

ПРИМЉЕНО: 05. 12. 2022			
Орг. јед.	Број	Датум	Својство
05	14 095		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену завршене докторске дисертације

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-651/38 од 13.09.2022. године именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Дејана Симића под називом **„Испитивање цитотоксичности комплекса паладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате *in vitro*“**, у следећем саставу:

1. др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. др Верица Јевтић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
3. др Предраг Алексић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Дејана Симића и подноси Научно-наставном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1 Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Дејана Симића под називом **„Испитивање цитотоксичности комплекса паладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате *in vitro*“** је урађена под менторством доц. др Петра Чановића, доцента Факултета медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.

У поглављу Увод детаљно су описане биолошки активне супстанце које у својој структури садрже метале. Описано је да комплекси метала у зависности од своје структуре и хемијских особина показују мањи или већи степен антитуморског ефекта на различите испитиване ћелијске линије као и да су супстанце које у својој структури садрже метал паладијум показале веома јако антитуморско дејство на цисплатин-резистентне туморске ћелијске линије.

У поглављу Циљеви јасно су дефинисани циљеви студије као и конкретни задаци у складу са постављеним циљевима. Основни циљ студије био је да се детаљно тестира биолошки ефекат пет Pd(II) комплекса (обележених као C1-C5) и одговарајућих лиганата (обележених као L1-L5), на туморске ћелије хуманог карцинома простате PC-3 и DU-145 као и на малигно неизмењеној ћелијској линији фибробласта MRC-5.

У поглављу Материјал и метод прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која се подудара са предложеном у пријави докторске

дисертације. Независне варијабле студије (узрок) представљали су примењени комплекси палладијума, а зависне варијабле (исход), представљале су измерене вредности параметара вијабилности и апоптозе туморских ћелија. Као методе за одређивање биолошке активности *Pd(II)* комплекса и одговарајућих лиганата коришћени су *MTT* тест, *Annexin V/PI* тест, анализа ћелијског циклуса применом *PI* бојења као и анализа кључних протеина апоптозе.

У поглављу Резултати јасно су, детаљно и прецизно изнети резултати истраживања који су приказани табеларно (5 табела), сликовно (4 слике) и графички (15 графика). Обрадом и детаљном анализом добијених резултата показано је да сви тестирани *Pd(II)* комплекси демонстрирају веома јак и антитуморски ефекат на *PC-3* и *DU-145* ћелијске линије *in vitro*. Такође, претходно поменути комплекси су испољили веома слаб цитотоксични ефекат на малигно неизмењене фибробласте *MRC-5*, чиме је јасно показана висока селективност тестираних супстанци. Испитивани лиганди *L1-L5* су показали веома слаб антитуморски ефекат на свим тестираним ћелијским линијама, чиме је јасно доказана кључна улога комплекса палладијума 1-5.

Даље, тестирани, *Pd(II)* комплекси смањују вијабилност *PC-3* и *DU-145* на два начина, индуковањем процеса апоптозе или застојем у различитим фазама ћелијског циклуса. Прецизније, испитивани *Pd(II)* комплекси индукују унутрашњи митохондријални пут, повећавајући релативни однос *Bax/Bcl-2*, а затим индукујући активацију каспазе-3.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани резултати и поређени са савременим студијама са сличним или чак другачијим резултатима из исте области.

2.2 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Ова студија нам је указала да новосинтетисани комплекси палладијума показују цитотоксични ефекат на ћелијске линије карцинома простате. Такође, овом студијом смо м јасно дефинисали и објаснили механизам деловања комплекса палладијума, кроз испитивање про и антиапоптотских протеина. Добијени резултати унапређују наша сазнања везана за употребу хемиотерапеутика у лечењу карцинома простате и отварају велики број могућности и смерове у развоју нових терапијских протокола.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података, као и претрагом домаћих часописа наилази се на студије које су се бавиле сличном проблематиком али ниједна није конкретно испитивала биолошки ефекат пет *Pd(II)* комплекса (обележених као *C1-C5*) и одговарајућих лиганата идентичне структуре (обележених као *L1-L5*), на туморске ћелије хуманог карцинома простате *PC-3* и *DU-145* као и на ћелијској линији малигно неизмењених фибробласта *MRC-5*.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Дејана Симића „Испитивање цитотоксичности комплекса палладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате *in vitro*“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Дејан Симић, рођен је 27. априла 1975. године у Врању. Основно образовање завршио је у родном граду, а затим и Гимназију “Бора Станковић” у Врању. Након завршетка средње школе, 1994. године уписао је Медицински факултет, Универзитета у Београду, и на истом дипломирао 31.05.2002. године са просечном оценом 9,03 и тиме стекао звање – доктор медицине. Након обављеног лекарског стажа и положеног стручног испита у јуну 2003. године ступа у професионалну војну службу и ради као лекар опште праксе у Војномедицинском центру хитне помоћи у Београду. Период од јуна до децембра 2006. године провео је у Демократској републици Конго, као лекар на пословима евакуације пацијената ваздушним путем, у оквиру мировне мисије Уједињених нација. Од маја 2007. године налази се на специјализацији из урологије у Војномедицинској академији. 21.06.2012. године положио је специјалистички испит са одличном оценом, након чега ради као лекар специјалиста, уролог у Клиници за урологију, Војномедицинске академије. У октобру 2013. године уписао је Докторске академске студије, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

2011. године завршио је Европску школу урологије “EUREP” у организацији Европског удружења уролога, у Прагу. У периоду од 27.08. до 16.09.2018. године боравио је у болници “Beijing Friendship Hospital”, у Пекингу, где је завршио курс минимално инвазивних уролошких оперативних техника.

Члан је Лекарске коморе Србије, Српског лекарског друштва, Удружења уролога Србије, Европског удружења уролога (EAU) и Ендоуролошког друштва.

Б. Списак објављених радова

1. **Simic D**, Zaric M, Nikolic I, Zivkovic-Zaric R, Canovic P, Kocovic A, Radojevic I, Rakovic I, Jovicic Milic S, Petrovic Dj, Stojkovic D, Vukovic N, Kačaniová M, Vukic M, Jevtic V. Newly synthesized palladium(II) complexes with aminothiazole derivatives: *in vitro* study of antimicrobial activity and antitumor activity on the human prostate cancer cell line. Dalton Trans. 2022;51(3):1191-1205. **M21**
2. **Simic D**, Zaric M, Jakovljevic S, Pantic K, Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Canovic P. Antitumor Activity of Palladium(II) Complexes on DU-145 Cell Line *in vitro*. Ser J Exp Clin Res. 2022; doi: 10.2478/sjecr-2022-0003. **M51**
3. **Simic D**, Spasic A, Jovanovic M, Maric P, Milosevic R, Srejevic I. The phosphodiesterase-5 inhibitors and prostate cancer – what we rely know about it? Ser J Exp Clin Res. 2022;23(2):175-184. **M51**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наведена докторска дисертација представља оригиналну студију која се бавила испитивањем биолошког ефекта пет *Pd(II)* комплекса (обележених као *C1-C5*) и одговарајућих лиганата (обележених као *L1-L5*), на туморске ћелије хуманог карцинома простате *PC-3* и *DU-145* као и на ћелијској линији малигно неизмењених фибробласта *MRC-5*. Спроведено истраживање у потпуности је у складу са пријавом теме докторске дисертације. Циљеви и примењена методологија су ускладу са описаним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Дејана Симића садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци и Литература. Дисертација је написана на 83 стране, садржи 5 табела, 4 слике и 15 графикана. У поглављу литература цитирана су 162 библиографска податка.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да да завршена докторска дисертација кандидата Дејана Симића под називом „**Испитивање цитотоксичности комплекса паладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате in vitro**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

1. Синтетисани комплекси паладијума(II) *C1-C5* су јасно демонстрирали сигнификантан антитуморски ефекат на тестираним *PC-3* и *DU-145* ћелијама карцинома простате, уз велики степен селективности (минималан антитуморски ефекат) према малигно неизмењеним ћелијама фибробластима, *MRC-5*.
2. Одговарајући лиганди обележени као *L1-L5* су показали минималан антитуморски ефекат на тестираним *PC-3* и *DU-145* ћелијама карцинома простате као и минимални ефекат на малигно неизмењеним фибробластима *MRC-5*.
3. На основу претходна два навода можемо јасно и недвосмислено закључити да је за цитотоксични ефекат испитиваних супстанци кључну улогу имао метал паладијум и његова редокс активност.
4. Тестирани комплекси паладијума(II) су доводили до прекида одвијања ћелијског циклуса малигнућних ћелија и на тај начин смањивали значајно стопу преживљавања *PC-3* и *DU-145* малигнућних ћелија.
5. Од есенцијалног је значаја да је у нашој студији показано да осим утицаја на ћелијски циклус, испитивани комплекси паладијума(II) код канцерских ћелија условљавају висок степен умањења односа *Bcl-2/Bax* протеина, што за директну последицу има повећан проценат тестираних канцерских ћелија које садрже активiranу каспазу-3, која даље генерише промоцију митохондријалног пута програмиране ћелијске смрти *PC-3* и *DU-145* ћелија.

2.7. Применљивост и корисност резултата у клиничкој пракси

Добијени резултати дају допринос лечењу малигнућних тумора простате. На основу наше студије као и претходно наведених научних истраживања можемо јасно уочити да испитивани *Pd(II)* комплекси индукују процес апоптозе, заустављају ћелијски циклус у различитим фазама као и да комбинацијом ова два механизма показују снажан

цитотоксични ефекат на малигно измењене ћелије, те се даљим испитивањем могу евентуално укључити у терапију.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су до сада објављени у једном научном часопису категорије M21 и једном категорије M51:

1. **Simic D**, Zaric M, Nikolic I, Zivkovic-Zaric R, Canovic P, Kocovic A, Radojevic I, Rakovic I, Jovicic Milic S, Petrovic Dj, Stojkovic D, Vukovic N, Kačániová M, Vukic M, Jevtic V. Newly synthesized palladium(II) complexes with aminothiazole derivatives: *in vitro* study of antimicrobial activity and antitumor activity on the human prostate cancer cell line. Dalton Trans. 2022;51(3):1191-1205. **M21**
2. **Simic D**, Zaric M, Jakovljevic S, Pantic K, Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Canovic P. Antitumor Activity of Palladium(II) Complexes on DU-145 Cell Line in vitro Ser J Exp Clin Res. 2022; doi: 10.2478/sjecr-2022-0003. **M51**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Дејана Симића под називом „Испитивање цитотоксичности комплекса паладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате *in vitro*“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и валидираној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни, добро продискутовани и дају значајан допринос терапији малигног тумора простате.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Дејана Симића под менторством доц др Петра Чановића има оригиналан научни и практични значај у терапији карцинома простате.

Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање цитотоксичности комплекса паладијума(II) са дериватима тиазола као лигандима на ћелијама тумора простате *in vitro*“ кандидата Дејана Симића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

др Верица Јевтић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан

др Предраг Алексић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Крагујевац, новембар 2022.