**ВЕЋУ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ**

На редовној седници Већа за студије при Универзитету у Београду одржаној 17. фебруара 2025. године, Одлуком бр. 06-3901/IV/5.1/2-25 именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације под насловом: **„*In vitro* истраживање антитуморског потенцијала дизајнираних система на бази синтетског наночестичног калцијум фосфата”** и испуњености услова кандидата **Евелине, А. Херендија** и предложених ментора **др Ненада Игњатовића** и **др Милоша Лазаревића.**

На основу поднете документације уз Пријаву теме кандидата **Евелине, А. Херендија**, Комисија подноси Већу за студије при Универзитету у Београду следећи:

**И З В Е Ш Т А Ј**

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА КАНДИДАТА И МЕНТОРА**

1. **Биографија кандидата**

Евелина Херендија је рођена 14. јуна 1995. године у Новом Саду. Медицински факултет у Новом Саду, одсек Интегрисане академске студије стоматологије, уписала је 2013. године, а 2019. године је дипломирала и стекла звање доктора стоматологије. Обавила је обавезни лекарски стаж и положила државни испит 2019. године. Исте године је основала радни однос на позицији доктор стоматологије у стоматолошкој ординацији „Проф. Др С. Карахода“ у Новом Саду. Године 2022. уписала је мултидисциплинарне докторске академске студије при Универзитету у Београду, студијски програм Биомедицинско инжињерство и технологије.

Положени испити на докторским студијама

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Предмет** | **Оцена** | **ЕСПБ** |
| Основи биомедицинског инжењерства | 8 | 6 |
| Принципи биомедицинске инструментације и мерења | 10 | 15 |
| Научно истраживачке методе и биоетика у биомедицинском инжењерству | 10 | 9 |
| Физика, технологија и карактеризација биоматеријала | 10 | 9 |
| Вештачка интелигенција | 10 | 6 |
| Моделирање биомедицинских система и процеса | 10 | 9 |
| Методе и инструментација за електрофизиологију | 10 | 9 |
| Неуронске мреже | 10 | 6 |
| Системи одлучивања у медицини | 10 | 6 |
| Специјални курс из биомедицинског инжењерства 1 |  | 5 |
| Специјални курс из биомедицинског инжењерства 2 |  | 10 |
| Завршни рад 1 |  | 10 |
| Завршни рад 2 |  | 20 |
| Просечна оцена/Укупно | 9.78 | 120 |

Евелина Херендија, доктор стоматологије, изабрана је 2024. године у звање истраживач-приправник.

1. **Библиографија кандидата** (категорисано према категоризацији надлежног Министарства)

2.1. Радови у часописима међународног значаја (М21)

1. Herendija, E., Jakšić Karišik, M., Milašin, J., Lazarević, M., & Ignjatović, N. (2024). Anti-Cancer Activities of Nano Amorphous Calcium Phosphates toward Premalignant and Oral Cancer Cells. Biomedicines, 12(7), 1499. <https://doi.org/10.3390%2Fbiomedicines12071499>

2.2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу(M34)

1. Pantović Pavlović, M., Herendija, E., Lazarević, M., Ignjatović, N., & Pavlović, M. (2024). Efficacy of Novel Hybrid Coating on Titanium Substrates in Targeting Cancerous Cells. In Proceedings, XXV YuCorr, International conference, Meeting Point of the Science and Practice in the Fields of Corrosion, Materials and Environmental Protection, May 28- 31, 2024, Divčibare, Serbia (pp. 106-106). Serbian Society of Corrosion and Materials Protection.
2. Lazarević, M., Mitić, D., Herendija, E., Demirbilek, M., Gungor, G., & Ozkaya, A. (2024). Assessing the biocompatibility of polyhydroxybutyrate scaffolds for dental stem cell applications. Hemijska industrija (Chemical Industry), 78(1S), 48-48. <https://www.ache-pub.org.rs/index.php/HemInd/article/view/1294>
3. **Herendija, E., Jakšić Karišik, M., Milašin, J., Lazarević, M., Ignjatović, N. (2024).** Preparation and applications of calcium phosphate nanoparticles in pre-malignant and oral cancer treatment, **Program and the Book of abstracts / Twenty-Second Young Researchers' Conference Materials Science and Engineering, December 4–6, 2024,** Belgrade, Serbia, 2024, 48-48 <https://dais.sanu.ac.rs/123456789/17212>
4. **Тема докторске дисертације:**

**Наслов дисертације:**

“*In vitro* истраживање антитуморског потенцијала дизајнираних система на бази синтетског наночестичног калцијум фосфата”

**3.1. Предмет докторске дисертације**

Калцијум фосфати (CaP) представљају основну компоненту чврстих ткива сисара као што су кости и зуби [1]. Синтетисани у лабораторији и слични хуманом по саставу и структури, ови материјали нашли су широку примену као биокерамички системи у реконструктивној и превентивној медицини и стоматологији. Због своје биокомпатибилности и биокондуктивности, примена синтетичких калцијум фосфатних биоматеријала у биомедицини је детаљно истражена [2]. Генерално, калцијум фосфатни биоматеријали се широко користе за надокнаду изгубљеног ткива или реконструкцију хуманих коштаних дефеката из разлога што подражавају хемијски састав, морфологију и микроструктуру природног коштаног ткива [3]. Захваљујући развоју нанотехнологије, наночестични и наноструктурни биоматеријали привлаче све веће интересовање у биомедицинским пољима као што су превентивна, реконструктивна и регенеративна медицина. Такође, нанотехнологија је постала иновативни алат у области истраживања лечења оралних малигних тумора, јер је показано да пружа ефикасне резултате и превазилази ограничења конвенционалних терапијских мера [4,5].

Наночестични калцијум фосфат (nCaP) поседује погодна својства за примену у медицини и стоматологији, као што су биокомпатибилност, биокондуктивност, а у зависности од структуре и биоактивност. Развој нанотехнологија у последњој деценији омогућио је дизајн честица калцијум фосфата на нано скали, са величинама честица од 1 до 100 nm. Честице ових величина могу значајно побољшати својства калцијум фосфата и тиме проширити потенцијал његове примене у медицини (терапија тумора, регенеративна коштана медицина, итд.) и стоматологији (имплантологија, хирургија, пародонтологија, рестауративна и превентивна стоматологија). Наночестични калцијум фосфати (nCaP) су остварили изузетну успешност као коштани графт (заменик костију) јер су поспешили формирање новог коштаног ткива, што је допринело бржем зарастању коштаних траума и дефеката [6]. У реконструктивној медицини се показао као материјал избора, јер је реконструкција овим материјалом допринела остеогенези здравог ткива, значајној пролиферацији ћелија и неоангиогенези. У превентивној (дијагностика) као и у медицини третмана малигних тумора nCаP је до сада такође пронашао своју потенцијалну примену као контрастни агенс или носач различитих анти-туморских лекова [7,8]. Структура и својства материјала утичу на интеракције са биолошким течностима, ћелијама и ткивима што дефинише потенцијалну примену. Наночестице калцијум фосфата представљају извор Ca2+ јона који испољавају дејствo на ћелијском и молекуларном нивоу [9]. Наноматеријали на бази калцијум фосфата се такође могу прилагодити за различите намене модификацијом величине, облика и хемијске структуре површине [10]. Тако, функционализовани калцијум фосфати могу добити остеоиндуктивне и остеокондуктивне карактеристике, својства поспешивања ангиогенезе, антибактеријска својства, потенцијал у регенерацији костију, антитуморској терапији, испоруци лекова и биоинжињерству коштаног ткива [11,12]. На пример, инкорпорацијом специфичних терапеутских агенаса у основни састав наночестица хидроксиапатита (ХАп), самостално или синергистички са ослобађањем лекова, могу се постићи напредни антитуморски ефекти као што је способност инхибиције раста и метастазирања малигних ћелија активацијом одређених сигналних путева у ћелијама [13].

Малигни тумор или рак је глобална болест са великим морталитетом, која је окарактерисана абнормалностима у механизмима регулације ћелијског циклуса, што доводи до преживљавања и пролиферације малигних ћелија. Због сложене природе и патофизиологије ове болести, постоји много терапијских приступа и често је потребна комбинована терапија. Орални карцином, класификован као малигна неоплазма, погађа најчешће усне, усну шупљину и орофаринкс [14]. Патолошки преглед идентификује већину ових карцинома као орални планоцелуларни карцином (енгл. *Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC*), који потиче из сквамозних ћелија и чини око 90% свих оралних карцинома [15]. У последње три деценије, стопа преживљавања пацијената са овом врстом оралног малигног тумора остала је непромењена, упркос напредовању у дијагностичким методама и третманима болести. Учесталост овог типа тумора још увек расте, посебно међу млађим особама [16]. С обзиром на мултифакторску природу и сложене механизме настајања овог стања, лечење обично захтева употребу више терапијских техника и комбинацију терапија.

Предмет ове докторске дисертације представља *in vitro* (на ћелијским линијама) истраживање врсте и начина утицаја креираних система на бази наночестичног калцијум фосфата на метаболизам ћелија оралног малигног тумора. У оквиру истраживања испитиваће се и дефинисати феномени утицаја креираних нано-система од значаја за антитуморску активност, као и њихова селективност (активност према малигним ћелијама у односу на здраве). Такође, свака врста имплантата изазива одговор организма, који се најчешће манифестује инфламаторним процесима. Стога, предмет ове докторске дисертације односи се и на истраживања у области могућности смањења/инхибиције инфламаторних процеса након потенцијалне примене металних имплантата са превлакама на бази наночестичних калцијум фосфата.

Top of Form

Bottom of Form

**3.2. Хипотеза**

На основу детаљног увида у постојећа публикована истраживања у области синтезе и дизајнирања наночестичних материјала погодних за примену у превентивној, реконструктивној, и регенеративној медицини, као и у третману малигних тумора, формиране су хипотезе истраживања у докторској дисертацији. Дизајнирање наночестичних система са својствима која имају значајан потенцијал за примену у медицини и стоматологији је актуелно поље научних истраживања, али је још недовољно истражено. Постоји недостатак знања у области које омогућавају истраживања са циљем допуне и унапређења постојећих знања.

У оквиру предлога теме ове докторске дисертације, кандидат је поставио следеће хипотезе:

Хипотеза 1. Наночестични калцијум фосфат може да испољи антитуморски потенцијал и може се дефинисати механизам његове активности према ћелијама преканцероза и оралног карцинома.

Хипотеза 2. Могу се добити превлаке на бази наночестичног калцијум фосфата хибридизоване са селенитом које ће имати унапређени антитуморски потенцијал и посебно се може дефинисати механизам активности ових превлака према ћелијама оралног малигног тумора.

Хипотеза 3. Могу се добити превлаке на бази наночестичног калцијум фосфата хибридизоване са германатом које ће имати унапређени анти-инфламаторни потенцијал и посебно се може дефинисати механизама активности ових превлака према ћелијама оралног малигног тумора.

**3.3. Циљеви научног истраживања**

Циљеви истраживања које је кандидат образложио обухватају:

1. Дизајнирање, синтеза и процесирање система на бази наночестичног калцијум фосфата (nCаP).
2. *In vitro* испитивање антитуморског потенцијала добијеног nCаP према ћелијама преканцероза и оралног карцинома.

* Испитивање ћелијске адхезије и миграције ћелија у присуству честица nCаP
* Испитивање утицаја nCаP на апоптозу ћелија и анализа ћелијског циклуса.
* Анализа експресије гена за апоптозу, пролиферацију и онкогенезу након дејства nCаP.

1. Добијање и *in vitro* испитивање антитуморског потенцијала биоактивне превлаке на бази nCаP хибридизоване са селенитом уз дефинисање механизма њене активности према ћелијама оралног малигног тумора.

* Одређивање утицаја везаног селенита на малигне ћелије упоредним испитивањем антитуморског потенцијала нехибридизоване и хибридизоване превлаке са селенитом.
* Испитивање утицаја хибридизованог nCаP са селенитом на апоптозу ћелија и анализа ћелијског циклуса.
* Испитивање ћелијске адхезије и миграције ћелија у присуству биоактивне превлаке на бази nCаP хибридизоване са селенитом .
* Анализа гена укључених у пролиферацију, апоптозу, миграцију и онкогенезу након дејства хибридизованог nCаP са селенитом.

Поред наведених циљева да би системи на бази метални имплантат/превлака имали успешну али и безбедну примену, неопходно је остварити својства система са смањеним (минималним) контра-индикацијама.

1. Добијање и *in vitro* испитивање анти-инфламаторног потенцијала нове превлаке на бази nCаP хибридизоване са германатом уз дефинисање механизма њене активности према ћелијама оралног малигног тумора.

* Упоредно испитивање анти-инфламаторног потенцијала нехибридизоване и хибридизоване превлаке са германатом.
* Анти-инфламаторне/имуномодулаторне анализе на ћелијама оралног малигног тумора са фокусом на одрживост ћелија и анализом имуномодулаторних маркера интерлеукина 6, интерлеукина 1 бета и фактора некрозе тумора алфа (*IL6,* *IL-1β, TNFα*) помоћу методе проточне цитометрије (енгл. *Flow Cytometry, FC*),
* Процена експресије гена повезаних са запаљењем (нуклеарни фактор-капа Б (*NF-κB*) и iнтерлеукин-1 бета (*IL-1β*)) помоћу методе квантитативне ланчане реакције полимеразе (енгл. *Polymerase Chain Reaction*, *qPCR*).

**3.4. План рада**

У оквиру ове докторске дисертације планирају се истраживања путем две међусобно зависне и сукцесивно поновљиве фазе:

1. Дизајнирање, синтеза, процесирање и карактеризација система на бази наночестичног калцијум фосфата. Ова фаза истраживања је планирана да се спроведе у лабораторији Института техничких наука Српске академије наука и уметности у Београду.
2. *In vitro* истраживања добијених система на бази наночестичног калцијум фосфата. Ова фаза истраживања је планирана да се спроведе у лабораторији Имплантолошко-истраживачког центра Стоматолошког факултета Универзитета у Београду.

*In vitro* истраживања би се спровела у оквиру 3 целине:

* *In vitro* истраживања антитуморског потенцијала праха наночестичног калцијум фосфата на премалигним и малигним ћелијама.
* *In vitro* истраживања антитуморског потенцијала нових хибридних превлака на титанијуму на бази наночестичног калцијум фосфата и неметалних јона. У циљу унапређења и/или побољшања антитуморског потенцијала систем са наночестичним калцијум фосфатом би био хибридизован са јонима селенита.
* *In vitro* истраживања анти-инфламаторног потенцијала нових хибридних превлака на титанијуму на бази наночестичног калцијум фосфата и полуметалних (металоид) јона. У циљу унапређења и/или побољшања анти-инфламаторног потенцијала система са наночестичним калцијум фосфатом би био хибридизован са јонима германата.

У складу са потребама фазе 2 (*in vitro* истраживања), експерименталан рад описан у фази 1 би се поновио односно понављао.

**3.5. Материјали и методе**

3.5.1. Материјал

* Дизајнирање, синтеза, процесирање, и карактеризација система на бази наночестичног калцијум фосфата

Прах наночестичног калцијум фосфата ће се синтетисати преципитационом техником помоћу калцијум нитрата пентахидрата, фосфорне киселине и амонијака. Параметри синтезе гела калцијум фосфата у реактору ће се оптимизовати, као што су температура, време преципитације и концентрација реактаната. Синтетисани гел ће се издвојити центрифугирањем, а затим лиофилизовати. Добијени прах калцијум фосфата ће бити карактерисан техникама рендгенске дифракционе анализе (енгл. *X-Ray Diffraction, XRD*), скенирајуће електронске микроскопије (енгл. *Scanning Electron Microscopy*, *SEM*), инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy*) и анализом расподеле честица ласерском методом (енгл. *Particle Size Distribution, PSD*). Два система на бази наночестичног калцијум фосфата ће бити дизајнирана и окарактерисана у *in vitro* истраживањима: 1. прах, погодан за примену као пунилац, 2. танак слој (превлака) на титанијумском супстрату, погодан за облагање металних/титанијумских имплантата.

3.5.2. Методе *in vitro* истраживања

* Гајење ћелијских линија

Различите ћелијске линије ће се користити у *in vitro* истраживањима: премалигна ћелијска линија диспластичних оралних кератиноцита (*DOK;* енгл. *Dysplastic Oral Keratinocyte* *(DOK) cell line;* *European Collection of Authenticated Cell Cultures*, 94122104), ћелијска линија оралног планоцелуларног карцинома (*SCC-25*; ATCC®, CRL–1628™, Manassas, VA, USA), здрава ћелијска линија кератиноцита (*HaCaT*, *Sigma-Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Germany*). Ћелијске линије ће се гајити под истим условима, у атмосфери засићеног влажног ваздуха са 5 % CO2 на 37 °C. Ћелије ће се пасажирати након достизања конфлуентности од 80 %. У експериментима ће се користити ћелијске линије треће пасаже, након микроскопског испитивања морфологије и бројања ћелија.

* Испитивање цитотоксичности, степена апоптозе/некрозе, миграције и заустављања ћелијског циклуса у туморским ћелијама применом колориметријских тестова митохондријске активности (*MTT*)*,* инеутрално црвено (енгл. *Neutral red*)*,* затим бојењеманексином *V*,анализом ћелијског циклусаи ћелијске апсорпције наночестица

Вијабилност ћелија ће се одредити помоћу колориметријских тестова *МТТ* и/или *Neutral red*, а потенцијални механизмам цитотоксичног дејства ће се одредити испитивањем степена апоптозе/некрозе ћелија (анализа бојењем третираних ћелија aнексином V и пропидијум јодидом) и анализом ћелијског циклуса (енгл. *Cell Cycle analysis*) методом проточне цитометрије. Антитуморски потенцијал ће бити истражен и путем теста мирације ћелија (енгл. *Wound Scratch Healing Assay*) након третмана са наночестичним системима. Помоћу квантификације ћелијске апсорпције наночестица (енгл. *Nanoparticle Uptake Analysis*) методом проточне цитометрије, биће анализирана феноменологија односа у међуслоју површина мембране ћелије – површина честице.

* Испитивање експресије гена и протеина укључених у пролиферацију, апоптозу, миграцију и онкогенезу применом метода квантитативне ланчане реакције полимеразе *(qPCR)* и методе детекције специфичних протеина помоћу електрофорезе и антитела (енгл. *Western Blot*)

У оквиру истраживања, испитиваће се ниво експресије гена укључених у процес пролиферације (гена за синтезу циклина Д (*Cyclin D*)) и апоптозе малигних ћелија (проапоптотични гени, бета-катенин(*β-Catenin*)*,* каспаза 3 (*Caspase 3*)*,* Bcl-2 повезан X ген(*BAX*) и антиапоптотични ген Б-ћелијски лимфом 2 (*Bcl 2*). Такође, уз помоћметоде *qPCR*, биће одређен и ниво експресије гена који учествују у миграцији (виментин (*VIM*)*,* транскрипциони репресори (*SNAIL, SLUG*)*,* кадхерин 1 (*CDH 1*)*,* кадхерин 2 (*CDH 2*)), као и гена (фосфатидилинозитид-3-киназа, каталитичка подјединица алфа (*PIK3CA*)*,* бета-катенин (*β-Catenin*)*,* васкуларни ендотелни фактор раста (*VEGF*), протеин киназа Б (*AKT*)и мамалијски циљ рапамицина(*mTOR*)) који учествују у канцерогенези. Ради потврде генске експресије, биће коришћена и *Western Blot* анализа присуства протеина циклин Д (*Cyclin D*),Б-ћелијски лимфом 2 (*Bcl 2*)*,* хистон деацетилаза 2(*HDAC2*)*,* протеин киназа Б (*AKT*) и мамалијски циљ рапамицина (*mTOR*).

1. **Мултидисциплинарност теме**

Mултидисциплинарност теме ове докторске дисертације огледа се у обједињавању знања и постојећих резултата истраживања различитих научних дисциплина. Две основне дисциплине на којима се дисертација заснива су области науке о материјалима и медицине шире, а уже нанотехнологија и базична стоматологија.

Област нанотехнологије омогућава методолошку основу за имплементацију нових метода синтезе, процесирања и дизајнирања наночестица контролисаних својстава, а погодних за примену у медицини и стоматологији. Нова знања у области синтезе наночестица на молекулском нивоу омогућава пројектовану синтезу честица контролисаних и жељених физичко-хемијских својстава. Области медицине и базичне стоматологије својим техникама, процедурама и уређајима омогућавају изолацију, третман, као и мониторинг метаболичких активности различитих врста ћелијских линија (здравих и малигних). Обједињавањем новостечених знања, вештина, технологије и до сада стечених искустава из области нанотехнологија и бионаноматеријала, као и знања, приступа, технике и методологије медицине и стоматологије, остварила би се основна база мултидисциплинарности теме. У свету је последњих година приметан зачетак нове научне дисциплине - наноонкологије, која обједињује знања инжењера нанобиотехнологије и лекара онколога. Мултидисциплинарност предложене теме могла би се сматрати блиском и поменутој новој научној дисциплини у свету.

1. **Очекивани научни допринос докторске дисертације**

Примарни научни допринос докторске дисертације усмерен је ка стицању нових знања у области испитивања могућности примене наночестичних материјала и нанотехнологија у превенцији и лечењу малигних тумора. При томе се могу издвојити појединачни научни доприноси:

* Оптимизација поступка добијања прахова и превлака на бази наночестичног калцијум фосфата која би омогућила дефинисање смерница за циљано добијање биоактивних биоматеријала са жељеним својствима посебно у области антитуморске активности и анти-инфламаторног дејства;
* Дефинисање механизама антитуморске активности односно анти-инфламаторне активности наночестицапомоћу *in vitro* истраживања биоматеријала на бази наночестичног калцијум фосфата;
* Дефинисање феномена селективности као једног од примарних и важних за стратегију развоја нових терапијских протокола са смањеним контраиндикацијама у лечењу малигних тумора а са биоматеријалима на бази наночестичног калцијум фосфата.
* Нова знања и до сада неоткривени феномени у међуслоју површина мембране малигне ћелије – површина честице (биоматеријала) која би довела до напредка у разумевању туморогенезе.

Истраживања која би се спровела у оквиру предложене докторске дисертације су у основи фундаментална, али у исто време усмерана и ка примењеним. Планирани резултати у докторској дисертацији делом би могли да буду основа за наредна претклиничка и клиничка истраживања нових терапеутских агенаса од значаја не само за науку, него и за друштво у целини, у домену здравља.

1. **Сагласност одговарајућег етичког комитета о етичким аспектима предложене теме**

*In vitro* истраживањe којe je део докторске дисертације, одобренo је од стране Етичког комитета Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, који је дао сагласност на студију 11. децембара 2024. године, шифра протокола 36/37.

1. **Библиографски подаци релевантни за докторску дисертацију**
2. Das, A., Ghosh, S., Ringu, T. *et al.* A Focus on Biomaterials Based on Calcium Phosphate Nanoparticles: аn Indispensable Tool for Emerging Biomedical Applications.  *BioNanoSci.* 13, 795–818 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12668-023-01081-6>)
3. Nie, L., Hou, M., Wang, T. et al. Nanostructured selenium-doped biphasic calcium phosphate with in situ incorporation of silver for antibacterial applications. Sci Rep 10, 13738 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70776-7>
4. Unnikrishnan, G., Joy, A., Megha, M. et al. Exploration of inorganic nanoparticles for revolutionary drug delivery applications: a critical review. Discover Nano 18, 157 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11671-023-03943-0>
5. Taneja, N., Alam, A., Patnaik, RS., Taneja, T., Gupta, S., K, SM. Understanding Nanotechnology in the Treatment of Oral Cancer: A Comprehensive Review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 38(6):1-48 (2021). doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021036437
6. Cheng, Z., Li, M., Dey, R. et al. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. J Hematol Oncol 14, 85 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>
7. Rolvien, T., Barbeck, M., Wenisch, S., Amling, M., Krause, M. Cellular Mechanisms Responsible for Success and Failure of Bone Substitute Materials. Int J Mol Sci. 23;19(10):2893 (2018). doi: 10.3390/ijms19102893
8. Zhang, Q., Qiang, L., Liu, Y., Fan, M., Si, X., Zheng, P. Biomaterial-assisted tumor therapy: A brief review of hydroxyapatite nanoparticles and its composites used in bone tumors therapy. Front Bioeng Biotechnol. 7;11:1167474 (2023). doi: 10.3389/fbioe.2023.1167474
9. Joseph, TM., Kar, Mahapatra D., Esmaeili, A., Piszczyk, Ł., Hasanin, MS., Kattali, M., Haponiuk, J., Thomas, S. Nanoparticles: Taking a Unique Position in Medicine. Nanomaterials (Basel). 31;13(3):574 (2023). doi: 10.3390/nano13030574
10. Rivas, M., Turon, P., Alemán, C. et al. Incorporation of Functionalized Calcium Phosphate Nanoparticles in Living Cells. J Clust Sci 33, 2781–2795 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10876-021-02182-6>
11. Chen, X., Li, H., Ma, Y., Jiang, Y. Calcium Phosphate-Based Nanomaterials: Preparation, Multifunction, and Application for Bone Tissue Engineering. Molecules.15;28(12):4790 (2023). doi: 10.3390/molecules28124790
12. Chen, X., Li, H., Ma, Y., Jiang, Y. Calcium Phosphate-Based Nanomaterials: Preparation, Multifunction, and Application for Bone Tissue Engineering. Molecules. 28(12):4790 (2023). <https://doi.org/10.3390/molecules28124790>
13. Sokolova, V., Epple, M. Biological and Medical Applications of Calcium Phosphate Nanoparticles. Chemistry – A European Journal, 27(27) (2021).  74717488. doi:10.1002/chem.202005257
14. Kargozar, S., Mollazadeh, S., Kermani, F., Webster, TJ., Nazarnezhad, S., Hamzehlou, S., Baino, F. Hydroxyapatite Nanoparticles for Improved Cancer Theranostics. Journal of Functional Biomaterials. 13(3):100 (2022). <https://doi.org/10.3390/jfb13030100>
15. He, S., Chakraborty, R., Ranganathan, S.. Proliferation and Apoptosis Pathways and Factors in Oral Squamous Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 29;23(3):1562 (2022). doi:10.3390/ijms23031562
16. Tan, Y., Wang, Z., Xu, M., Li, B., Huang, Z., Qin, S., Nice, EC., Tang, J., Huang, C. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. Int J Oral Sci. 22;15(1):44 (2023). doi: 10.1038/s41368-023-00249-w
17. Fatima, J., Fatima, E., Mehmood, F., Ishtiaq, I., Khan, MA., Khurshid, HMS., Kashif, M. Comprehensive Analysis of Oral Squamous Cell Carcinomas: Clinical, Epidemiological, and Histopathological Insights With a Focus on Prognostic Factors and Survival Time. Cureus. 18;16(2):e54394 (2024). doi: 10.7759/cureus.54394
18. **Подаци о менторима:**

Име и презиме ментора: **Др Ненад Игњатовић**

Звање: научни саветник, Институт техничких наука САНУ, Београд

Списак радова објављених у научним часописима *SCI* листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. N. Ignjatovic, S.Tomic, M. Dakic, M. Miljkovic, M. Plavsic and D. Uskokovic, Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials, Biomaterials, 20 (1999) 809-816 http://dx.doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00234-8 2
2. N. Ignjatovic, D. Uskokovic, Synthesis and Application of Composite Biomaterial Hydroxyapatite/Polylactide, Applied Surface Science, 238 (2004) 314-319 <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsusc.2004.05.227>
3. N. Ignjatovic, Z. Ajdukovic, V. Savic, D. Uskokovic, Size effect of calcium phosphate coated with poly-DL-lactide- co-glycolide on healing processes in bone reconstruction, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 94B (2010) 108–117 <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31630>
4. N. Ignjatović, K. Penov-Gaši, V. Wu, J. Ajduković, V. Kojić, D. Vasiljević-Radović, M. Kuzmanović, V. Uskoković, D. Uskoković, Selective anticancer activity of hydroxyapatite/chitosanpoly(D,L)-lactide-co-glycolide particles loaded with an androstane-based cancer inhibitor, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 148 (2016) 629-639 <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.09.041>
5. N. L. Ignjatović, M. Sakač, I. Kuzminac, V. Kojić, S. Marković, D. Vasiljević-Radović, V. Wu, V. Uskoković, D. Uskoković, Chitosan Oligosaccharide Lactate Coated Hydroxyapatite Nanoparticles as a Vehicle for the Delivery of Steroid Drugs and the Targeting of Breast Cancer Cells, Journal of Materials Chemistry B 6 (2018) 6957-6968 <http://dx.doi.org/10.1039/C8TB01995A>
6. N. Ignjatović, L. Mančić, M. Vuković, Z. Stojanović, M. Nikolić, S. Škapin, S. Jovanović, Lj. Veselinović, V. Uskoković, S. Lazić, S. Marković, M. Lazarević, D. P. Uskoković, Rare-earth (Gd3+,Yb3+/Tm3+, Eu3+) co-doped hydroxyapatite as magnetic, up-conversion and downconversion materials for multimodal imaging, Scientific Reports 9 (2019) 16305 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52885-0>
7. M. Pantović Pavlović, N. Ignjatović, V. Panić, I. Mirkov, J. Kulaš, A. Malešević, M. Pavlović, Immunomodulatory Effects Mediated by Nano Amorphous Calcium Phosphate/Chitosan Oligosaccharide Lactate Coatings Decorated with Selenium on Titanium Implants, Journal of Functional Biomaterials 14 (2023) 227 <https://doi.org/10.3390/jfb14040227>
8. M. Pantović Pavlović, N. Ignjatović, S. Gudić, L. Vrsalović, K. Božić, M. Popović, M. Pavlović, Modified Titanium Surface with Nano Amorphous Calcium Phosphate@Chitosan Oligolactate as Ion Loading Platform with Multifunctional Properties for Potential Biomedical Application, Annals of Biomedical Engineering 52 (2024) 2221-2233 <https://doi.org/10.1007/s10439-024-03521-0>

Име и презиме ментора: **Др Милош Лазаревић**

Звање: научни сарадник, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду

Списак радова објављених у научним часописима *SCI* листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Vlajić Tovilović T., Petrović S., Lazarević M., Pavić A., Plačkić N., Milovanović A., Milošević M., Miletic V., Veljović D., Radunović M. Effect of Acetylsalicylic Acid on Biological Properties of Novel Cement Based on Calcium Phosphate Doped with Ions of Strontium, Copper, and Zinc. (2024) International Journal of Molecular Sciences, 25 (14), DOI: 10.3390/ijms25147940
2. Herendija E., Jakšić Karišik M., Milašin J., Lazarević M., Ignjatović N. Anti-Cancer Activities of Nano Amorphous Calcium Phosphates toward Premalignant and Oral Cancer Cells. (2024) Biomedicines, 12 (7), DOI: 10.3390/biomedicines12071499
3. Mitić D., Čarkić J., Jaćimović J., Lazarević M., Jakšić Karišik M., Toljić B., Milašin J. The Impact of Nano-Hydroxyapatite Scaffold Enrichment on Bone Regeneration In Vivo—A Systematic Review. (2024) Biomimetics, 9 (7), DOI: 10.3390/biomimetics9070386
4. Lazarević M.M., Ignjatović N.L., Mahlet Q., Bumah V.V., Radunović M., Milašin J., Uskoković D.P., Uskoković V. Biocompatible Germanium-Doped Hydroxyapatite Nanoparticles for Promoting Osteogenic Differentiation and Antimicrobial Activity. (2024) ACS Applied Nano Materials, 7 (8), pp. 8580 - 8592, DOI: 10.1021/acsanm.3c05974
5. Pierfelice T.V., Lazarevic M., Mitic D., Nikolic N., Radunovic M., Iezzi G., Piattelli A., Milasin J. Red Light and 5% Aminolaevulinic Acid (5%) Inhibit Proliferation and Migration of Dysplastic Oral Keratinocytes via ROS Production: An In Vitro Study. (2023) Gels, 9 (8), DOI: 10.3390/gels9080604
6. Lazarevic M., Petrovic S., Pierfelice T.V., Ignjatovic N., Piattelli A., Vlajic Tovilovic T., Radunovic M. Antimicrobial and Osteogenic Effects of Collagen Membrane Decorated with Chitosan–Nano-Hydroxyapatite. (2023) Biomolecules, 13 (4), DOI: 10.3390/biom13040579
7. Vukovic M., Lazarevic M., Mitic D., Jaksic Karisik M., Ilic B., Andric M., Jevtic B., Roganovic J., Milasin J. Acetylsalicylic-acid (ASA) regulation of osteo/odontogenic differentiation and proliferation of human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro. (2022) Archives of Oral Biology, 144, DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105564
8. Lazarevic M., Milosevic M., Jelovac D., Milenkovic S., Tepavcevic Z., Baldan F., Suboticki T., Toljic B., Trisic D., Dragovic M., Damante G., Milasin J. Marked epithelial to mesenchymal transition in surgical margins of oral cancer-an in vitro study. (2020) Oncology Letters, 19 (6), pp. 3743 - 3750, DOI: 10.3892/ol.2020.11494
9. **Закључак и предлог комисије:**

На основу изнетих података Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације “***In vitro* истраживање антитуморског потенцијала дизајнираних система на бази синтетског наночестичног калцијум фосфата**” научно заснована и актуелна и да кандидаткиња Евелина Херендија, доктор стоматологије, испуњава услове за рад на овој докторској тези. Комисија предлаже Већу за студије при Универзитету у Београду да прихвати тему и кандидаткињи Евелини Херендија одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За менторе се предлажу др Ненад Игњатовић, научни саветник Института техничких наука САНУ у Београду (ужа научна област Наука о материјалима) и др Милош Лазаревић, научни сарадник Стоматолошког факултета Универзитета у Београду (ужа научна област Стоматолошке науке).

Београд, 19.03.2025. године

Потпис чланова комисије:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Др Бојана Обрадовић, редовни професор

Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Др Милица Јанковић, ванредни професор

Универзитет у Београду, Eлектротехнички факултет

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Др Дијана Митић, научни сарадник,

Универзитет у Београду, Стоматолошки факултет