

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Година издavanja		10.03.2026	
Ст. бр.		Година	Предмет
05	2468		

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 12.2.2026. године (број одлуке: IV-03-70/18) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Антитуморски ефекат бакар(II) комплекса са азот-кисеоничним донорским лигандима на ћелије мултиформног глиобластома *in vitro*”, кандидата Саше Бабића, студента докторских академских студија за медицинске науке, за коју је именован ментор Петар П. Чановић, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације: Антитуморски ефекат бакар(II) комплекса са азот-кисеоничним донорским лигандима на ћелије мултиформног глиобластома <i>in vitro</i>
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација обухвата 82 стране, 7 поглавља, 3 слике, 15 графикана и 3 табеле. У Уводу су објашњени тренутни недостаци терапије мултиформног глиобластома, као и преглед и механизам деловања цитостатика који се користе у терапији. Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани. Резултати су репрезентативни, адекватно приказани и поређени са резултатима других комплементарних истраживања. Закључци су научно засновани. У поглављу Литература је наведено 178 релевантних и савремених референци.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата процену антитуморске активности комплекса бакра на ћелије мултиформног глиобластома U251, као и на ћелије других типова малигну тумора: HCT116 и HeLa, и на малигно неизмењене фибробласте, MRC-5. Истраживање је усмерено на детаљну анализу биолошке активности испитиваних комплекса, односно на расветљавање молекулских механизма који посредују њихов цитотоксични ефекат. Поред тога, истраживање је омогућило утврђивање степена селективности тестираних једињења према туморским у односу на малигно неизмењене ћелије.

Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методологија истраживања међусобно су усклађени и адекватно постављени. Резултати истраживања представљају значајан научни искорак у испитивању нових потенцијалних хемиотерапеутика, а све у циљу побољшања исхода лечења мултиформног глиобластома.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе ове докторске дисертације су биле следеће:

- Новосинтетисани бакар(II) комплекси делују цитотоксично на *U251* (мултиформни глиобластом), *HeLa* (карцином цервикса), *HCT 116* (карцином колона) туморске ћелије.
- Новосинтетисана бакар(II) једињења демонстрирају минималан или веома слаб антипролиферативни ефекат на контролну ћелијску популацију, фибробласте *MRC5*.
- Антитуморско дејство тестираних једињења остварује се индукцијом програмиране ћелијске смрти.
- Услед индукције процеса апоптозе долази до промене у *Bcl-2/Bax* односу, који фаворизује активацију митохондријалног пута апоптозе.
- Апоптоза туморских ћелија је каспаза зависна, односно долази до повећања удела ћелија које емитују флуоресценцију карактеристичну за активну каспазу-3.
- Новосинтетисани комплекси бакра редукују вијабилност малигних ћелија комбинацијом два механизма, активацијом апоптозе и индукцијом застоја у специфичним фазама ћелијског циклуса.

Резултати ове дисертације су јасно показали да су све претходно наведене хипотезе испуњене. Новосинтетисани комплекси бакра делују селективно цитотоксично на ћелије мултиформног глиобластома *U251* као и на *HeLa* и *HCT116* туморске ћелије, а испољавају слабу антипролиферативну активност на ћелије хуманих фибробласта *MRC5*.

Поред тога, показано је да третман *U251* ћелија једињењима бакра (*Cu1* и *Cu2* комплексима) индукује повећање концентрације проапоптотичког протеина *Bax*, док истовремено долази до смањења експресије антиапоптотичког протеина *Bcl-2*. Такође, анализа односа *Bcl-2/Bax* јасно и недвосмислено указује да ова једињења бакра покрећу апоптозу преко унутрашњег, митохондријалног пута *in vitro*. Ово је додатно потврђено повећаним процентом *U251* ћелија мултиформног глиобластома које показују активност егзекуторске каспазе 3, што јасно указује на покретање апоптозе.

Тиме је доказано да наведени комплекси активирају унутрашњи пут апоптозе преко промене односа кључних регулаторних протеина. Поред тога, показано је да новосинтетисани комплекси бакра доводе до заустављања туморских ћелија у различитим фазама ћелијског циклуса, чиме смањују брзину њихове пролиферације и истовремено повећавају време током којег је могуће дејство комплекса на туморске ћелије.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у истраживању је одговарајући и у потпуности усклађен са постављеним циљевима и хипотезама. Студија је реализована као експериментално истраживање на материјалу хуманог порекла *in vitro*, при чему су коришћене стандардизоване хумане ћелијске линије комерцијално доступне истраживачима.

У раду су примењене релевантне и савремене методе, укључујући МТТ тест за процену цитотоксичности, израчунавање индекса селективности, као и анализу односа апоптотске и некротске ћелијске смрти методом проточне цитометрије уз двоструко бојење анексином V и пропидијум-јодидом. Поред тога, коришћена су специфична антитела усмерена на кључне протеине укључене у апоптотски пут — *Bax*, *Bcl-2* и каспазу 3.

Све методе су јасно описане, прецизно дефинисане и адекватно поткрепљене релевантним литературним изворима. Добијени резултати су статистички обрађени на одговарајући начин, а

закључци су изведени применом адекватних статистичких анализа.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ докторске дисертације било је испитивање антитуморског дејства новосинтетисаних бакар(II) једињења на туморске ћелије мултиформног глиобластома U251, као и на туморске ћелије HeLa и HCT116 и на малигно неизмењене ћелије, фибробласте MRC-5. Након процене цитотоксичног дејства, детаљно су анализирани молекулски механизми који доводе до антипролиферативног ефекта. Поред наведеног, специфични циљеви су били да се испита степен активације кључних протеина укључених у процес програмиране ћелијске смрти активни-Бах, bcl-2 и активна каспаза 3, као и да се утврди да ли је дошло до смањења брзине пролиферације туморских ћелија заустављањем или успоравањем ћелијског циклуса.

Коришћењем одговарајуће методологије сви наведени циљеви су испуњени у потпуности.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Добијени резултати спроведеног истраживања који су наведени у докторској дисертацији су показали да су новосинтетисана једињења бакра, означена као Cu1 и Cu2, демонстрирала сигнификантан антиканцерски ефекат на тестираним U251 ћелијама мултиформног глиобластома као и на ћелијама других типова малигнитета HCT116 и HeLa. Тај антитуморски ефекат је испољен уз висок степен селективности, односно испољен је минималан цитотоксични ефекат бакар(II) једињења према малигно неизмењеним ћелијама, фибробластима MRC-5. Резултати су показали да је најснажнији антитуморски ефекат бакар (II) једињења на ћелијама мултиформног глиобластома, U251. Поред тога, снажан цитотоксични ефекат два једињења бакра на ћелије мултиформног глиобластома је постигнут индукцијом ране апоптозе.

Примењени комплекси бакра доводили су до нарушавања уобичајеног тока ћелијског циклуса у канцерским U251 ћелијама мултиформног глиобластома *in vitro*, што је резултирало значајним смањењем стопе њиховог преживљавања и смањењем брзине пролиферације ћелија.

Такође, показано је да поред инхибиције ћелијског циклуса, комплекси бакра значајно смањују однос Bcl-2/Bax молекула код ћелија мултиформног глиобластома U251, што активира каспазу-3 и покреће митохондријски, односно унутрашњи пут апоптозе.

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у часопису који је на SCI листи:

Babić S, Marjanović JS, Divac VM, Klisurić OR, Milivojević D, Bogojeski JV, Raković I, Zarić M, Jovanović M, Živković Zarić R, Veselinović S, Radmanović B, Milanović Ž, Čanović P, Kostić M. Molecular docking study and *in vitro* evaluation of apoptotic effect of biogenic-amine-based N, O-Cu (II) complexes as potent antitumor agents. *Journal of Coordination Chemistry*. 2025 May 3;78(9):1007-1026. doi: 10.1080/00958972.2025.2477589 **M22**

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе, спроведеном детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података Medline и CoBSON, уз коришћење одговарајућих кључних речи: glioblastoma multiforme, apoptotic cell death, cell division, carcinogenesis, apoptosis-related proteins, copper compounds, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Саше Бабића под насловом

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

„Антитуморски ефекат бакар(II) комплекса са азот-кисеоничним донорским лигандима на ћелије мултиформног глиобластома *in vitro*” представља резултат оригиналног научног рада у научној области Медицинске науке. На основу анализе доступних публикованих студија може се закључити да је израђена докторска дисертација оригинални научни допринос кандидата у одговарајућој научној области.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора о Извештају о провери оригиналности докторске дисертације, а поштујући Правилник о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударање текста искључиво последица претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације, коришћених метода, затим наведених библиографских података (уз напомену да су сви коришћени литературни подаци цитирани у складу са академским правилима), као и присуства општих термина и података.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Шири значај резултата ове докторске дисертације, како у теоријском тако и у практичном контексту, огледа се у продубљивању сазнања о ефектима цитостатика који садрже метале, конкретно комплекса бакра, на молекулске механизме њиховог деловања у терапији малигнух болести, а пре свега у терапији мултиформног глиобластома, најчешћег и најагресивнијег примарног малигнуог тумора мозга код одраслих особа.

Истовремено, резултати указују на значајан потенцијал комплекса бакра(II) као перспективних кандидата у развоју нових цитостатика. Њихова могућа примена у лечењу малигнух тумора, посебно мултиформног глиобластома и његових метастаза, могла би допринети унапређењу терапијских исхода и смањењу нежељених ефеката постојећих терапијских приступа.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану докторске дисертације под називом „Антитуморски ефекат бакар(II) комплекса са азот-кисеоничним донорским лигандима на ћелије мултиформног глиобластома *in vitro*” кандидата Саше А. Бабића у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, односно да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Антитуморски ефекат бакар(II) комплекса са азот-кисеоничним донорским лигандима на ћелије мултиформног глиобластома *in vitro*”, кандидата Саше А. Бабића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Zarić + Mirković

Милан Зарић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Медицинска биохемија

Председник комисије

Mirjana Jovanović

Мирјана Јовановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Психијатрија

Члан комисије

B. Čobelić

Божидар Чобелић, ванредни професор

Хемијски факултет Универзитета у Београду

Хемијске науке/Општа и неорганска хемија

Члан комисије