

НО: 12.08.2022.

Број

04 390/4 - -

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу одржаној 29.06.2022. године (број одлуке: 320/XI-6), и на седници Већа за природно-математичке науке на Универзитету у Крагујевцу одржаној 13.07.2022. године (број одлуке: IV-01-521/14) одређена је Комисија за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под називом „Употреба наночестица и „3Д tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон канцер“ кандидата **Невене Н. Миливојевић**. Комисија је у следећем саставу:

1. Др Марко Живановић, виши научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија; (**председник Комисије и предложени ментор**);
2. Др Биљана Љујић, ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, научна област: Медицина; ужа научна област: Генетика;
3. Др Милош Матић, доцент, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, научна област: Биологија; ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
4. Др Драгана Шеклић, научни сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије, научна област: Биологија;
5. Др Валентина Ђорђевић, научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, научна област: Молекуларна биологија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Тумори се могу сматрати најважнијим јавним здравственим проблемом широм света. Представљају велики терет нашег модерног друштва, са мноштвом нових случајева који се свакодневно дијагностикују. Развој и тестирање нових потенцијалних лекова кроз све претклиничке и клиничке фазе може трајати годинама, па чак и деценијама са ниском стопом успеха. За различита синтетисана хемијска једињења, годинама уназад се испитује антитуморска активност, као и молекуларни механизми којим они доводе до цитотоксичног ефекта.

In vitro истраживања у лечењу тумора тренутно су код нас углавном сведена на 2Д есеје који су превише једноставни да би репродуковали сложену структуру микроокружења тумора. При томе, ћелије тумора реагују на лекове значајно другачије у поређењу са стањем *in vivo*. Такође, у употреби су и *in vivo* тестирања на животињским моделима где постоји значајна разлика у одговору на лек у поређењу са људима јер животињски модели имају слабу корелацију са људском физиологијом или патогенозом одређених болести. С друге стране, постоји и притисак јавности да се смањи употреба животиња у истраживању, они су етички контроверзни и веома скупи. Све несавршености конвенционалних методологија у тестирању потенцијалних лекова за туморе довеле су до развоја нових уређаја комбиновањем неколико технологија у циљу имитације природног окружења и услова који окружују туморско ткиво. Микрофлуидни уређаји се све више користе за креирање *in vitro* модел система који могу рекапитулирати сложеност и динамику 3Д окружења тумора. Ова технологија се у литератури углавном назива „organ-on-chip“ технологијама.

Нове стратегије у лечењу тумора су такође све заступљеније. Наночестице које носе различите супстанце имају многе предности у односу на саме супстанце. Повећање циљане ефикасности лека у оштећеном ткиву, смањење токсичности на здрава ткива, способност ношења већих количина супстанци, продужено време полумелиминације, смањење дозе која се користи, су важне карактеристике које чине наночестице обећавајућим алатима за циљану испоруку једињења.

„Organ-on-chip“ технологија је на самом почетку развоја и сваки допринос овој теми у овом тренутку од велике је важности за каснију имплементацију у преклиничким и клиничким истраживањима. Наночестице су већ деценијама у употреби, међутим, у последњој декади значајни напори усмерени су ка развоју таквих наночестица које специфично таргетирају туморско ткиво, као нпр. оних које имају повећани афинитет према киселој средини. Употреба дендримерских наночестица као носача токсичних супстанци ово може омогућити у значајној мери.

Веза са досадашњим истраживањем

Терапија тумора се суочава са озбиљним изазовима у откривању нових лекова. Обично се лекови против тумора истражују коришћењем дводимензионалних (2Д) тестова/есеја или на животињским моделима. Као што је опште прихваћено, биологија 2Д

модела је превише једноставна да би се репродуковала сложене структуре и динамику природног туморског микроокружења, док животињски модели имају слабу корелацију са људском физиологијом, посебно са имунолошким системом. Комбинација микрофлуидних система и 3Д модела тумора омогућила је развој напредних мултифункционалних платформи способних да рекапитулирају природно микроокружење тумора.

С друге стране, слободни лекови су веома неспецифични у деловању, што утиче на њихову ефикасност. С тим у вези, наномедицина у лечењу тумора је данас у великој експанзији, и наночестице добијају све већу пажњу у истраживању циљаног третмана ове болести.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке.

Предмет ове докторске дисертације обухвата следеће:

Предмет научно-истраживачког рада кандидата Невене Н. Миливојевић, у оквиру предложеног наслова докторске дисертације, је испитивање потенцијално активних хемијских једињења у третману тумора, молекуларних механизма утицаја на ћелије тумора, употреба микрофлуидних система у *in vitro* истраживањима за креирање 3Д тумора на чипу, као и употреба наночестица као стратегије за побољшање цитотоксичности хемијских једињења.

Основне хипотезе:

- Тетра- и пента- координирани хемијски комплекси злата (III) показују изузетан потенцијал у третману канцера колона.
- Одабрани комплекси злата значајно нарушавају редокс равнотежу, изазивају смањење вијабилности и стимулишу процесе апоптозе испитиваних ћелија колон канцера, НСТ-116.
- Синтетисане дендримерске наночестице и инкорпорација одабраних хемијских комплекса у њихову структуру представљају изузетан транспортни систем за третман канцера колона.
- Ослобађање активне супстанце из наночестица у киселој средини циљано афектирају микроокружење тумора.
- Употреба микрофлуидног система за креирање 3Д структуре тумора омогућава бољи увид у процесе истраживања тумора и представља адекватну замену за *in vivo* експерименте у значајној мери.

Специфични циљеви докторске дисертације:

Централа: 034 336 223 Деканат: 034 335 039 • Секретар: 034 300 245 • Студ. служба: 034 300 260 • Факс: 034 335 040

Phone: +381 34 336 223 • Dean's office +381 34 335 039 • Secretary Office +381 34 300 245

Administrative student office +381 34 300 260 • Fax +381 34 335 040

Циљеви ове докторске дисертације су да се испитају потенцијално активна једињења у третману тумора, њихови молекуларни механизми деловања, примена наночестица као носача изабране супстанце на циљано место деловања, као и употреба нових система за побољшане могућности *in vitro* истраживања (tumor-on-chip технологија), с тим у вези и поређење 2Д и 3Д модел система у овим истраживањима.

Методе коришћене у изради докторске дисертације:

Антитуморска активност потенцијалних хемијских једињења процењиваће се *in vitro* испитивањем цитотоксичности употребом МТТ теста (колориметријски тест за процену метаболичке активности ћелије).

Процена поремећаја редокс статуса ћелија тумора вршиће се уз примену следећих метода:

- Методама за одређивање концентрације реактивних врста кисеоника (супероксид анјон радикала, водоник-пероксида), као и реактивних врста азота (нитрити);
- Методама за одређивање концентрације оксидованог и редукованог глутатиона који су показатељи оксидативног стреса у ћелији;
- Методама за одређивање концентрације укупних реактивних кисеоничних врста;
- Методама за одређивање концентрације ензима укључених у редокс равнотежу, попут супероксид-дисмутазе, каталазе, глутатион-пероксидазе, глутатион-редуктазе, и глутатион-С-трансферазе.
- Квантитативном *real-time* PCR (qPCR) методом, која поред детекције обезбеђује и квантификацију експресије гена специфичних за редокс статус ћелије;
- Методом проточне цитометрије где се квантификују протеини специфични за редокс статус ћелије.

Испитивање механизма покретања апоптозе ћелија тумора вршиће се уз примену следећих метода:

- Квантитативни *real-time* PCR (qPCR) - методом која поред детекције обезбеђује и квантификацију експресије гена укључених у процесе апоптозе;
- Методом сликања на имунофлуоресцентном микроскопу где се детектују специфични протеини од интереса;
- Проточном цитометријом, којом се квантификују специфични протеини везани за механизме апоптозе;
- Акридин оранж / етидијум бромид микроскопском методом, где можемо да добијемо проценат живих ћелија, ћелија у раној апоптози, у касној апоптози или ћелија у некрози.

Употребом технологије УВ литографије и методом репликовања из модле, производиће се напредне микрофлуидне платформе (такозвани *organ-on-chip* системи) који ће служити за

испитивања 3Д модела тумора у динамичком окружењу – *in vitro* симулација *in vivo* механизма.

Синтеза наночестица, носача за циљано деловање активних једињења, биће урађена методом која је већ описана у литератури. Одабрана активна једињења ће се инкорпорирати у наночестице на два начина:

- Методом комплексирања хемијског једињења и наночестице, и
- Методом преципитације хемијског једињења у наночестицу.

Карактеризација новосинтетисаних наночестица извршиће се уз примену следећих метода:

- Величина новодобијених наночестица, као и ζ (зета) потенцијал, испитаће се употребом Zetasizer апарата;
- Трансмисионом електронском микроскопијом снимитиће се изглед и морфологија новодобијених наночестица;
- Употребом анализе Фуријеове трансформације снимитиће се инфрацрвени спектар новодобијених наночестица;
- Стабилност новодобијених наночестица пратиће се у зависности од промене рН вредности средине и промене јонске јачине средине.

Процена цитотоксичне активности у микрофлуидним 3Д системима, било одабраног једињења или наночестица са једињењем, испитаће се употребом:

- Alamar Blue есеја - тест квантитативног мерења вијабилности ћелија, и
- Live/dead квалитативног есеја - сликање обојених живих и мртвих ћелија под флуоресцентним микроскопом.

Испитивање ефикасности интернализације наночестица унутар ћелија тумора вршиће се на два начина, а пре тога наночестице ће се обележити бојом:

- Квалитативно - сликањем под флуоресцентним микроскопом, и
- Квантитативно – проточном цитометријом.

Основни садржај докторске дисертације:

Предложена докторска дисертација кандидата Невене Н. Миливојевић садржаће следећа поглавља:

- 1) Увод,
- 2) Циљ истраживања,
- 3) Материјал и методе,
- 4) Резултати,
- 5) Дискусија,
- 6) Закључци,
- 7) Литература.

У Уводу ће бити приказан преглед информација и литературних података ранијих научних истраживања која су повезана са темом докторске дисертације, и у складу са тим биће дефинисани циљеви овог истраживања. Поглавље Материјал и методе садржаће наведене и детаљно описане експерименталне методе коришћене у истраживањима. Резултати ће садржати приказане резултате у виду табела, графика и слика. У делу Дискусије ће бити приказано тумачење резултата и њихово поређење са резултатима других, сродних научних истраживања новијег датума. На основу целокупног рада биће донети одговарајући закључци о испитиваној теми, и биће приказани у делу Закључци. Литература ће садржати списак литературних извора повезаних са научним истраживањима представљеним у докторској дисертацији.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

Резултати ове докторске дисертације представљаће допринос у *in vitro* проучавању потенцијалних супстанци и њихових молекуларних механизма у испитивању модел система тумора. У ново време, употреба *in vitro* статичних 2Д система избегава се из разлога што нису довољно релевантни да рекапитулирају *in vivo* услове и њихови резултати нису упоредиви са клиничким резултатима реалних пацијената. С друге стране, интерес за употребу 3Д динамичних система у *in vitro* испитивањима све више расте, као и за употребу наночестица као носача за циљано деловања активних агенаса, на шта указују многе нове научно-истраживачке студије које истичу њихову ефикасност. Значај овог истраживања огледа се у употреби нових метода у *in vitro* испитивањима у области молекуларне биологије, као и употреби технологија које ће побољшати активност супстанци против тумора, што је од великог интереса за људску популацију. У овој докторској дисертацији биће представљени резултати употребе „tumor-on-chip“ динамичког система, што представља погоднији начин у *in vitro* истраживањима на која ће се надовезати даља претклиничка и клиничка испитивања. Такође, ефикаснији начин у откривању нових лекова за туморе, представиће резултати новодобијених специфичних наночестица које ће се користити као носачи потенцијално токсичне супстанце.

На основу свега изнесеног, закључујемо да је предложена тема кандидата Невене Н. Миливојевић оригинална идеја, и да очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и на научним скуповима. Такође, закључујемо да треба унети ситне корекције у назив теме докторске дисертације „Употреба наночестица и „3Д tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон канцер“ тако да нови наслов гласи „Употреба наночестица и „3D tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином“.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације.

Кандидат Невена Миливојевић ће у току израде коначне верзије докторске дисертације обухватити све елементе савременог научно-истраживачког начина рада. Прегледом литературе и сагледавањем актуелности предмета истраживања, предложеним хипотезама, избором методологије као и обрадом резултата, кандидат ће унапредити већ постојећа научна сазнања, а уједно допринети развоју и имплементацији нових идеја на пољу науке, поштујући основне критеријуме науке и научних принципа. На основу актуелности проблематике истраживања и предложене теме, ова докторска дисертација даће допринос у унапређивању сазнања о новим *in vitro* методама у испитивањима у области биологије и молекуларне биологије. Такође, употреба технологија као што су наночестице, имаће велики допринос за нова сазнања у терапији тумора, јер се на овај начин може побољшати ефикасност супстанци у циљаном лечењу ових болести.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

За ментора докторске дисертације кандидата Невене Н. Миливојевић, Комисија предлаже др **Марка Живановића**, вишег научног сарадника на Институту за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу, научна област: Биологија. Виши научни сарадник др Марко Живановић компетентан је да буде ментор и члан комисије јер има радове из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Његова истраживања су оријентисана ка истраживању модел система тумора и експерименталном одређивању молекуларних механизма укључених у цитотоксично деловање потенцијалних активних супстанци. До сада има 39 публикованих радова у часописима међународног значаја и више од 50 саопштења на научним скуповима од националног и међународног значаја (425 хетероцитата (347 од 2017 године), h-индекс 13, i10-индекс; извор SCOPUS и Google Scholar).

Изабране референце предложеног ментора:

1. Nikolic S, Gazdic-Jankovic M, Rosic G, Miletic-Kovacevic M, Jovicic N, Nestorovic N, Stojkovic P, Filipovic N, Milosevic-Djordjevic O, Selakovic D, **Zivanovic M**, Seklic D, Milivojević N, Markovic A, Seist R, Vasilijic S, Stankovic KM, Stojkovic M, Ljubic B. Orally administered fluorescent nanosized polystyrene particles affect cell viability, hormonal and inflammatory profile, and behavior in treated mice. *Environ Pollut.* 2022 Jul 15;305:119206. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119206.

- Demetriades M, **Zivanovic M**, Hadjicharalambous M, Ioannou E, Ljubic B, Vucicevic K, Ivosevic Z, Dagovic A, Milivojevic N, Kokkinos O, Bauer R, Vavourakis V. Interrogating and Quantifying In Vitro Cancer Drug Pharmacodynamics via Agent-Based and Bayesian Monte Carlo Modelling. *Pharmaceutics*, 2022. 14(4):749. doi: 10.3390/pharmaceutics14040749.
- Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Markovic SD, **Zivanovic M**, Grujic J, Jovicic N, Rosic G. The Beneficial Role of Filipendula ulmaria Extract in Prevention of Prodepressant Effect and Cognitive Impairment Induced by Nanoparticles of Calcium Phosphates in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Feb 10; 2021:6670135. doi: 10.1155/2021/6670135.
- Petrović A, Cocic D, Bockfeld D, **Živanović M**, Milivojević N, Virijevec K, Jankovic N, Scheurer A, Vraneš M, Bogojeski J. Biological activity of bis(pyrazolylpyridine) and terpyridine Os(II) complexes in presence of biocompatible ionic liquids. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 2021. doi: 10.1039/D0QI01540G.
- Živanović MN**, Košarić JV, Šmit B, Šeklić DS, Pavlović RZ, Marković SD. Novel selenohydantoin palladium(II) complex - antimigratory, cytotoxic and prooxidative potential on human colon HCT-116 and breast MDA-MB-231 cancer cells. *Gen Physiol Biophys*. 2017 Apr;36(2):187-196. doi: 10.4149/gpb_2016036.

6. Научна област докторске дисертације.

Предложена тема докторске дисертације припада научној области Биологија, а ужој научној области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

7. Научна област чланова комисије.

Ментор и чланови комисије се баве научним радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова објављених у међународним научним часописима.

Др Биљана Љујић, ванредни професор, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Научна област: Медицина. Ужа научна област: Генетика. Ванредни професор Др Биљана Љујић компетентна је да буде члан комисије јер су њена истраживања оријентисана ка експерименталној употреби напредних модел система у биологији, ка испитивању наночестица и одређивању генске експресије у различитим молекуларним механизмима. До сада има 33 публикована рада у часописима међународног значаја.

Др Милош Матић, доцент, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Научна област: Биологија. Ужа научна област: Физиологија животиња и човека и

молекуларна биологија. Доц др Милош Матић се бави научноистраживачким радом у доменама ћелијске и молекуларне физиологије. На основним, мастер и докторским академским студијама Биологије и Екологије предаје више предмета из области анималне и хумане физиологије и патофизиологије.

Др Драгана Шеклић, научни сарадник, Институт за информационе технологије Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу, Научна област: Биологија. Научни сарадник Др Драгана Шеклић компетентна је да буде члан комисије јер има радове из уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Њена истраживања су оријентисана ка истраживању тумора и експерименталном одређивању молекуларних механизма укључених у цитотоксично деловање потенцијалних активних супстанци. До сада има 24 публикована рада у часописима међународног значаја.

Др Валентина Ђорђевић, научни саветник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, Научна област: Молекуларна биологија. Научни саветник Др Валентина Ђорђевић компетентна је да буде члан комисије јер њен научни рад обухвата испитивање молекуларне основе мултифакторијалних болести код људи укључујући различите врсте тумора. До сада има 70 публикованих радова у часописима међународног значаја.

8. Кратка биографија кандидата са библиографијом.

Кандидат **Невена Н. Миливојевић** рођена је 11.02.1992. године у Крагујевцу. Основну школу „21. октобар“ и средњу школу Прву крагујевачку гимназију, природно-математички смер, завршила је у Крагујевцу. Школске 2011/2012 уписала је Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, које је завршила 2016. године са просечном оценом 9,33 са темом магистарског рада „Коришћење бензодиазепина ван дозвољене употребе“. Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписала је школске 2016/2017. године, смер биологија - област молекуларна биологија. Специјалистичке академске студије „Биолошки лекови“ на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду је уписала школске 2017/2018, завршила 2020. године са просечном оценом 9,71 и одбранила завршни рад под називом „Развој нових биолошких лекова за имунотерапију карцинома“. Мастер академске студије „Биоинжењеринг“ на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу је похађала од 2019. до 2022. године, са просечном оценом 10,0 и одбранила завршни рад под називом „Примена лабораторијских метода у инжењерингу ткива“.

Добитник је награде за једног од најбољих студената, смер фармација, коју додељује Факултет медицинских наука у Крагујевцу. Такође је била добитник Доситејеве стипендије коју додељује Фонд за младе таленте републике Србије.

У звање Истраживач приправник на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу изабрана је у новембру 2019. године.

Укључена је била у рад Лабораторије за ћелијску и молекуларну биологију, у оквиру пројекта „Преклиничко испитивање активних супстанци” (ПИБАС), који финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (бр. ИИИ41010) и Центар за претклиничка испитивања активних супстанци (ЦПЦТАС) на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

Сада је укључена у рад Лабораторије за Биоинжењеринг, Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

Током 2020. и 2021. Невена је ишла на вишемесечни студијски боравак у оквиру COST акција на Minho University, Португал, где је савладала технологију продукције напредних organ-on-chip платформи за истраживања и употребу наночестица као носача потенцијалних активних једињења, који ће бити део њене докторске дисертације.

Током 2020. и 2021. године Невена је активно учествовала у припреми документације за добијање дозволе за тестирање SARS-Cov-2 вируса PCR техникама. У том смислу, Невена је прошла све потребне обуке, а истраживачка група под руководством Др Марка Живановића добила је дозволу Владе Р. Србије за поменуто тестирање

Током 2021. и 2022. Невена је у тиму пројекта “Епигенетски потпис COVID-19: Алел-специфична и глобална метилација као детерминанте тежине и исхода болести – EPIGENOVID-19” Универзитета у Крагујевцу, којим руководи Др Милена Вукић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Учествовала је активно у припремању документације за предлог пројекта ИДЕЈЕ, као и за Horizon Twinning пројекат.

Од новембра 2021. Невена је ангажована као сарадник у настави на предмету Инжењеринг ткива, на смеру мастер Биоинжењеринг на Факултету инжењерских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Учествовала је у различитим манифестацијама попут Фестивала науке и Ноћи истраживача, у делу програма промоције молекуларне биологије.

Библиографија

Невена Миливојевић се бави научно-истраживачким радом у области молекуларне биологије, биологије ћелије канцера и биоинжењеринга, са посебним фокусом на употребу наночестица у третману модел система канцера и развојем *organ-on-chip* технологије. У току досадашњег научно-истраживачког рада објавила је 13 радова у научним часописима категорије M20 (4 из категорије M21a, 4 из категорије M21, 5 радова из категорије M22) и 14 радова саопштених на међународним научним скуповима (9 радова штампаних у целини - M33, и 5 радова штампаних у изводу - M34).

Радови у међународним часописима изузетне вредности - M21a

1. Petrovic A, Milutinović M, Petri E, Zivanovic M, **Milivojevic N**, Puchta R, Scheurer A, Korzekwa J, Klisuric O, Bogojeski J. Synthesis of camphor-derived bis-pyrazolylpyridine rhodium(III) complexes: structure, Reactivity relationships and biological activity. *Inorganic Chemistry*, 2019. doi: 10.1021/acs.inorgchem.8b02390. (ISSN 0020-1669) (IF₂₀₁₈: 4.850)
2. Petrović A, Cocic D, Bockfeld D, Živanović M, **Milivojević N**, Virijevec K, Jankovic N, Scheurer A, Vraneš M, Bogojeski J. Biological activity of bis(pyrazolylpyridine) and terpiridine Os(II) complexes in presence of biocompatible ionic liquids. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 2021. doi: 10.1039/D0QI01540G. (ISSN 2052-1553) (IF₂₀₂₀: 5.958)
3. Demetriades M, Zivanovic M, Hadjicharalambous M, Ioannou E, Ljubic B, Vucicevic K, Ivosevic Z, Dagovic A, **Milivojevic N**, Kokkinos O, Bauer R, Vavourakis V. Interrogating and Quantifying In Vitro Cancer Drug Pharmacodynamics via Agent-Based and Bayesian Monte Carlo Modelling. *Pharmaceutics*, 2022. 14(4):749. doi: 10.3390/pharmaceutics14040749. (ISSN 1999-4923) (IF₂₀₂₀: 6.321)
4. Nikolic S, Gazdic-Jankovic M, Rosic G, Miletic-Kovacevic M, Jovicic N, Nestorovic N, Stojkovic P, Filipovic N, Milosevic-Djordjevic O, Selakovic D, Zivanovic M, Seklic D, **Milivojević N**, Markovic A, Seist R, Vasilijic S, Stankovic K, Stojkovic M, Ljubic B. Orally administered fluorescent nanosized polystyrene particles affect cell viability, hormonal and inflammatory profile, and behavior in treated mice. *Environmental Pollution*, 2022 Apr 8; 305:119206. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119206. (ISSN 0269-7491) (IF₂₀₂₀: 8.071)

Радови у врхунским међународним часописима - M21

1. Radisavljević S, Cocic D, Jovanovic S, Smit B, Petkovic M, **Milivojevic N**, Planojevic N, Markovic S, Petrovic B. Synthesis, characterization, DFT study, DNA/BSA binding affinity and cytotoxicity of some dinuclear and trinuclear gold(III) complexes. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2019. doi: 10.1007/s00775-019-01716-8. (ISSN 0949-8257) (IF₂₀₁₈: 3.632)
2. Soldatović T, Selimović E, **Milivojević N**, Jovanović M, Šmit B. Novel heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes: synthesis, interactions with biomolecules, cytotoxic properties. Two metals give promising antitumor activity? *Applied Organometallic Chemistry*. 2020. doi: 10.1002/aoc.5864. (ISSN 0268-2605) (IF₂₀₁₇: 3.581)
3. Petrović A, Živanović M, Puchta R, Ćočić D, Scheurer A, **Milivojevic N**, Bogojeski J. Experimental and quantum chemical study on the DNA/protein binding, and the biological activity of rhodium(III) complex with 1,2,4-triazole as inert ligand. *Dalton Transactions*, 2020. doi: 10.1039/D0DT01343A. (ISSN 1477-9226) (IF₂₀₁₈: 4.052)

4. Miloradovic D, Pavlovic D, Jankovic MG, Nikolic S, Papic M, **Milivojevic N**, Stojkovic M, Ljubic B. Human Embryos, Induced Pluripotent Stem Cells, and Organoids: Models to Assess the Effects of Environmental Plastic Pollution. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021 Sep 3; 9:709183. doi: 10.3389/fcell.2021.709183. (ISSN 2296-634X) (IF₂₀₂₀: 7.219)

Радови у истакнутим међународним часописима – M22

1. Medjedović M, Simović A R, Ćočić D, Milutinović M, Senft L, Blagojević S, **Milivojević N**, Petrović B M. Dinuclear ruthenium(II) polypyridyl complexes: mechanistic study with biomolecules, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity. *Polyhedron*. 2020. 114334. doi: 10.1016/j.poly.2019.114334. (ISSN 0277-5387) (IF₂₀₁₈: 2.284)

2. Radisavljevic S, Dekovic Kesic A, Cocic D, Puchta R, Senft L, Milutinovic M, **Milivojević N**, Petrovic, B. Studies of the stability, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, cytotoxic activity, DFT and molecular docking of some tetra- and penta-coordinated gold (III) complexes. *New Journal of Chemistry*, 2020, doi: 10.1039/D0NJ02037K. (ISSN 1144-0546) (IF₂₀₁₈: 3.069)

3. Raković I, Bogojeski J, Mladenović K, Petrović A, Divac V, Mihailović K, Popovska Jovicić B, Kostić M, Canović P, **Milivojević N**, Zivanović M, Radojević I. Synthesis, Characterization and Biological Studies of a Organoselenium trans-Palladium(II) Complexes. *Medicinal Chemistry*, 2021; 17(9):1007-1022. doi: 10.2174/1573406416666200930112442. (ISSN 1573-4064) (IF₂₀₂₀: 2.764)

4. Stevanovic M, Selakovic D, Vasovic M, Ljubic B, Zivanovic S, Papic M, Zivanovic M, **Milivojevic N**, Mijovic M, Tabakovic SZ, Jokanovic V, Arnaut A, Milanovic P, Jovicic N, Rosic G. Comparison of Hydroxyapatite/Poly(lactide-co-glycolide) and Hydroxyapatite/Polyethyleneimine Composite Scaffolds in Bone Regeneration of Swine Mandibular Critical Size Defects: In Vivo Study. *Molecules*. 2022 Mar 4; 27(5):1694. doi: 10.3390/molecules27051694. (ISSN 1420-3049) (IF₂₀₂₀: 4.412)

5. Brankovic J, **Milivojević N**, Milovanović V, Simijonović D, Petrović Z D., Marković Z, Šeklić D S., Živanović M N., Vukić M D. and Petrović V P. Evaluation of antioxidant and cytotoxic properties of phenolic N-acylhydrazones: structure–activity relationship. *Royal Society Open Science*, 2022. 9: 211853. Doi: 10.1098/rsos.211853. (ISSN 2054-5703) (IF₂₀₂₀: 2.963)

Саопштења са међународног скупа штампана у целини - M33

1. Halilagić A, Soldatović T, Selimović E, **Milivojević N**, Virijević K, Živanović M, Šmit B. Viability and oxidative response of human colorectal HCT-116 cancer and human lung healthy pleura MRC-5 cell lines treated with novel bridged heteronuclear Zn(II)-L-Cu(II).

- 6th International Electronic Conference on Medical Chemistry. 1-30 November 2020. MDPI: Basel, Switzerland. doi: 10.3390/ECMC2020-07447.
2. Soldatović T, Selimović E, **Milivojević N**, Jovanović M, Šmit B, Virijević K. Novel bridged heteronuclear Pt(II)-L-Zn(II) complexes with promising antitumor activity. 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. 1-30 November 2020. MDPI: Basel, Switzerland. doi: 10.3390/ECMC2020-07358.
 3. **Milivojević N**, Nikolić D, Šeklić D, Jovanović Ž, Živanović M, Filipović N. Development of Microfluidic Lab-on-Chip System for Cultivation of Cells and Tissues. 4th International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina (CMBEBIH). 21–24 April 2021. Mostar, Bosnia and Herzegovina. Springer, Cham. pp 718-725. ISBN: 978-3-030-73908-9. doi: 10.1007/978-3-030-73909-6_81.
 4. **Milivojević N**, Živanović M, Nikolić D, Jovanović Ž, Šeklić D, Nikolić M, Filipović N. Microfluidic Lab-on-Chip System Development for Cell Culture Cultivation. 8th International Congress of Serbian Society of Mechanics. 28-30 June 2021. Kragujevac, Serbia. pp 390-399. ISBN: 978-86-909973-8-1. doi: 10.5281/zenodo.6323631.
 5. **Milivojević N**, Caballero D, Carvalho MR, Živanović M, Filipović N, Reis RL, Oliveira JM. Engineering a Microfluidic Platform as a Pre-clinical Model for Biomedical Applications. 1st International Conference on Chemo and Bioinformatics. 26-27 October 2021. Kragujevac, Serbia. pp 259-262. ISBN: 978-86-82172-01-7. doi: 10.46793/ICCBI21.259M.
 6. **Milivojević N**, Caballero D, Carvalho MR, Kokanović M, Živanović M, Filipović N, Reis RL, Oliveira JM. A Microfluidic Platform as an in vitro for Biomedical Experimentation – a Cell Migration Study. The 21th IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering (BIBE). 25-27 October 2021. Kragujevac, Serbia. pp 1-6. ISBN: 978-1-6654-4261-9. ISSN: 2471-7819. doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635498.
 7. Šeklić DS, Jovanović MM, **Milivojević NN**, Živanović MN. Platinum (IV) complex and its corresponding ligand suppress cell motility and promote expression of Frizzled-7 receptor in colorectal cancer cells. 1st International Conference on Chemo and Bioinformatics, 26-27 October 2021. Kragujevac, Serbia, pp 288-291. ISBN: 978-86-82172-01-7. doi: 10.46793/ICCBI21.288S.
 8. Šeklić D, Jovanović M, **Milivojević N**, Marković S, Živanović M. Cordyceps sinensis Edible Mushroom Reduces Migration of Colorectal Adenocarcinoma Cells. ISPEC 7th International Conference on Agriculture, Animal Sciences and Rural Development. 18-19 September 2021, Mus, Turkey, pp 924-929. ISBN: 978-625-7720-61-8.
 9. Jovanović M, Grujović M, Mladenović K, Nikolić J, Mitić M, **Milivojević N**, Šeklić D. Phenolic Profile and Effects of Edible Mushroom Laetiporus sulphureus Extract on Cervical Cancer Cell Line. ISPEC 7th International Conference on Agriculture, Animal Sciences and Rural Development. 18-19 September 2021, Mus, Turkey, pp 917-923. ISBN: 978-625-7720-61-8.

Саопштења са међународног скупа штампана у изводима - М34

1. Blagojević S, Milutinović M, **Milivojević N**, Živanović M, Marković S. Cytotoxic and proapoptotic effects of extracts from *Vitis vinifera* L. petiole on colon cancer cell lines. 8th Conference of Serbian Biochemical Society “Coordination in Biochemistry and Life”, Novi Sad, 16 November 2018. pp 117-118. ISBN: 978-86-7220-096-6.
2. Bogojeski J, Petrović A, Milutinović MM, Živanović M, **Milivojević N**, Puchta R, Scheurer A, Korzekwa J, Klisurić OR. Structure-reactivity relationship, biological activity of the bis-pyrazolylpyridine RhIII complexes. Advances in synthesis and complexing. 22-26 April 2019. Moscow, Russia. pp 27-27. ISBN: 978-5-209-09395-4.
3. Virijević K, Grujić J, Kokanović M, **Milivojević N**, Živanović MN, Filipović N. Optimization of parameters for preparing gelatin electrospun microfibers. 3th Belgrade Bioinformatics Conference, BelBI. 21-25 June 2021. Belgrade, Serbia. pp 101-101. ISSN: 2334-6590.
4. **Milivojević N**, Nikolić D, Živanović M, Filipović N. Novel approach in designing microfluidic devices based on finite element and topological optimization methods. IX International Conference on Computational Bioengineering ICCB2022. 11-13 April 2022. Lisbon, Portugal. ISBN: 978-989-99424-9-3.
5. Mirić A, Pavić J, Benolić L, Nikolić D, **Milivojević N**, Živanović M, Tanasković I, Filipović N. Controlled drug release from a 3D printed tablet. 1st Serbian International Conference on Applied Artificial Intelligence. 19-20 May 2022. Kragujevac, Serbia. pp 86-86. ISBN: 978-86-81037-71-3.

ЗАКЉУЧАК

На основу наведених чињеница, Комисија закључује да је тема докторске дисертације под називом „Употреба наночестица и „3D tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима – Модел систем колон карцином“, добро дефинисана, актуелна и заснована на савременим научним сазнањима. Сматрамо да кандидат **Невена Н. Миливојевић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

За ментора дисертације, Комисија предлаже Др Марка Живановића, вишег

научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу.

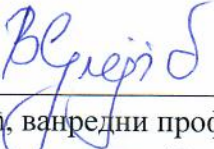
Комисија предлаже наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за Природно-математичке науке у Крагујевцу, да усвоји Извештај о научној заснованости теме и подобности кандидата Невене Миливојевић и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

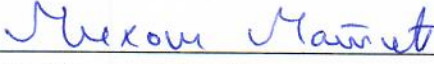
У Крагујевцу, 22.07.2022.године


КОМИСИЈА

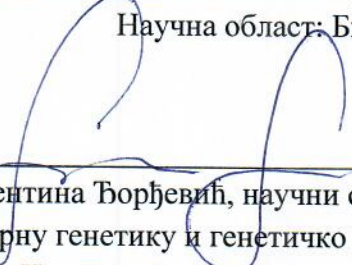

Др Марко Живановић; **председник комисије и предложени ментор**
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу.

Научна област: Биологија.


Др Биљана Љујић, ванредни професор; **члан комисије**
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу.
Научна област: Медицина. Ужа научна област: Генетика.


Др Милош Матић, доцент, **члан комисије**
Институт за информационе технологије; Универзитет у Крагујевцу.
Ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.


Др Драгана Шеклић, научни сарадник, **члан комисије**
Институт за информационе технологије; Универзитет у Крагујевцу.
Научна област: Биологија.


Др Валентина Ђорђевић, научни саветник; **члан комисије**
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду.
Научна област: Молекуларна биологија.



Већу катедре Института за биологију и екологију
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Предмет: Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и ментора

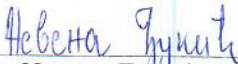
На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Невене Н. Миливојевић**, истраживача приправника и ментора др Марка Живановића, вишег научног сарадника, запослених на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу, дајем следеће мишљење:

Комисија је у предвиђеном року од 30 дана према Правилнику Универзитета, поднела Извештај о испуњености услова кандидата Невене Н. Миливојевић, истраживача приправника и о научној заснованости теме „Употреба наночестица и „3D tumor-on-chip“ напредних технологија у биолошким истраживањима - Модел систем колон карцином“. Детаљно је анализиран научни приступ и дата процена научног доприноса крајњег исхода рада, образложен је предмет, методе и циљеви, образложена тема и усклађеност: предмета истраживања, предложене хипотезе, извора података, метода анализе - са критеријумима науке, уз поштовање научних принципа за израду докторске дисертације. У Извештају је приказана биографија и библиографија кандидата. Такође је Комисија предложила ментора за израду докторске дисертације, др **Марка Живановића**, вишег научног сарадника на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу, који је одговарајући и компетентан.

Закључујем да је Извештај комплетан и да су у погледу заснованости теме, подобности кандидата и предложеног ментора **испуњени сви услови, према важећим правним документима** Универзитета и Факултета.

Руководилац ДАС Биологије

У Крагујевцу,
19. 08. 2022. године


др Невена Ђукић, редовни професор