

ПРИЈЕВНО 05.02.2021

Орг.

03 80/13 - -

Милутин Јанко
Димитријевић

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 23. децембра 2020. године (број одлуке: 620/ XI-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20. јануара 2021. године (број одлуке: IV-01-18/8), именовани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Маријане П. Касаловић за израду докторске дисертације под насловом: „**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ЗЛАТО(III) И ЗЛАТО(I) ЈОНА СА ЛИГАНДИМА S-ДОНОРСКОГ ТИПА**“.

На основу података којима располажемо подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Добро је познато да *cis*-платина и деривати на бази платина(II) јона поседују антитуморску активност и користе се у лечењу различитих облика тумора (јајника, тестиса, главе и врата, плућа...). Антитуморска активност цисплатине и других комплекса платине(II) заснива се на њиховој интеракцији са DNK у ћелији. Велики проблем код примене ових једињења је тај што платина(II), као мека *Lewis*-ова киселина, показује велики афинитет према молекулима који у својој структури имају атом сумпора (у облику тиолне или тиоетарске групе). Ове интеракције комплекса платина(II) јона инхибирају антитуморску активност, стварају резистенцију на деловање антитуморских агенаса, изазивају токсично деловање комплекса платине(II) јона (нефротоксичност, неуротоксичност, хепатотоксичност...), што уопштено говорећи ограничава њихову употребу у терапији лечења канцера. Последњих деценија се ради интензивно на синтези нових антитуморских једињења, који би имали већу селективност, а мању токсичност у односу на агенсе који су већ дуги низ година у клиничкој примени. Утврђено је да неки комплекси злато(III) и злато(I) јона показују антитуморску активност на различитим ћелијским линијама. Избор лиганада за синтезу комплекса има главну улогу у њиховој реактивности, стабилности и липофилности. Лиганди *S*-донорског типа са јонима злата(III) и злата(I) дају стабилне комплексе, што онемогућава диспропорционисање и редукцију до елементарног злата. Ауранофин, који се широко користи у лечењу реуматоидног артритиса, је комплекс злато(I) јона са *S*-донорским лигандом.

Имајући у виду наведене чињенице у оквиру предложене теме за докторску дисертацију, предвиђена је синтеза комплекса злата(III) и злата(I) јона са новим дитиокарбаматним и супституисаним 2-аминотиазолним лигандима, испитивање њихове антитуморске активности и механизма изумирања ћелија, као и интеракција са биолошки активним молекулима. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу дати допринос у области Бионеорганске и Координационе хемије добијањем нових комплекса злата(III) и злата(I) јона као потенцијалних антитуморских агенаса.

Веза са досадашњим истраживањима

Маријана П. Касаловић је члан истраживачке групе за Неорганску хемију у оквиру Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која се бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности комплекса јона метала који углавном припадају платинској групи метала. Предмет научних истраживања кандидата Маријане П. Касаловић је синтеза и карактеризација нових комплекса злато(III) и злато(I) јона са одговарајућим дитиокарбаматима и супституисаним 2-аминотиазолима као лигандима. У оквиру докторске дисертације биће испитана антитуморска активност добијених лиганада и комплекса, механизам њиховог деловања, као и интеракције синтетисаних комплекса са биолошки важним молекулима (СТ-DNK, албумин), што ће допринети бољем разумевању деловања ових једињења и њиховој потенцијалној примени као фармаколошких агенаса.

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

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Реакцијом дитиокарбаматних лиганада са злато(III) јонима добијају се комплекси квадратно-планарне или квадратно-пирамидалне геометријске структуре, где су два молекула лиганда везана бидентатно за јон злата(III) преко атома сумпора.
- Реакцијом дитиокарбаматних лиганада са злато(I) јонима добијају се комплекси линеарне геометријске структуре, при чему се један атом сумпора дитиокарбаматног лиганда везује за јон злата(I).
- Супституисани 2-аминотиазоли координују се за злато(III) јон бидентатно преко азотовог и сумпорног атома хетероцикличног прстена, док са злато(I) јонима граде линеарне комплексе координацијом преко атома сумпора из једног молекула и амино-группе из другог молекула лиганда. И у једном и у другом случају јони злата са лигандом реагују у односу 1:2.
- Синтеза свих комплекса злата мора се вршити без присуства светlosti.
- Синтетисани комплекси биће окарактерисани применом различитих спектроскопских (^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis), електрохемијских и кристалографских метода (дифракција X-зрака са кристала), као и применом масене спектрометрије и мерењем моларне проводљивости.

- Испитиваће се интеракције синтетисаних комплекса са биолошки значајним молекулима (CT-DNK, албумин) применом гел-електрофорезе, UV-Vis спектрофотометрије, спектрофлуорометрије и цикличне волтаметрије.
- Антитуморска активност синтетисаних једињења испитиваће се *in vitro* на различитим туморским и нормалним ћелијским линијама применом МТТ и СВ тестова.
- Флуоросцентним микроскопом и проточним цитометром биће праћена морфологија смрти ћелија и ћелијски циклус.
- Главни циљ ове докторске дисертације је синтеза потенцијалних антитуморских агенаса.

Методе истраживања

Основне методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају синтезу и карактеризацију нових комплекса злата(III) и злата(I) јона са дитиокарбаматним и супституисаним 2-аминотиазолним лигандима, помоћу елементалне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије, ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије, моларне проводљивости и рендгенске структурне анализе. Такође, проучаваће се интеракције комплекса са DNK помоћу UV-Vis спектрофотометрије у циљу одређивања константе везивања (K_b) и помоћу флуоресцентне спектроскопије. Следећа фаза истраживања биће усмерена на испитивање *in vitro* антитуморске активности добијених комплекса применом МТТ и СВ тестова.

Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће приказан значај комплексних једињења различитих јона метала у медицини, са посебним нагласком на комплексе јона злата(III) и злата(I), као и значај дитиокарбамата и лиганада који садрже тиазолни прстен за синтезу биолошки активних једињења. У Експерименталном делу дисертације, детаљно ће бити описани поступци за синтезу дитиокарбаматних лиганада, као и и нових комплекса злато(III) и злато(I) јона са одговарајућим дитиокарбаматима и супституисаним 2-аминотиазолима. У овом делу дисертације ће бити описане и методе за структурну карактеризацију добијених комплекса и методе за испитивање њихове биолошке активности. У делу дисертације који се односи на Резултате и Дискусију биће приказани резултати спектроскопске и кристалографске карактеризације синтетисаних комплекса, резултати добијени испитивањем њихове антитуморске активности и механизма њиховог деловања, као и интеракција са биолошким молекулима (CT-DNK, албумин).

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

Увидом у научна истраживања и резултате кандидата Маријане П. Касаловић, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ЗЛАТО(III) И ЗЛАТО(I) ЈОНА СА ЛИГАНДИМА S-ДОНОРСКОГ ТИПА**“ оригинална идеја.

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

Комплексна једињења злато(III) и злато(I) јона са лигандима S-донорског типа имају већу антитуморску активност у односу на лиганде, јер делокализовани π -електрони повећавају липофилни карактер јона метала омогућавајући његово лакше продирање кроз липидне мембрane. Утврђено је да неки комплекси злато(I) јона показују изузетну активност према различитим ћелијским линијама. Са друге стране дитиокарбаматни комплекси злато(III) јона су ушли у фазу клиничких испитивања у лечењу канцера. Обзиром да су комплекси злато(II) јона изоелектронски и изоструктурни са платина(II) комплексима, разуме се значај антитуморских испитивања ових комплекса. Очекује се да ови комплекси имају сличну активност као цисплатина, односно да је DNK њихов циљани молекул. Избор лиганада у синтези комплекса злато(III) и злато(I) јона може допринети бољим физичко-хемијским и биолошким особинама ових комплекса, јер лиганди коришћени у синтези имају у својој структури поред атома сумпора и атоме азота, који би могли да учествују у стварању водоничних веза и лакшем везивању са DNK. У циљу синтезе нових комплекса метала који ће имати већу селективност у односу на једињења која се већ примењују у медицини као антитуморски агенси, у овој дисертацији биће описана синтеза, спектроскопска (^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis), електрохемијска и кристалографска карактеризација комплекса злато(III) и злато(I) јона са одговарајућим дитиокарбаматима и супституисаним 2-аминотиазолима. У циљу одређивања механизма деловања синтетисаних комплекса, испитиваће се њихове интеракције са биолошки значајним молекулима (CT-DNK, албумин) применом гел-електрофорезе, UV-Vis спектрофотометрије, спектрофлуорометрије и цикличне волтаметрије. Антитуморска активност синтетисаних једињења испитиваће се *in vitro* на различитим туморским и нормалним ћелијским линијама применом MTT и CV тестова, док помоћу флуоросцентног микроскопа и проточног цитометра биће праћена морфологија смрти ћелија и ћелијски циклус.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Небојшу Ђ. Пантелића, ванредног професора Пољопривредног факултета Универзитета у Београду.

Образложение: Др Небојша Ђ. Пантелић се бави истраживањима из научне области Хемија, и до сада има 20 публикованих радова у реномираним часописима са SCI листе, као и већи број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Руководилац је билатералног пројекта Универзитета у Београду и Универзитета Примењених наука у Мерзебургу под називом: „Процена антиканцерогеног потенцијала (ansa)-титаноцена(IV) и трифенилкалaj(IV) једињења која садрже деривате оксипрозина (Evaluation of anticancer potential of (ansa)-titanocene(IV) and tryphenyltin(IV) compounds)“. Успешно се бави синтезом и

карактеризацијом комплекса злата(III), испитивањем њихове антитуморске активности и интеракција са биомолекулима, пептидима и нуклеинским киселинама, као и њиховог антиоксидативног потенцијала.

На основу горе наведених чињеница, имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Небојша Ђ. Пантелић испуњава услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област докторске дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањима у областима Неорганске и Координационе хемије. Др Небојша Ђ. Пантелић је ванредни професор на Пољопривредном факултету Универзитета у Београду. Др Верица В. Јевтић (председник комисије) је ванредни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Др Данијела Љ. Стојковић је научни сарадник на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

6. Кратка биографија кандидата

Маријана П. Касаловић је рођена 12.11.1987. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је 2002. године у Крагујевцу, а средњу Медицинску школу - смер фармацеутски техничар 2006. године такође у Крагујевцу. Природно-математички факултет у Крагујевцу, група хемија, уписала је школске 2006/2007 године где је дипломирала 11.10.2017. године са просечном оценом 9,00 (по старом плану и програму). Докторске академске студије хемије уписала је 2017/2018 године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Као истраживач приправник учествује на билатералним пројекту Универзитета у Крагујевцу и кинеског института Materia Medica под називом „Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана (Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants)“. Такође, учесник је билатералног пројекта Универзитета у Београду и Универзитета Примењених наука у Мерзебургу под називом: „Процена антиканцерогеног потенцијала (ansa)-титаноцена(IV) и трифенилкалаж(IV) једињења која садрже деривате оксипрозина (Evaluation of anticancer potential of (ansa)-titancene(IV) and tryphenyltin(IV) compounds)“. До сада је публиковала један рад у истакнутом међународном часопису категорије M22, један рад у водећем часопису националног значаја (категорије M51) и 5 саопштења на међународним и домаћим скуповима. Кандидат учествује у извођењу практичне наставе предмета из области Неоргански индустријски загађивачи.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Кандидат до сада има **1** рад публикован у истакнутом међународном часопису (категорије **M22**) и **1** рад публикован у водећем часопису националног значаја (категорије **M51**). Поред тога има **5** научних саопштења на међународним и националним конференцијама.

Списак публикација кандидата

1. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M22):

- 1.1. **Kasalović P. Marijana**, Petrović Angelina, Živković M. Jelena, Kuckling Linus, Jevtić V. Verica, Bogojeski Jovana, Leka B. Zorica, Trifunović R. Srećko, Pantelić Đ. Nebojša, Evaluation of DNA/BSA interactions and DFT calculations of gold(III), zinc(II) and palladium(II) complexes with triammonium *N*-dithiocarboxyiminodiacetate, *Journal of Molecular Structure*, (2020) 129622
DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129622
ISSN: 0022-2860
IF₂₀₁₉=2,463, област: Chemistry, Physical (92/159)

2. Научни радови публиковани у домаћим часописима (M51)

- 2.1. Stanković Ana, **Kasalović Marijana**, Bukonjić Andriana, Mijajlović Marina, Tomović Dušan, Nikolić Miloš, Biological activity of Au(III) complexes, *Serbian journal of experimental and clinical research*
DOI: 10.2478/sjecr-2019-0050

3. Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у целости (M 33)

- 3.1. Leka B. Zorica, **Kasalović P. Marijana**, Stojković Lj. Danijela, Radojević D. Ivana, Čomić R. Ljiljana, Trifunović R. Srećko, The antimicrobial activity of the Zn(II) and Pd(II) complexes with triammonium-*N*-dithiocarboxyiminodiacetate ligand, *Fourth international symposium on corrosion and materials protection, environmental protection and protection against fire*, Bar, 2018, 89-95., ISBN 978-9940-9334-3-2
- 3.2. Jevtić V. Verica, Leka B. Zorica, **Kasalović P. Marijana**, Bogojeski V. Jovana, Trifunović R. Srećko, Interactions of dithiocarbamato zinc(II) and palladium(II) complex with DNA from bovine thymus, *Fourth international symposium on corrosion and materials protection, environmental protection and protection against fire*, Bar, 2018, 96-102., ISBN 978-9940-9334-3-2

**4. Научна саопштења на домаћим и међународним конференцијама штампана у изводу
(М34 и М64)**

- 4.1. Avdović H. Edina, Jevtić V. Verica, **Kasalović P. Marijana**, Stojković Lj. Danijela, Jovičić Sandra, Vuković Nenad, Marković Zoran, Potočnák Ivan, Trifunović R. Srećko, Synthesis and crystal structure of 3-(1-m-toluidino-ethylidene)-chromane-2,4-dione, *XXV Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Bajina Bašta, 2018, 47., категорија **M64**
- 4.2. Petrović Đorđe, Stojković Danijela, Jovičić Sandra, **Kasalović Marijana**, Синтеза и карактеризација бутил естра (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(2,2'-ди(4-хидрокси-бензил))-сирхетне киселине и одговарајућег паладијум(II)-комплекса, *VI конференција младих хемичара Србије*, Београд, 2018, категорија **M64**
- 4.3. Sandra S. Jovičić Milić, Verica V. Jevtić, Nenad L. Vuković, Miroslava Kačaniová, Srećko R. Trifunović, Edina H. Avdović, Đorđe S. Petrović, **Marijana P. Kasalović**, Gordana P. Radić, Synthesis and characterization of new palladium(II) complex with 2-amino-5-methyl-4-phenylthiazoleY, *13th Students' Congress of SCTM*, Skoplje, Makedonija, 2019, 40., категорија **M34**

ЗАКЉУЧАК

Маријана П. Касаловић има звање дипломираног хемичара за истраживање и развој које је стекла на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Школске 2017/2018. године је уписала докторске академске студије на истом Факултету, на студијској групи Хемија и положила је све испите прописане планом и програмом студија са просечном оценом 10. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. Објавила је један рад у часопису са SCI листе, који се директно односи на истраживања предложена у оквиру теме докторске дисертације (категорије **M22**). На основу свега изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације

„СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ЗЛАТО(III) И ЗЛАТО(I) ЈОНА СА ЛИГАНДИМА S-ДОНОРСКОГ ТИПА“

оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Маријана П. Касаловић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора докторске дисертације се предлаже др Небојша Ђ. Пантелић, ванредни професор Пољопривредног факултета Универзитета у Београду.

У Крагујевцу и Београду, 1. фебруар 2021. године

КОМИСИЈА

Н. Пантелић

Др Небојша Ђ. Пантелић, ванредни професор
-предложени ментор-
Пољопривредни факултет
Универзитет у Београду
Научна област: Хемија

Верица Јевтић

Др Верица В. Јевтић, ванредни професор
- председник комисије -
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија

Данијела Стојковић

Др Данијела Љ. Стојковић, научни сарадник
Институт за Информационе Технологије
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија