије протеина апоптотског сигналног пута. Утицај новосинтетизованих једињења поређен је са контролним узорком нетретираних туморских ћелија. Корелирани су биолошки ефекти са структуром испитиваних стероидних деривата. Студија генотоксичности ових једињења, која је укључила 4 теста, је урађена ради употпуњавања сазнања о ефектима ових потенцијалних лекова на биолошке системе.

На основу добијених резултата закључено је следеће:

- Испитивана стероидна једињења су показала антипролиферативни ефекат према већини ћелијских линија хуманих солидних тумора, али у различитој мери зависно од врсте ћелија. Сви пиколински и пиколинилиденски деривати (једињења **1 – 9**) су били активни према *MDA-MB-231*, *PC-3* и *HeLa* ћелијама, а нека од њих и према *HT-29*, *A549* и *K562* ћелијским линијама. Једињења **4**, **5** и **6** су показала антипролиферативну активност и према *MCF-7* (*ER+*) ћелијама. Сви Д-секо динитрилни стероидни деривати (једињења **10 – 14**) су показали јаку антипролиферативну активност према *PC-3* и *HeLa* ћелијским линијама, а већина њих и према *MDA-MB-231* (*ER-*) и *MCF-7* (*ER+*) ћелијама аденокарцинома дојке. Од динитрилних стероида највећи антипролиферативни ефекат су показала једињења **11** и **13** чија је вредност IC_{50} након 48 h била мања од 20 μ M на четири туморске ћелијске линије (*MCF-7*, *MDA-MB-231*, *PC-3* и *HeLa*). Дериват **14** је за исто време дејства имао $IC_{50} < 10 \mu$ M на три ћелијске линије (*MDA-MB-231*, *PC-3* и *HeLa*). За разлику од пиколинских и пиколинилиденских једињења, ниједан динитрилни дериват није показао значајнију антипролиферативну активност према ћелијским линијама *HT-29*, *A549* и *K562*.
- Пролиферацију ћелијске линије метастатског, хормонски независног тумора дојке *MDA-MB-231*, снажно су инхибирали сви испитивани стероидни деривати. Сви 17 α -пиколински и 17(Е)-пиколинилиденски андростански деривати су селективно смањили пролиферацију *MDA-MB-231* (*ER-*) ћелија карцинома дојке након 48 и 72 сата третмана. Д-секо динитрили су такође били активни, нарочито након 72 h.
- Ниједно од тестираних стероидних једињења (**1 – 14**) није било токсично према здравим *MRC-5* ћелијама. За разлику од Доксорубицина, цитостатика који се користи у терапији малигнитета.
- Комбинације најактивнијих деривата испитиваних стероидних једињења не делују синергистички при концентрацијама мањим од 100 μ M.
- Пиколински и пиколинилиденски деривати су утицали на дистрибуцију фаза ћелијског циклуса *MDA-MB-231* ћелија, померајући ћелијску популацију према *subG1* или *G2/M* фази, смањујући *G0/G1* и *S* фазу. Промене су зависиле од једињења и времена излагања. Стероидни секо-динитрили су такође утицали на дистрибуцију фаза ћелијског циклуса *MDA-MB-231* ћелија, а промене су зависиле од времена третмана. Деривати **11**, **12** и **14** су након 48 h

смањили број ћелија у *subG1* фази ћелијског циклуса, а након 72 h сви динитрили су изазвали пораст ове апоптотске фракције, као и *S* фазе, уз смањење популације у *G0/G1* и *G2/M* фазама. Највећи пораст броја ћелија у *subG1* фази индуковала су једињења **13** и **14**.

- Сви испитивани модификовани стероиди су индуковали апоптозу, а већина и некрозу у *MDA-MB-231* ћелијама, у мањој или већој мери, што је закључено на основу резултата добијених проточном цитометријом, посматрањем морфолошких промена специфичних за апоптозу светлосним микроскопом и квантификавањем експресије протеина апоптотских путева.
- Тест са Анексином *V* је показао да испитивана једињења делују на различите начине. Апоптотски и некротични одговор на дејство деривата зависио је и од дужине времена излагања. Према резултатима проточне цитометрије, највећи постотак специфичне апоптозе индуковали су пиколински и пиколинилиденски деривати **1**, **4**, **6** и **7** након третмана од 72 h. Сви динитрилни деривати су током 48 h индуковали низак проценат специфичне апоптозе, али су једињења **10**, **11**, **13** и **14** након 72 h остварила вредност од преко 25% и сва су била ефективнија од Форместана. Једињење **13** је индуковало највећи постотак специфичне апоптозе (преко 50%). Резултати апоптозе индуковани динитрилним дериватима су веома слични резултатима модулације *subG1* фазе ћелијског циклуса, нарочито након третмана од 72 h. Показало се да динитрилна једињења делују другачије од пиколинских и пиколинилиденских и када је у питању дужина третмана. Највећи проценат некрозе од свих испитиваних стероидних деривата након 48 h дејства изазвало је једињење **11**, а након 72 h једињење **14**.
- Апоптотске морфолошке промене ћелија индуковали су пиколински и пиколинилиденски деривати **1**, **4** – **6** и **8**, од којих су **1**, **5** и **8** индуковали више и од Форместана. Динитрилни деривати **10** и **11** су били најефикаснији у овој групи једињења након 48 h, а деривати **12** – **14** након 72 h. Највише апоптотских морфолошких промена изазвало је једињење **13**.
- Експресија апоптотских протеина показала је да су сви пиколински и пиколинилиденски деривати, осим једињења **1** после 48 h, индуковали већу експресију проапоптотског протеина *BAX* у третираним узорцима и смањили експресију антиапоптотског протеина *Bcl-2*, осим једињења **1** и **7** после 48 h. Детекција продуката протеолитичког цепања *PARP* протеина у свим узорцима третираним пиколинским и пиколинилиденским једињењима је потврдила сигналну активност и завршетак апоптотског процеса. Одсуство активације ензима каспазе-3 једињењима **3**, **4**, **5** и **8** након 48 h и свих једињења изузев **3** и Форместана после 72 h сугерише да ови деривати индукују апоптозу независно од каспаза.
- Експресија апоптотских протеина индукована динитрилним дериватима значајно се разликује зависно од дужине третмана. Тако је експресија *Bcl-2* повишена након 48 h само за једињење **14**, док је најизраженији пад забележен за једињења **10** и **11**. Експресија *BAX* протеина је била повећана већ после 48 h, а још израженија после 72 h, у свим узорцима третираним динитрилним дериватима, а највећу експресију су индуковала једињења **10**, **11**, **13** и **14**. Сudeћи према експресији прекурсора и активне субјединице каспазе-3, активност овог ензима била је мања од контроле након 48 h само за дериват **14** и Форместан, а након 72 h за сва динитрилна једињења била је у нивоу контроле. Једињења **10**, **13** и **14** (као и Форместан), повећала су експресију *PARP* протеина након 48 h која је након 72 h била мања и уједначенија. Евидентна експресија протеина *PARP* у ћелијама *MDA-MB-231* након третмана од 72 h свим испитиваним стероидним динитрилима, независно од њихове структуре, говори о постојању активности сигналног пута и завршној фази процеса апоптозе изазване овом групом једињења.
- Модулација експресије апоптотских протеина је показала да нека од испитиваних стероидних једињења (**4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **13** и **14**) имају проапоптотски ефекат, а да динитрили делују на другачији начин на експресију апоптотских протеина у поређењу са пиколинским и пиколинилиденским једињењима.
- Однос између структуре и биолошке активности поређењем пиколинских и пиколинилиденских деривата показао је да једињења са 17 α -пиколил функционалном групом у стероидном молекулу остварује јачи антипролиферативни ефекат и крајњу експресију *BAX*

протеина, док 17(E)-пиколинилиденски деривати стварају већу *subG1* популацију, смањују експресију *Bcl-2* и повећавају *PARP* протеина. *SAR* анализом стероидних динитрила који се разликују по функционалним групама у положајима 3 и 6 и по незасићености А прстена показало се да је у већини биолошких тестова најефикасније било једињење естранске серије (**13**), са ароматичним А прстеном и хидроксилном групом у положају 3.

- Резултати генотоксиколошких тестова су показали ниску генотоксичност испитиваних стероидних деривата, који у концентрацији од 100 μ M не изазивају хромозомске абериције. Једињења **1**, **2**, **5**, **9** и **12** – **14** су повећала инциденцију микронуклеуса (деривати **2** и **5** чак до 300% у односу на контролу), померајући дистрибуцију микронуклеуса ка већем броју по бинуклеарној ћелији. Пролиферациони индекс (*CBPI*) као пролиферациони капацитет незнатно је умањен оштећењем генома ћелија третираних једињењима **2**, **6** и **13**. Евидентан пораст измена сестринских хроматида забележен је у ћелијама третираним једињењима **2**, **6** и **10** – **13**, са скоро двоструко већим вредностим у узорцима третираним дериватима **6** и **10**.
- Највиши ниво фрагментације ДНК, измерен тестом комете, изазвала су једињења **2**, **8**, **10**, **13** и **14** при чему је ниво фрагментације ДНК био већи него са Форместаном. Због сличности експресије *PARP* протеина са резултатима теста комете код једињења **8**, **13** и **14**, може се претпоставити да је фрагментација ДНК овим једињењима резултат апоптотског процеса ћелијске аутодеструкције. У прилог томе је и разлика између резултата теста комете и налаза осталих генотоксиколошких тестова за ова једињења.
- Резултати генотоксиколошких тестова су показали да девет тестираних 17 α -пиколинских и 17(E)-пиколинилиденских и пет секо-динитрилних стероидних деривата могу бити добра основа и за развијање антиканцерских лекова који индукују апоптозу, са малим генотоксичним ефектом при терапијским концентрацијама.

Узимајући у обзир све резултате ове докторске дисертације, може се закључити да неки од испитиваних модификованих стероида имају биомедицински потенцијал и да могу бити потенцијални кандидати за развој ефикасних и селективних антитуморских лекова, нарочито имајући у виду проапоптотски потенцијал и мале генотоксичне последице по организам.

Закључци у овој докторској дисертацији су изведени из добијених резултата и јасно указују на значај и научни допринос спроведених истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

На основу сагледавања постављених циљева ове докторске дисертације и изабране литературе при изради дисертације, може се констатовати да се проблематици пришло на студиозан и свеобухватан начин.

Кандидат је успешно применио савремене методе испитивања. Показао се као изузетан експериментатор, који познаје и влада великим бројем биохемијских и биомедицинских метода које је користио за проучавање ефеката испитиваних једињења на ћелијске системе, а способан је и да уведе нове и/или прилагоди постојеће методе актуелној проблематици и постављеним циљевима. Поред тога, са разумевањем је интерпретирао резултате биолошких тестова, што указује на то да кандидат има широко знање из разнородних области, те способност за интердисциплинарни и иновативан приступ овој сложеној проблематици.

Кандидат је студиозно приступио анализи и обради великог броја експерименталних података из различитих комплексних биолошких тестирања, који су успешно систематизовани у логичке целине. Резултати истраживања су јасно и систематично изложени и добро илустровани помоћу прегледних слика и табела. У поглављу „Наши радови“ добијени резултати су адекватно представљени и продискутовани. Прегледности резултата значајно су допринели графички прикази и систематичне табеле. На основу резултата и дискусије изведени су закључци који дају одговоре на циљеве постављене у овој докторској дисертацији.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>Да - Комисија оцењује да је ова докторска дисертација урађена у складу са образложењима наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Да – Дисертација садржи све битне елементе - дефинисање теме истраживања, преглед постојећих истраживања, детаљан приказ експерименталних метода и техника, јасан и прегледан приказ добијених резултата и њихову дискусију, списак литературе и закључак.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>На основу комплетног увида у докторску дисертацију, постављене циљеве истраживања, прегледа литературе, добијених и продискутованих резултата и изведених закључака, Комисија закључује да ова докторска дисертација има све елементе оригиналног научног рада, који карактерише висок степен интердисциплинарности.</p> <p>У оквиру ове докторске дисертације испитан је биомедицински потенцијал одабраних модификованих стероида, који су у прелиминарним истраживањима показали значајан антипролиферативни ефекат на ћелије канцера. Посебан допринос ове дисертације је у свеобухватном приступу. Наиме, по први пут су једињења која представљају потенцијалне лекове испитана са више различитих аспеката и метода. Добијени резултати пружили су увид у утицај одабраних 17α-пиколинских, 17(E)-пиколинилиденских и Д-секо динитрилних стероида на туморске и здраве ћелијске линије, испитивањем њиховог: <i>in vitro</i> антипролиферативног ефекта на ћелијским линијама хуманих солидних тумора, промена у дистрибуцији ћелијског циклуса, апоптотског потенцијала на ћелијама троструко негативног аденокарцинома дојке и генотоксичности ових једињења.</p> <p>Употребом савремених инструментаних метода прилагођених и модификованих за предвиђена истраживања, добијени су научни резултати, из којих је било могуће извести поуздане и валидне закључке. Иако произашли из многобројних истраживања, резултати тезе су представљени јасно и груписани у логичке целине. Треба истаћи да су истраживања ове докторске тезе у сагласности са савременим трендовима који имају за циљ проналажење нових ефикасних и селективних антитуморских лекова са малим генотоксичним последицама. То је нарочито важно у данашње време, када у свету и у нашој земљи постоји велики број оболелих од малигних болести, и терапија често није адекватна, односно, осим деловања на ткиво тумора, терапеутици делују и на здрава ткива, чиме подривају опште здравље пацијента. Стероиди су ендогени молекули људског организма. Модификовањем структуре стероидних молекула мењају се и њихова физичко-хемијска својства, па тиме и утицај на биолошке системе. Чак и мале промене у структури могу да доведу до значајних промена биолошког одговора. Стога је од нарочито великог значаја студија којом се корелирају структуре испитиваних једињења и њихове фармаколошке активности. Свеобухватности истраживања доприноси и опширна генотоксиколошка студија. О актуелности проблематике, квалитету и оригиналности ових истраживања јасно говоре два објављена рада категорије M21.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>По мишљењу Комисије ова докторска дисертација нема значајнијих недостатака, постављени циљеви су у потпуности испуњени.</p>

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене докторске дисертације кандидата **Димитра Јакимова** под називом „**Утицај модификованих стероидних једињења на ћелијски циклус, индукцију апоптозе и настанак генетских оштећења у хуманим туморским ћелијама**“, Комисија позитивно оцењује претходно наведену дисертацију и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду да **прихвати позитивну оцену и одобри кандидату да докторску дисертацију јавно брани.**

У Новом Саду, 10.08.2016.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Светлана Тривић, професор у пензији,
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
председник

др Сузана Јовановић-Шанта, ванредни професор,
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
ментор

др Марија Сакач, редовни професор,
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
члан

др Весна Којић, научни сарадник,
Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет,
Универзитет у Новом Саду, члан

др Славица Кнежевић-Ушај, редовни професор,
Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет,
Универзитет у Новом Саду, члан