

Nastavno-naučnom Veću
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Predmet: Izveštaj o oceni naučne zasnovanosti i opravdanosti predložene teme za izradu doktorske disertacije mr Nevenke Gligorijević, istraživača saradnika na Insitutu za onkologiju i radiologiju Srbije

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 09.02.2012. godine, određeni smo u Komisiju za podnošenje izveštaja o oceni naučne zasnovanosti i opravdanosti predložene teme za izradu doktorske disertacije Nevenke Gligorijević, magistra hemije, prijavljene pod nazivom:

„Ispitivanje antiproliferativnog i *in vitro* antimetastatskog potencijala pikolinato rutenijum(II)-cimenskog kompleksa: poređenje sa serijom rutenijum(II)-arenskih kompleksa sa sličnom strukturom“

Na osnovu proučene dokumentacije podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. Osnovni podaci o kandidatu

Nevenka Gligorijević rođena je 15.12.1978. godine u Beogradu. Hemijski fakultet, Univerziteta u Beogradu, smer biohemija, upisala je školske 1997/98 godine. Diplomirala je 25.07.2003. godine sa prosečnom ocenom 8,09, a diplomski rad je odbranila sa ocenom 10.

Poslediplomske studije pri Katedri za analitičku hemiju upisala je školske 2003/04 godine.

Od 11.11.2003. godine zaposlena je kao istraživač-pripravnik na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Laboratoriji za eksperimentalnu farmakologiju.

16.07.2007. godine odbranila je magistarsku tezu pod nazivom: „Ispitivanje citotoksične aktivnosti novih kompleksa Pt(II) i Pd(II) na tumorskim ćelijskim linijama u poređenju sa cisplatinom“ i time stekla zvanje magistra hemijskih nauka.

24.04.2008. godine stekla je zvanje istraživača-saradnika na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Angažovana je na projektima finansiranim od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije od 2003. godine (trenutno angažovana na projektima: 41026 i 172017).

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Mr Nevenka Gligorijević je koautor osam naučnih radova publikovanih u međunarodnim časopisima. Koautor je sedam naučnih saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima i na skupovima nacionalnog značaja. Celokupna bibliografija kandidata, kategorisana prema kriterijumima Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije, data je u prilogu.

C. Obrazloženje teme

1. *Naučna oblast:* Hemija – Opšta i neorganska hemija
2. *Predmet rada*

U svojoj prijavi kandidat navodi da u toku izrade svoje doktorske disertacije namerava da izučava rutenijum(II)-arenske komplekse sa različitim piridinskim ligandima. U pitanju su kompleksi rutenijuma (II) sa para cimenom kao arenom i mono ili bidentatno vezanim različito supstituisanim piridinskim ligandima. U literaturi je objavljen veliki broj naučnih radova vezanih za antitumorsku aktivnost rutenijumskih

kompleksa, koji su se pokazali naročito značajni po pitanju njihove antimetastatske aktivnosti. U ovom radu bi bila urađena što potpunija karakterizacija njihove aktivnosti na tumorskim ćelijskim linijama.

3. *Naučni cilj istraživanja*

Naučni cilj ove doktorske disertacije bio bi ispitivanje antiproliferativne i *in vitro* antimetastatske aktivnosti novih kompleksa rutenijuma na tumorskim ćelijskim linijama, u cilju pronalaženja agenasa sa većim potencijalom citotoksičnosti za tumorske ćelije od postojećih agenasa, kao i ispitivanje njihovog mehanizma dejstva.

4. *Metode istraživanja*

U istraživačkom radu analiza mehanizma dejstva bi podrazumevala: ispitivanje uticaja kompleksa na preživljavanje i rast ćelija u kulturi (MTT testom) na seriji tumorskih ćelijskih linija; analizu sadržaja DNK na protočnom citometru; utvrđivanje unutarćelijske distribucije ispitivanih kompleksa u proteinskoj i DNK frakciji ćelija korišćenjem ICP-OES; određivanje potencijala uticaja na ekspresiju enzima koji učestvuju u reparaciji DNK lezija na proteinskom i RNK nivou (korišćenjem western blota i kvantitativnog RT-PCR-a); određivanje uticaja na invazivnost i metastaziranje tumorskih ćelija analizom uticaja na adheziju, migraciju, invazivnost u smislu prolaska tretiranih ćelija kroz membrane presvučene slojem vanćelijskog matriksa kao i uticaja na aktivnost matriksnih metaloproteinaza (MMP-2 i MMP-9); ispitivanje *in vitro* antiangiogenetskog potencijala kompleksa na transformisanim endotelijalnim ćelijskim linijama; na kraju bi bio ispitan kombinovani efekat novih kompleksa rutenijuma sa inhibitorom PARP-a ili sa klasičnim antikancerskim agensima cisplatinom i taksolom.

5. *Aktuelnost problema u svetu*

Nakon otkrića potencijala cisplatine kao antitumorskog agensa pokrenut je veliki broj istraživanja zasnovan na sintezi i ispitivanju veze između strukture i antitumorske

aktivnosti kompleksa raznih prelaznih metala. Rutenijumski kompleksi su pokazali drugačiji mehanizam antitumorske aktivnosti i kliničke toksičnosti u poređenju sa platinskim kompleksima, što ih čini naročito interesantnim za izučavanje.

6. Očekivani rezultati

Kandidat Nevenka Gligorijević bi u ovom radu uradila detaljnu karakterizaciju antiproliferativne i *in vitro* antimetastatske aktivnosti navedenih kompleksa Ru(II). Na osnovu dobijenih rezultata bilo bi moguće predložiti potencijalni mehanizam dejstva ispitivanih agenasa. Takođe bi na osnovu dobijenih rezultata bilo moguće predložiti strukturne karakteristike budućih kompleksa rutenijuma sa potencijalnom antitumorskom aktivnošću.

D. Zaključak

Na osnovu svega izloženog smatramo da predložena tema odgovara savremenim trendovima iz oblasti medicinske i bioneorganske hemije. Rezultati ovog rada doprineli bi upoznavanju sa novim kompleksima Ru(II) i njihovom aktivnošću na tumorskim ćelijskim linijama.

U skladu sa zakonom o sticanju akademskih stepena i Statutom Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, smatramo da kandidat ispunjava sve predviđene uslove za odobravanje izrade doktorske disertacije.

Na osnovu svega izloženog predlažemo Nastavno-naučnom veću da odobri izradu doktorske disertacije Nevenki Gligorijević, magistru hemije, pod naslovom:

„Ispitivanje antiproliferativnog i *in vitro* antimetastatskog potencijala pikolinato rutenijum(II)-cimenskog kompleksa: poređenje sa serijom rutenijum(II)-arenskih kompleksa sa sličnom strukturom“

Za mentore se predlažu dr Sanja Grgurić-Šipka-vanredni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Sandra Arandelović-naučni saradnik Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Beograd,

07.03.2011. godine

Komisija:

dr Sanja Grgurić-Šipka

Vanredni profesor Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

dr Sandra Arandelović

Naučni saradnik Instituta za onkologiju i
radiologiju Srbije

dr Živoslav Tešić

Redovni profesor Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

dr Siniša Radulović

Naučni savetnik Instituta za onkologiju i
radiologiju Srbije

Prilog:

Bibliografija kandidata kategorisana prema kriterijumima Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije

M 21 – Radovi objavljeni u vrhunskim časopisima međunarodnog značaja

1. **Nevenka Malešević**, Tatjana Srdić, Siniša Radulović, Dušan Sladić, Vesna Radulović, Ilija Brčeski, Katarina Anđelković, Synthesis and characterization of a novel Pd(II) complex with the condensation product of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde and ethyl hidrazinoacetate. Cytotoxic activity of the synthesized complex and related Pd(II) and Pt(II) complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry* 100 (2006) 1811-1818.
2. **Nevenka Gligorijević**, Tamara Todorović, Siniša Radulović, Dušan Sladić, Nenad Filipović, Dejan Gođevac, Dejan Jeremić, Katarina Anđelković, Synthesis and characterization of new Pt(II) and Pd(II) complexes with 2-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbayone: Cytotoxic activity evaluation of Cd(II), Zn(II), Ni(II), Pt(II) and Pd(II) complexes with heteroaromatic selenosemicarbazones, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 1623-1629.
3. Sanja Grgurić-Šipka, Ivanka Ivanović, Gordana Rakić, Nina Todorović, **Nevenka Gligorijević**, Siniša Radulović, Vladimir B. Arion, Bernhard K. Keppler, Živoslav Lj. Tešić, Ruthenium(II)-arene complexes with functionalized pyridines: Synthesis, characterization and cytotoxic activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45 (2010) 1051-1058.
4. **Nevenka Gligorijević**, Sandra Arandjelović, Lana Filipović, Ksenija Jakovljević, Radmila Janković, Sanja Grgurić-Šipka, Ivanka Ivanović, Siniša Radulović, Živoslav Lj. Tešić, Picolinate ruthenium(II)-arene complex with in vitro antiproliferative and antimetastatic properties: comparison to a serie of

ruthenium(II)–arene complexes with similar structure, *Journal of Inorganic Biochemistry* 108 (2012) 53-61

5. Marijana Skorić, Slađana Todorovića, **Nevenka Gligorijević**, Radmila Janković, Suzana Živković, Mihailo Ristić, Siniša Radulović, Cytotoxic activity of ethanol extracts of in vitro grown *Cistus creticus* subsp. *creticus* L. on human cancer cell lines, *Industrial Crops and Products* 38 (2012) 153-159.

M 22 – Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima

1. Violeta Marković, Slavica Erić, Tatjana Stanjković, **Nevenka Gligorijević**, Sandra Arand-elović, Nina Todorović, Snežana Trifunović, Nedeljko Manojlović, Ratomir Jelić, Milan D. Joksović, Antiproliferative activity and QSAR studies of a series of new 4-aminomethylidene derivatives of some pyrazol-5-ones *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (2011) 4416–4421.

M 23 - Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja

1. Sandra S. Arandelović, Snežana K. Bjelogrić, **Nevenka N. Malešević**, Živoslav LJ. Tešić, Siniša S. Radulović, Antitumor activity of Ru(III) complexes carrying β -diketonato ligands in vitro and in vivo, *Journal of BUON* 14 (2009) 271-279.
2. Ivanka Ivanović, Sanja Grgurić-Šipka, **Nevenka Gligorijević**, Siniša Radulović, Alexander Roller, Živoslav Lj. Tešić and Bernhard K. Keppler, X-Ray structure and cytotoxic activity of a picolinate ruthenium(II)–arene complex, *J. Serb. Chem. Soc.* 76 (0) 1-10 (2011).

M 34 - Saopštenja na naučnim skupovima međunarodnog značaja:

1. K. Anđelković, **N. Malešević**, S. Radulović, Ž. L.J. Tešić, T. Todorović, D. Sladić, Synthesis, characterization and cytotoxic activity of Pt(II) and Pd(II) complexes with 2-[(2E)-2-[2-(diphenylphosphino)benzylidene]hydrazino]-2-oxoacetamide, *The Seventh Yugoslav Materials Research Society Conference*, Herceg Novi, Yugoslavia, 2005, Book of Abstracts p. 166.
2. T. Todorović, K. Anđelković, **N. Malešević**, S. Radulović, Ž. Tešić, I. Brčeski, D. Sladić, Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor activity of Pt(II) and Pd(II) complexes with 2-[(2E)-2-[2-(diphenylphosphino)benzylidene]hydrazino]-2-oxoacetamid *Xth International Symposium on Bioinorganic Chemistry: Challenge for a new generation*, Szklarska Poreba, Poland, 2005. Book of Abstracts, p. 107.
3. V. Radulović, **N. Malešević**, T. Srdić, S. Radulović, D. Sladić, K. Anđelković, Cytotoxic activity of novel Pd(II) and Pt(II) complexes with condensation products of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde and semioxamazide or ethyl hyd., *1st European Chemistry Congress*, Budapest, Hungary **2006**. Book of Abstracts, p.369
4. N. Filipović, **N. Gligorijević**, S. Radulović, T. Todorović, D. Sladić, K. Anđelković, Evaluation of cytotoxic activity of Ni(II) and Cd(II) complexes with 2-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbazone *41st IUPAC World Chemistry Congress*, Turin, Italy, August 5-11, 2007., Book of Abstracts p.157.
5. **Gligorijević N.**, Arandelović S., Radulović S., Anđelković K., Effect of Pd(II) and Pt(II) complexes with condensation products of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde on activation of caspase-3 and migratory potential of HeLa cells, *10th International Symposium on Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy and Satellite Symposium*

“Molecular aspects of metal-anticancer drugs” 30th November - 3rd December, 2007 Verona – Italy

6. **Nevenka Gligorijević**, Sandra Arandelović, Lana Filipović, Ksenija Jakovljević, Radmila Janković, Siniša Radulović, Ivanka Ivanović, Sanja Grgurić-Šipka, Biljana Dojčinović, Živoslav Tešić, Antiproliferative and in vitro antimetastatic properties of several ruthenium(II)-p-cymene complexes, EACR Anticancer Agents Research Congress, 13-16 October, 2011. Antalya, Turkey
7. Lana Filipović, Gordana Rakić, Sandra Arandelović, **Nevenka Gligorijević**, Ksenija Jakovljević, Radmila Janković, Biljana Dojčinović, Živoslav Tešić, Siniša Radulović, Cytotoxic And In Vitro Antimetastatic Potential Of Trans-Dichloridoplatinum(II) Complexes With 3- And 4-Acetylpyridine, EACR Anticancer Agents Research Congress, 13-16 October, 2011. Antalya, Turkey