

Број: 24/243  
12. 09. 2022. године  
Крагујевац

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**КРАГУЈЕВАЦ**

ул. Јована Цвијића б.б.

**Предмет:** Провера исправности извештаја

Сходно члану 22 став 1 Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације, докторског уметничког пројекта Универзитета у Крагујевцу у прилогу дописа достављамо вам у писаној и електронској форми Извештај комисије о оцени и одбрани докторске дисертације уже научне области – **Биохемија**, кандидата **Незрине Куртановић**.

Наведени извештај достављамо вам у циљу прегледа упућеног материјала и провере података, сходно одредбама поменутог Правилника Универзитета и очекујемо добијање писаног обавештења о извршеном прегледу.

С поштовањем,

ДЕКАН  
  
Проф. др Марија Станић



12.09.2022, ДЕКАНУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

**Предмет:** Стављање на увид јавности извештаја за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Незрине Куртановић

Поштована,

Као ментор докторске дисертације под насловом:

**„Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINE $\tau$  и 3-D фармакофорним студијама”**

кандидата **Незрине Куртановић** (девојачко **Миховић**), студента докторских академских студија хемије (модул: биохемија) на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, достављам Вам Извештај комисије за оцену и одбрану приложене докторске дисертације, Оцену ментора о извештају о провери оригиналности приложене докторске дисертације, те мишљење Руководиоца докторских студија на Институту за хемију о Извештају комисије за оцену и одбрану приложене докторске дисертације.

Како Извештај комисије за оцену и одбрану приложене докторске дисертације задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, молим Вас да одобрите стављање истог на увид јавности како би се наставила процедура за оцену и одбрану приложене докторске дисертације кандидата **Незрине Куртановић**.

Датум: 01. 09. 2022.

МЕНТОР

*М. Младеновић*  
Проф. др Милан Младеновић  
ванредни професор  
Природно-математички факултет

12.09.2022.			
03	37/8-4	-	-

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

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Незрине Куртановић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 29.06.2022. године (број одлуке 320/IX-2) и седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.07.2022. године (број одлуке IV-01-521/11) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

**„Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама”**

кандидата **Незрине Куртановић**, мастер хемичара за истраживање и развој.

Незрина Куртановић предала је рукопис докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу на оцену и проверу на плагијаризам. Чланови Комисије имали су увид у поменути рукопис, детаљано га прегледали, дали сугестије у циљу побољшања квалитета презентовања добијених научних резултата и, на крају, проценили научни квалитет докторске дисертације.

Кандидат је прихватио све сугестије чланова Комисије.

У складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, а на основу Извештаја о провери оригиналности ове докторске дисертације достављеног дана 29.08.2021. године, број IV-01-564/4, односно Оцене ментора о извештају о провери оригиналности докторске дисертације достављеног дана 01.09.2021. године, чланови Комисије су констатовали да утврђено подударане текста износи 7%. Овај степен подударности искључиво је последица претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације, затим наведених библиографских података (уз напомену да су сви коришћени литературни подаци цитирани у складу са академским правилима), као и присуством општих термина и података (хемијски појмови, називи хемијских једињења, хемијске формуле, мерне јединице и ознаке).

На основу наведеног, може се закључити да су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација „Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорним студијама” припада ужој научној области биохемија. Концепт докторске дисертације базиран је на хемоинформатичкој анализи експериментално одређених конформација парцијалних агониста, мешовитих агониста/антагониста (SERM) и потпуних антагониста (SERD) естроген рецептор  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) као главног медијатора развоја канцера дојке након хормоналног деловања естрадиола као морфогена, као и примени добијених модела на дизајн нових антагониста естроген рецептора  $\alpha$ , предвиђање њихове биолошке активности, синтезу и фармаколошку евалуацију. Главни постулат докторске дисертације јесте развој нових деривата кумарина и брефелдина а као антагониста ER $\alpha$ , као супресаната рака дојке.

Текст дисертације у потпуности је написан на српском језику. Докторска дисертација је написана на 1240 страна и састоји се од следећих поглавља **Захвалница, Сажетак, Summary, Постулати докторске дисертације, Увод, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература, Додатни материјали, Публиковани резултати докторске дисертације и Биографија са библиографијом.**

**Увод** приказује детаљну морфологију дојке, путеве стероидогенезе до биосинтезе естрадиола као морфогена, детаљну топографију и фармакологију ER $\alpha$  као транскрипционог фактора као медијатора експресије гена приликом развоја канцера дојке, детаљан опис геномских директних и индиректних путева развоја канцера дојке, те преглед досадашњих лекова са SERM и SERD фармакологијом, као и деривата кумарина и брефелдина А као супресаната рака дојке.

**Експериментални део** детаљно приказује селекцију тренинг и тест сетова за развој и екстерну валидацију оптимизованих и робусних 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорних модела против ER $\alpha$ , опис методологија за генерисање 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорних модела, опис методологија за репродукцију и дефинисање биоактивних конформација антагониста ER $\alpha$ , концепте виртуелног скенирања и дизајна нових антагониста ER $\alpha$ , протоколе синтезе и спектралне идентификације нових антагониста ER $\alpha$ , протоколе експерименталних протокола *in vitro* и *in vivo*.

**Резултати и дискусија** приказују детаљну анализу оптимизованих и робусних 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорних модела, детаљну анализу способности различитих алгоритама и функција рангирања да репродукцију експериментално одређене конформације лиганда ER $\alpha$  и предвиде биоактивне конформације још нетестираних антагониста ER $\alpha$ , дискусију дизајна нових једињења и синтетичких протокола, дискусију резултата биолошке активности на нивоу ER $\alpha$ , на нивоу ER $\alpha$ (+) ћелијских линија канцера дојке, на нивоу ER $\alpha$ (+) ћелијских линија ендометријума, на нивоу сигналне трандукције, на нивоу ћелијског циклуса, на нивоу лабораторијских животињама Wistar соја са преиндукованим канцером дојке.

**Закључак** сумира све резултате и предлаже једињења за предклиничке и клиничке студије.

**Додатни материјали** сумирају Сlike, Табеле, спектралне податке које се односе на Експериментални део и Резултате и дискусију.

## **2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Канцер дојке представља други најчешћи узрочник смрти жена у постменопаузи. Већина дијагностикованих сличајева базирано је на експресији ER $\alpha$  као транскрипционог фактора, односно медијатора хормонског деловања естрадиола као морфогена у развоју рака дојке. Стога су велики напори у оквиру медицинске хемије, фармацеутске индустрије и медицине усмерени као проналаску ефикасног антагониста ER $\alpha$  са повољним фармаколошким профилем као лека за канцер дојке.

Како ER $\alpha$ (+) канцери представљају око 75% свих дијагностикованих канцера дојке, антиестрогени на нивоу ER $\alpha$  предоминантно се користе у лечењу истог и могу се на основу фармакологије класификовати као: 1) једињења која смањују ендегену продукцију естрогена у виду инхибитора ароматазе (енг. aromatase inhibitors, AI) и гонадотропин-отпуштајућих хормонских агониста (енг. gonadotropin-releasing hormone agonists); 2) хемијски ентитети који модулирају ER $\alpha$  као парцијални агонисти, затим као мешовити агонисти/антагонисти (селективни модулатори естроген рецептора, енг. selective estrogen receptor modulators, SERM), те као потпуни агонисти (селективних деградатора естроген рецептора, енг. selective estrogen receptor degrader or downregulator, SERD). Клиничка примена сваке од класа антиестрогена у лечењу канцера дојке зависи од неколико фактора: фазе развоја тумора, репродуктивног доба пацијента и претходне историје лечења.

SERMs и SERDs представљају главне класе терапеутика против рака дојке као модулатори ER $\alpha$ . SERMs испољавају одређени фармаколошки ефекат, али у односу на циљно ткиво (у неким ткивима су агонисти у другим антагонисти), док SERDs стимулишу деградацију рецептора независно од ткива. Обзиром да SERMs не стимулишу деградацију ER $\alpha$  њихова примена је оправдана у раној фази развоја канцера дојке када је потребно вршити супресију истог. Са друге стране, након администрације SERDs морају се биосинтетисати нове концентрације ER $\alpha$ , што је бенефитно код каснијих стадијума канцера али има импликације у хомеостази рецептора.

Предмет ове докторске дисертације био је развој нових SERMs на бази природних производа. До сада су развијене три SERM генерације: SERM I, којој припадају тамоксифен (енг. Tamoxifene, Tam, Nolvadex®) и торемифен (енг. toremifene, Far, Fareston®), SERM II, чији је представник ралоксифен (енг. raloxifene, Ral, Evista®), односно SERM III, којој припадају клинички медикаменти попут нафоксидина (енг. nafoxidine, Naf), ласофоксифена (енг. lasofloxifene, Las, Fablyn®), оспемифена (енг. ospemifene, Osp, Osphena®) и базадоксифена (енг. basadoxifene, Baz, Duavee®). Међутим, сваки од клинички примењиваних лекова испољава нежељена дејства па је потребно развијати терапеутике са супериорнијим фармаколошким профилем.

Тамоксифен, као први клинички употребљавани SERM, показује склоност да након дуготрајне примене индукује канцер ендометријума, нарочито његов активни метаболит 4-хидрокситамоксифен (енг. 4-hydroxytamoxifen, 4-ОНТ). Торемифен као *trans*-С1 дериват Там примењује се код напредних случајева рака дојке са метастазама али изазива цисте на јајницима и фиброиде материце. Хидрокси-дериват Тор оспемифен има примену у терапији код метастатског карцинома дојке и налази се у трећој фази клиничких испитивања за терапију постменопаузалне остеопорозе и урогениталне атрофије. Развој идоксифена са јодом на положају С4 обустављен је у фази III клиничких испитивања услед испољавања агонизма у ендометријуму. Континуални напори за смањењем нежељених ефеката на нивоу ендометријума довели су до развоја ралоксифена који није агонист ендометријума али јесте костију и кардиоваскуларног система, те показује унакрсну резистентност у односу на Там-третиране туморе дојке односно умерену активност према напреднијим карциномима дојке. Ипак, Ра1 је показао ефикасност у превенцији рака дојке, ипак уз малу биорасположивост, те се у клиничкој пракси употребљава за редуковање ризика од ER $\alpha$ (+) рака дојке код жена са предиспозицијама у пост-менопаузи. Његов дериват арзоксифен показао је бољу биорасположивост и антикацерогени профил, без ефекта на ендометријум, али је код Там-резистентних пацијената био неефикасан па је даљи развој обустављен у фази III клиничких испитивања. Базедоксифен је мешовити SERM/SERD који ипак повећава масу утеруса, односно изазива нциденце ендометријалне хиперплазије.

Са друге стране, једино SERD једињење одобрено од стране FDA јесте стероидно-компетитивни антагонист ER $\alpha$  фулвестранд (енг. fulvestrand, Ful, Faslodex®), док је у фази клиничких испитивања било и једињење GW-5538. Фулвестранд као лек испољава велику активност на нивоу канцера дојке и ендометријалног канцера и данас се користи код пацијената са метастазама, ипак уз лимириану биорасположивост. Ипак не може се примењивати код трудница и пацијенткиња које су на терапији антикоагулантима. GW5638 јесте аналог тамоксифена са активношћу на Там-резистентне ксенографте чији је даљи развој обустављен након фазе I клиничких испитивања. GDC-0810 јесте аналог GW5638 који показује благу агонистичку активност у ендометријалним ћелијама па је његов развој обустављен је фази II клиничких испитивања. AZD9496 јесте SERD који је тренутно у фази I клиничких испитивања.

Научна истраживања у оквиру ове докторске дисертације иницијално су обухватала развој кумарина и једињења слична кумаринима са SERM фармакологијом. Како природни, тако и синтетисани кумарини испитивани су као потенцијални лекови против канцера дојке. Тако, природни кумарини, 4-арил-3,4-дихидрокумарини (тј. неофлаванони) као и ( $\pm$ )-8-алкил-5,7-дихидрокси-4-(4-хидроксифенил)-3,4-дихидрокумарини као деривати неофлаванона, *N*-супституисани 4-амино-3-(2-метилбензил) кумарини и супституисани бензопиранобензотиазинони у основи су се понашали естрогено. Са друге стране, умбелиферон и нео-таншинлактон били су цитостатички агенси против ER $\alpha$ (+) ћелијских линија (односно, MCF-7 ћелијских линија).

Надаље, естрадиол-биокоњугати попут кумарин-17 $\beta$ -естрадиола, кумарин-17-оксимино-естрадиола, 8-метоксикумарин-естрогена и кумарина куплованих са 1,3,4-оксадиазолом, испољили су ниску до средњу  $\mu$ M антипролиферативну активност против

MCF-7 и MDA-MB-435 (односно ER $\alpha$ (-)) ћелијских линија. Други хибриди, попут хидразидихидразона, бензофенон-коњугованих кумарин-3-карбохидразида, кумарин-стилбен коњугата, хидроксилованих 3-фенилкумарина, кумарин-бензимидазола, сулфонамид аналога кумарина повезаних имино везом, 3-(3-(супституисаних фенил)акрилоил)-2*H*-хромен-2-она, 3-(3-оксосупституисаних фенил-3)-4-(2-(пиперидинил)етокси)фенил)пропил)-2*H*-хромен-2-она и 3-фенилкумарина супституисаних на положају C6 монастролом, показали су средњу до слабу  $\mu$ M антипролиферативну активност против MCF-7, T-47D (односно, ER $\alpha$ (+)) или MDA-MB-435 ћелијских линија.

Ниска до nM активност средњег интензитета постигнута је дериватима C4-4-метоксибензо[d][1,3]диоксол-хромен карбонитрила, док се прави напредак у погледу антипролиферације догодио развојем SERM једињења, попут 3-фенил-7-хидроксибензопиранона означених као **SP500263**, **BL-16d** и **BL-18d**, као и 3-арил-4-арилокси-2*H*-хромен-2-она и једињења са SERD фармакологијом, попут деривата оксифенилпропenske киселине са ознаком **5AK2**, комплексираним са ER $\alpha$  и доступним на Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), односно **SS5020**, који су испољили ниску nM активност против MCF-7 ћелијска линија.

У почетку непланирано, али као последица експерименталних резултата, деривати брефелдина А (енг. brefeldin A, BFA) као модулатори ER $\alpha$  постали су предмет приложене докторске дисертације. Претходно публикована антиканцерогена активност BFA и његових деривата BFA против рака дојке повезана је са способношћу једињења да индукују апоптозу и поремете *cis*-Голгијев апарат: C4- и C7-естри BFA испољили су nM антипролиферативну активност против MCF-7 ћелијских линија, C4-сукцинил или глутарил BFA аналози и деривати који су на положају C7 супституисани вишим масним киселинама испољили су активност против MCF-7 ћелијских линија nM до  $\mu$ M опсегу концентрација, док су аналози BFA коњуговани са сулфидом и сулфоксидом такође били потентни против MDA-MB-435 ћелијских линија у сличном опсегу концентрација.

До сада публиковани и овде сумирани резултати антиканцерогене активности деривата кумарина и брефелдина А указали су да је одабрана тема докторске дисертације научно актуелна и валидна.

### 3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада

Докторска дисертација под насловом „Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама” кандидата Незрине Куртановић припада научној области Хемија, ужа научна област Биохемија. Резултати изложени у оквиру докторске дисертације сумирају протоколе рационалног дизајна, синтезе и биолошке евалуације *in vitro* и *in vivo* нових антагониста ER $\alpha$  са SERM фармакологијом, као супресаната канцера дојке.

Биохемијски постулати приложене докторске дисертације базирани су на детаљној хемоинформатичкој анализи интеракција парцијалних агониста, односно једињења са SERM и SERD фармакологијом, ко-кристализованих унутар ER $\alpha$ , како

природног тако и мутираног типа, а чији фармаколошки профил доводи до супресије канцера дојке, респективно. Лиганд-ER $\alpha$  интеракције интерпретиране су након генерисања оптимизованих, робусних и предиктивних 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорних модела, са сврхом дефинисања универзалних молекуларних детерминанти неопходних за процес рационалног дизајна нових једињења, које су у оквиру приложене докторске дисертације примењене за дизајн једињења са SERM фармакологијом.

По дефинисању, 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорни модели упарени су са алгоритмима за генерисање биоактивних конформација нетестираних једињења, чија је ефикасност претходно тестирана проценом способности репродукције експериментално одређених конформација ко-кристализованих лиганата, након чега су модели екстерно валидирани као алати за предвиђање биолошке активности, како на нивоу једињења чија је активност била позната али биоактивна конформација не (једињења из литературе која су чинила одговарајуће тест сетове), тако и на нивоу новодизајнираних агенаса против рака дојке као антагониста ER $\alpha$ .

Применом правила за рационални дизајн лиганата ER $\alpha$ , проистеклих из 3-D QSAR, COMBINE $\Gamma$  и 3-D фармакофорних модела, дизајниране су три серије нових једињења са SERM фармакологијом, **3DQP**- (деривати кумарина), **СВЕ**- (деривати кумарина) и **3DP**- (деривати брефелдина А) серије, респективно, након чега су једињења са оптималним биоактивним конформацијама, које указују на SERM фармакологију, односно најбољом предвиђеном антагонистичком активношћу синтетисана (структуре и чистоћа једињења потврђене су одговарајућим  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{15}\text{N}$  NMR,  $^{17}\text{O}$  NMR, GC/MS и HPLC спектрима) и подвгнута опсежним фармаколошким студијама *in vitro* и *in vivo*:

- 1) на нивоу ER $\alpha$ , у смилу испољавања антагонизма и одсуства деградације рецептора, чиме је SERM фармакологија експериментално потврђена;
- 2) на нивоу ER $\alpha$ (+) ћелијских линија, чиме је потврђена антипролиферативна активност против канцера дојке;
- 3) на нивоу ER $\alpha$ (+) ћелијских линија ендометријума, чиме је потврђено да једињења не изазивају канцер ендометријума, што је чест нежељени ефекат једињења са SERM фармакологијом;
- 4) на нивоу сигналне трандукције, чиме су потврђени унутрашњи путеви који доводе до антипролиферације ER $\alpha$ (+) ћелијских линија;
- 5) на нивоу ћелијског циклуса, чиме је потврђено у којој фази деобе ER $\alpha$ (+) ћелијских линија администрирана једињења блокирају раст и развој истих;
- 6) на нивоу лабораторијских животињама Wistar соја са преиндукованим канцером дојке;

чиме је потврђено да међу синтетисаним једињењима постоје кандидати за клиничка истраживања, и то **3DQ-4a**, **3DQ-2a**, **3DQ-1a**, **3DQ-1b**, **3DQ-2b**, **3DQ-3b**, **СВЕ-4**, **СВЕ-5**, **СВЕ-3**, **3DPQ-12**, **3DPQ-3**, **3DPQ-9**, **3DPQ-4**, **3DPQ-2** односно **3DPQ-1**.

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације дискутовани су и стављени у контекст досадашњих релевантних литературних података из области биохемије и екологије канцера дојке. Актуелни и адекватно одабрани, у складу са



проучаваном тематиком, литературни подаци упоређивани су са резултатима добијеним у оквиру ове дисертације.

#### 4. Преглед остварених резултата рада кандидата

Незрина Куртановић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из области биохемије, што је потврђено научним радовима публикованим у научним часописима међународног значаја (категорија **M20**). Поред тога, кандидат је учествовао на различитим научним конференцијама. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Незрине Куртановић публиковани у међународним научним часописима (5 радова), те у виду саопштења на националним научним скуповима (15 саопштења). Такође, Незрине Куртановић ко-аутор је једног универзитетског уџбеника, односно два уџбеника за основно образовање, а такође је и аутор једне монографије, односно шест уџбеника за основно образовање.

##### 4.1. Научни радови публиковани у међународним часописима

- 4.1.1. D. Simijonović, E.-E. Vlachou, Z. D. Petrović, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas, N. Stanković, **N. Mihović**, M. P. Mladenović, Dicoumarol derivatives: Green synthesis and molecular modelling studies of their anti-LOX activity, *Bioorganic Chemistry* 80 (2018) 741–752.

ISSN 0045-2068

doi: 10.1016/j.bioorg.2018.07.021

Категорија: **M21**

(IF<sub>2017</sub> = 3.929; област: Biochemistry & Molecular Biology; 78/292)

- 4.1.2. **N. Mihović**, N. Tomašević, S. Matić, M. M. Mitrović, D. A. Kostić, M. Sabatino, L. Antonini, R. Ragno, and M. Mladenović, Human Estrogen Receptor  $\alpha$  Antagonists. Part 1: 3-D QSAR-Driven Rational Design of Innovative Coumarin-Related Antiestrogens as Breast Cancer Suppressants through Structure-Based and Ligand-Based Studies, *Journal of Chemical Information and Modeling* 61 (2021).

ISSN 1549-9596

doi: 10.1021/acs.jcim.1c00530

Категорија: **M21**

(IF<sub>2021</sub> = 6,152; област: Chemistry, Medicinal; 9/63)

- 4.1.3. **N. Kurtanović**, N. Tomašević, S. Matić, M. M. Mitrović, D. A. Kostić, M. Sabatino, L. Antonini, R. Ragno, and M. Mladenović, Human estrogen receptor  $\alpha$  antagonists, part 2: Synthesis driven by rational design, in vitro antiproliferative, and in vivo anticancer evaluation of innovative coumarin-related antiestrogens as breast cancer suppressants, *European Journal of Medicinal Chemistry* 227 (2021).

ISSN 0223-5234

doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113869

Категорија: **M21a**

(IF<sub>2021</sub> = 7,088; област: Chemistry, Medicinal; 5/63)

- 4.1.4. M. Mladenović, B. B. Arsić, N. Stanković, N. Mihović, R. Ragno, A. Regan, J. S. Milićević, T. M. Trtić-Petrović, R. Micić, The targeted pesticides as Acetylcholinesterase inhibitors: comprehensive cross-organism molecular modelling studies performed to anticipate the pharmacology of harmfulness to humans *in vitro*, *Molecules*, 23 (2018) 2192.

ISSN 1420-3049

doi: 10.3390/molecules23092192

Категорија: **M22**

(IF<sub>2017</sub> = 3.098; област: Biochemistry & Molecular Biology; 131/293)

- 4.1.5. N. Kurtanović, N. Tomasević, S. Matić, E. Proia, M. Sabatino, L. Antonini, M. Mladenović, R. Ragno, Human Estrogen Receptor Alpha Antagonists, Part 3: 3-D Pharmacophore and 3-D QSAR Guided Brefeldin A Hit-to-Lead Optimization toward New Breast Cancer Suppressants, *Molecules*, 27 (2022) 2823.

ISSN 1420-3049

doi: 10.3390/molecules27092823

Категорија: **M22**

(IF<sub>2021</sub> = 4,927; област: Biochemistry & Molecular Biology; 114/296)

4.2. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)

- 4.2.1. J. Katanić, T. Boroja, V. Mihailović, S. Matić, N. Stanković, N. Mihović, M. Mladenović, V. Stanković, Protective effects of *Filipendula ulmaria* extracts on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, The International Bioscience Conference and the 6th International PSU-UNS Conference-IBSC 2016, 19-21 September 2016, Novi Sad, Serbia, p. 256-257.

Нема ISBN броја

- 4.2.1. T. Boroja, V. Mihailović, J. Katanić, G. Rosić, D. Selaković, J. Joksimović, V. Stanković, M. Mladenović, N. Stanković, N. Mihović, Nephroprotective effects of *Satureja hortensis* L. against cisplatin-induced toxicity, The International Bioscience Conference and the 6th International PSU-UNS Conference-IBSC 2016, 19-21 September 2016, Novi Sad, Serbia, p. 268-269.

Нема ISBN броја

- 4.2.2. J. Katanić, T. Boroja, San-Po Pan, S. Nikles, R. Bauer, V. Mihailović, M. Mladenović, N. Stanković, N. Mihović, *Lunnaria annua* L. (annual honesty) as a new antioxidant and anti-inflammatory agent, XXIV Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, 11-14 September 2016, Ohrid, Republic of Macedonia, p. 82.

ISBN 978-9989-760-13-6

- 4.2.3. T. Boroja, V. Mihailović, J. Katanić, G. Rosić, D. Selaković, J. Joksimović, M. Mladenović, N. Stanković, N. Mihović, Hepatoprotective efficacy of summer savory against cisplatin-induced oxidative damage in rats, XXIV Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, 11-14 September 2016, Ohrid, Republic of Macedonia, p. 84.

ISBN 978-9989-760-13-6

- 4.2.4. **N. Mihović**, S. Matić, S. Stanić, N. Stanković, M. Mladenović, DNA conservation by hesteretin: the mechanism of inhibition of EMS-induced alkylation, 1st Congress of Molecular Biologist of Serbia (CoMBoS), Belgrade 2017, p. 59.  
ISBN 978-86-7078-136-8
- 4.2.5. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, *Salvia sclarea* L. essential oil as possible natural antimicrobial and antigenotoxic agent, 3rd International Conference on Plant Biology (22nd SPPS Meeting), 9-12 June 2018, Belgrade, Serbia, PP4-21.  
ISBN 978-86-912591-4-3
- 4.2.6. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, Antimicrobial and antigenotoxic activity of *Ocimum basilicum* L. essential oil, 3rd International Conference on Plant Biology (22nd SPPS Meeting), 9-12 June 2018, Belgrade, Serbia, PP4-22.  
ISBN 978-86-912591-4-3
- 4.2.7. B. B. Arsić, M. Mladenović, N. Stanković, **N. Mihović**, R. Ragno, A. Regan, J. Milićević, T. M. Trtić Petrović, R. Micić, Selected pesticides as acetylcholine esterase inhibitors: theoretical and experimental studies, 6th Edition of International Conference and Exhibition on Organic Chemistry, 16-17 August 2018, Dublin, Ireland, p 23. Biljana B Arsić et al., J Org Inorg Chem 2018, Volume 4 DOI: 10.21767/2472-1123-C4-011  
ISSN 2472-1123
- 4.2.8. **N. Mihović**, S. Matić, J. Muškinja, A. Burmudzija, Z. Ratković, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, *In vitro* DNA protective activity of selected pyrazolines. 6th Congress of the Serbian Genetic Society, 13-17 October 2019, Vrnjačka banja, Serbia, 03-07.  
ISBN 978-86-87109-15-5
- 4.2.9. **N. Mihović**, S. Matić, J. Muškinja, A. Burmudzija, Z. Ratković, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, DNA damage induced by selected pyrazolines in rat liver using comet assay. 6th Congress of the Serbian Genetic Society, 13-17 October 2019, Vrnjačka banja, Serbia, 03-08.  
ISBN 978-86-87109-15-5
- 4.2.10. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, Antimikrobna i antigenotoksična aktivnost etarskog ulja vrste *Anthemis mixta* L., Drugi kongres biologa Srbije (IIKBS), 25-30 Septembar 2018, Kladovo, Srbija, Knjiga sažetaka, str. 74.  
ISBN 978-86-81413-08-1
- 4.2.11. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, *In vitro* antimikrobna i antigenotoksična aktivnost etarskog ulja biljke *Thymus vulgaris* L., Drugi kongres biologa Srbije (IIKBS). 25-30 Septembar 2018. Kladovo, Srbija. Knjižica

4.2.12. N. Mihović, N. Stanković, M. Mladenović, R. Ragno, 3-D QSAR-driven design of novel coumarin ER $\alpha$  antagonists, Sixth Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, 27<sup>th</sup> October 2018, Book of Abstracts, p. 76.

ISBN 978-86-7132-072-6

4.2.13. N. Stanković, N. Mihović, M. Mladenović, R. Ragno, hDHFR inhibitors: Molecular determinants seen through the structure-based 3-D QSAR, Sixth Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, 27<sup>th</sup> October 2018, Book of Abstracts, p. 89.

ISBN 978-86-7132-072-6

4.2.14. N. Kurtanović, J. J. Ajduković, Anđjela A. Franich, Snežana Rajković, DNK interakcije 17-supstituisanih A-modifikovanih androstanskih derivata, 57. Savetovanje Srpskog hemijskog društva (SHD) 18-19 Jun 2021, Kragujevac, Srbija, Knjiga sažetaka, str. 92.

ISBN 978-86-7132-077

#### 4.3. Монографије, посебна поглавља у научним књигама (M12)

Незрина Миховић, Динуклеарни комплекси платине(II) са азот-донорским лигандима, 2020. година, „Задужбина Андрејевић”, Београд.

ISSN 1821-2484

ISBN 978-86-525-0395-7

#### 4.3.1. Дидактичка средства

##### 4.3.1.1. Универзитетски уџбеник

др Милан Младеновић, Проф. Рино Рagno, др Невена Станковић, Незрина Миховић, маг. хем., РАЦИОНАЛНИ ДИЗАЈН БИОАКТИВНИХ ЈЕДИЊЕЊА: Од теоријског до практичног приступа, 2018. година, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац.

ISBN 978-86-6009-054-8

COBISS.SR-ID 267565580

#### 4.3.2. Уџбеници за основно образовање

4.3.2.1. Незрина Миховић, Милош Козић, Невена Томашевић, Драгица Крвавац, Милан Младеновић, Хемија 7, Уџбеник за седми разред основне школе, 2020. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.

ISBN 978-86-533-0396-9

4.3.2.2. Милош Козић, Невена Томашевић, Драгица Крвавац, Незрина Миховић, Милан Младеновић, Хемија 7, Лабораторијске вежбе са задацима за седми разред основне школе, 2020. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.

ISBN 978-86-533-0395-2

4.3.2.3. Незрина Миховић, Хемија 7, дигитални уџбеник за седми разред основне школе, 2020. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.

- 4.3.2.4. **Незрина Миховић**, Хемија 7, тестови за седми разред основне школе, 2020. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.
- 4.3.2.5. **Незрина Миховић**, Приручник за наставнике за седми разред основне школе, 2020. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.
- 4.3.2.6. **Незрина Куртановић**, Хемија 8, дигитални уџбеник за разред основне школе, 2021. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.
- 4.3.2.7. **Незрина Куртановић**, Хемија 8, тестови за осми разред основне школе, 2021. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.
- 4.3.2.8. **Незрина Куртановић**, Приручник за наставнике за осми разред основне школе, 2021. година, Издавачка кућа „Klett”, Београд.

## 5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Незрине Миховић у оквиру ове докторске дисертације су објављени у врхунским међународним часописима (три рада, један из категорије **M21**, један из категорије **M21a**, један из категорије **M22**). Укупан импакт фактор радова проистеклих из докторске дисертације је 18,167. Публиковани резултати односе се на дизајн, синтезу и фармаколошку евалуацију нових антагониста ER $\alpha$  на основу 3-D QSAR и 3-D фармакофорних студија, док су резултати проистекли из COMBINEg модела приказани у тексту докторске дисертације и у фази припреме за публикавање. Поред тога, кандидат је резултате своје дисертације презентовао у виду саопштења на националним научним скуповима (1. саопштење).

### 5.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме за докторску дисертацију

- 5.1.1. **N. Mihović**, N. Tomašević, S. Matić, M. M. Mitrović, D. A. Kostić, M. Sabatino, L. Antonini, R. Ragno, and M. Mladenović, Human Estrogen Receptor  $\alpha$  Antagonists. Part 1: 3-D QSAR-Driven Rational Design of Innovative Coumarin-Related Antiestrogens as Breast Cancer Suppressants through Structure-Based and Ligand-Based Studies, *Journal of Chemical Information and Modeling* 61 (2021) 5028-5053.

ISSN 1549-9596

doi: 10.1021/acs.jcim.1c00530

Категорија: **M21**

(IF<sub>2021</sub> = 6,152; област: Chemistry, Medicinal; 9/63)

- 5.1.2. N. Kurtanović**, N. Tomašević, S. Matić, M. M. Mitrović, D. A. Kostić, M. Sabatino, L. Antonini, R. Ragno, and M. Mladenović, Human estrogen receptor  $\alpha$  antagonists, part 2: Synthesis driven by rational design, *in vitro* antiproliferative, and *in vivo* anticancer evaluation of innovative coumarin-related antiestrogens as breast cancer suppressants, *European Journal of Medicinal Chemistry* 227 (2021) 113869.

ISSN 0223-5234

doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113869

Категорија: **M21a**

(IF<sub>2021</sub> = 7,088; област: Chemistry, Medicinal; 5/63)

- 5.1.3. N. Kurtanović**, N. Tomasević, S. Matić, E. Proia, M. Sabatino, L. Antonini, M. Mladenović, R. Ragno, Human Estrogen Receptor Alpha Antagonists, Part 3: 3-D Pharmacophore and 3-D QSAR Guided Brefeldin A Hit-to-Lead Optimization toward New Breast Cancer Suppressants, *Molecules*, 27 (2022) 2823.

ISSN 1420-3049

doi: 10.3390/molecules27092823

Категорија: **M22**

(IF<sub>2021</sub> = 4,927; област: Biochemistry & Molecular Biology; 114/296)

**5.2. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64) у оквиру теме за докторску дисертацију**

- 5.2.1. N. Mihović**, N. Stanković, M. Mladenović, R. Ragno, 3-D QSAR-driven design of novel coumarin ER $\alpha$  antagonists, Sixth Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, 27<sup>th</sup> October 2018, Book of Abstracts, p. 76.

ISBN 978-86-7132-072-6

**6. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „**Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама**” у потпуности остварени, да су резултати добијени након развоја 3-D QSAR и 3-D фармакофорних студија публиковани у научним часописима из категорије **M21a**, **M21** и **M22**, док су резултати добијени након COMBINEr у припреми за публикавање.

**7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају оригинални научни допринос Незрине Куртановић у области Биохемије. Сматрамо да ова докторска дисертација, са теоријског и са практичног становишта, представља значајан допринос масивној примени хеминформатичких метода у процесу рационалног дизајна лекова, валидацији примењивости метода у смислу процене тачности предикције активности дизајнираних једињења након њихове синтезе и фармаколошких студија, те да су развијена једињења са SERM фармакологијом на бази

природних производа кандидати за клиничка испитивања и будућност терапије против рака дојке. Истовремено, захваљујући резултатима постигнутим у оквиру ове докторске дисертације отвара се и могућност даљих истраживања.

#### **8. Начин презентовања резултата научној јавности**

Научни доприноси ове докторске дисертације потврђени су публикавањем научних резултата у врхунским истакнутим међународним часописима (три рада, један из категорије **M21**, један из категорије **M21a**, један из категорије **M22**). Укупан импакт фактор радова проистеклих из докторске дисертације је 18,167. Докторска дисертација је написана на 1240 страна, садржи 90 слика у главном тексту и 705 слика у оквиру додатних материјала, 10 шема, 40 табела у главном тексту и 88 табела у оквиру додатних материјала, те 410 литературних података. Дисертација је подељена на поглавља **Захвалница, Сажетак, Summary, Постулати докторске дисертације, Увод (1-82), Експериментални део (83-206), Резултати и дискусија (207-425), Закључак (426), Литература, Додатни материјали, Публиковани резултати докторске дисертације и Биографија са библиографијом.**

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

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Незрине Куртановић** под насловом: „Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама” представља оригинални научни рад из области биохемије, урађен под менторством, др Милана Младеновића, ванредног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Докторска дисертација сумира рационални дизајн нових SERM једињења применом 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорних студија, синтезу новодизајнираних једињења и њихову биолошку активност *in vitro* и *in vivo*. Од три серије једињења, њих петнаест, и то **3DQ-4a**, **3DQ-2a**, **3DQ-1a**, **3DQ-1b**, **3DQ-2b**, **3DQ-3b**, **СВЕ-4**, **СВЕ-5**, **СВЕ-3**, **ЗDPQ-12**, **ЗDPQ-3**, **ЗDPQ-9**, **ЗDPQ-4**, **ЗDPQ-2** односно **ЗDPQ-1**, показују потенцијал да буду кандидати за клиничка истритивања. Квалитет научних резултата ове докторске дисертације потврђен је њиховом публикацијом у врхунским међународним часописима са SCI листе (три рада, један из категорије **M21**, један из категорије **M21a**, један из категорије **M22**). Укупан импакт фактор радова проистеклих из докторске дисертације је 18,167. С обзиром на наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Незрини Куртановић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.



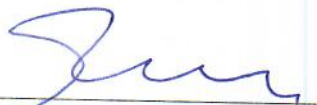
У Нишу, Крагујевцу и Риму  
07.09.2022. године

## КОМИСИЈА



---

**др Данијела А. Костић**  
редовни професор,  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Нишу,  
ужа научна област: Органска хемија са биохемијом,  
председник комисије



---

**др Марина Митровић**  
редовни професор,  
Факултет медицинских наука,  
Универзитет у Крагујевцу,  
ужа научна област: Биохемија,  
члан комисије



---

**Професор Рино Рањо (Prof. Rino Ragno),**  
редовни професор,  
Факултет за фармацију и медицину,  
Sapienza Универзитет у Риму, Република Италија,  
ужа научна област: Медицинска хемија,  
члан комисије

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
И  
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINE<sub>T</sub> и 3-D фармакофорним студијама“ кандидата **Незрине Куртановић**, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

Руководилац докторских студија  
на Институту за хемију

Vladimir  
Petrović

Digitally signed by  
Vladimir Petrović  
Date: 2022.09.07  
11:18:59 +02'00'

др Владимир Петровић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
И  
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорним студијама“ кандидата **Незрине Куртановић**, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

Руководилац докторских студија  
на Институту за хемију

**Vladimir  
Petrović**

Digitally signed by  
Vladimir Petrović  
Date: 2022.09.07  
11:18:59 +02'00'

др Владимир Петровић

**ЗАХТЕВ**  
**ЗА ДАВАЊЕ САГЛАСНОСТИ НА ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ**  
**ДИСЕРТАЦИЈЕ/ ДОКТОРСКОГ УМЕНИЧКОГ ПРОЈЕКТА**

**ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

да у складу са чл. 40 Закона о високом образовању и чл. 46 Статута Универзитета да сагласност на извештај Комисије о оцени урађене докторске дисертације/докторског уметничког пројекта:

Назив дисертације: Антагонисти естроген рецептора  $\alpha$ : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама  
Научна/Уметничка област УДК(текст): Хемија-Биохемија (577.1)  
Ужа научна/ Ужа уметничка област (текст): Хемија-Биохемија  
Ментор/ментор и коментор др Милан Младеновић, ванредни професор

**ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Презиме и име кандидата: Незрина Куртановић  
Назив завршеног факултета: Државни универзитет у Новом Пазару  
Одсек, група, смер: Хемијско-технолошки факултет, смер Хемија  
Година дипломирања: 2014.  
Назив студијског програма докторских академских студија: Хемија  
Научна/уметничка област: Хемија-Биохемија  
Датум одобравања теме: Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу бр.Одлуке IV-01-18/12, датум: 23.01.2019.  
Факултет и место: Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Назив и седиште организације у којој је кандидат запослен: Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Радно место: Истраживач-сарадник

**ПОТВРЂУЈЕМО ДА КАНДИДАТ ИСПУЊАВА УСЛОВЕ УТВРЂЕНЕ ЧЛ. 40 ЗАКОНА О**  
**ВИСОКОМ ОБРАЗОВАЊУ И ЧЛ. 46 СТАТУТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

У прилогу вам достављамо:

- Извештај комисије о оцени урађене докторске дисертације/докторског уметничког пројекта;
- Одлуку Наставно-научног већа Природно-математичког факултета о прихватању извештаја комисије о урађеној докторској дисертацији/докторског уметничког пројекта;
- Потпуни извештај о провери оригиналности докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта и
- Оцену ментора о извештају о провери оригиналности докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта

Крагујевац,  
12. 9. 2022.



♂ ДЕКАН с  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

Марија Станић  
Проф. др Марија Станић