

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата мс Ђорђа Клисића за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 5016/10-1 од 12.03.2013. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата мс Ђорђа Клисића за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Могућности примене графенских квантних тачака за наномедицинску терапију канцера“.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Ђорђе Клисић рођен је у Београду 1985. године. Завршио је Трећу београдску гимназију 2004. године и дипломирао је на четворогодишњим основним студијама на Електротехничком факултету Универзитета у Београду 2009. године, на Смеру за биомедицински и еколошки инжењеринг Одсека за физичку електронику, са темом дипломског рада “Карактеризација облика за управљање хватањем”, под руководством проф. др Дејана Поповића. Исте године уписао је мастер студије на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, на модулу Биомедицинско и еколошко инжењерство, завршивши их 2010. године, са темом мастер рада “Употреба MYVU наочара код виртуелне визије и контроле покрета”, под руководством проф. др. Дејана Поповића.

Од фебруара 2011. године запослен је на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, радећи паралелно са докторским студијама као сарадник на пројекту технолошког развоја МНТР Републике Србије ТР32043 „Развој и моделовање енергетски ефикасних, адаптивних, вишепроцесорских и вишесензорских електронских система мале снаге“ у сарадњи са Институтом Михајло Пупин, под руководством др Горана Димића.

Докторске студије на Електротехничком факултету Универзитета у Београду, уписао је 2011. године на модулу Нуклерна, медицинска и еколошка техника, где је са одличним успехом положио све испите и завршио све обавезе. У циљу реализације докторске дисертације остварио је успешну сарадњу са Институтом за нуклеарне науке Винча, Универзитета у Београду.

Научноистраживачки рад Ђорђа Клисића до сада је био усмерен на следеће области: електроника, биомедицинска инструментација, медицински имидинг, еколошки инжењеринг, соларна енергија и енергија ветра, биомедицински инжењеринг – и посебно на област савремених материјала и технологија, са акцентом на биоматеријале и њихову примену у наномедицини, што је предмет докторске дисертације кандидата.

Самостално или у сарадњи са другим ауторима објавио је два рада у међународним часописима, четири рада у домаћим часописима, три рада на страним конференцијама и девет радова на конференцијама од националног значаја. Радови на конференцијама ЕТРАН из 2009. и 2011.

године награђени су као најбољи радови у области биомедицинског инжењеринга односно метрологије.

Рад који се директно односи на проблем који се проучава у докторској тези објављен је у међународном часопису са СЦИ листе који припада категорији M21 (са импакт фактором 7,404 за 2012. годину): Markovic Z. M., Ristic Z. R., Arsikin K. M., **Klasic Dj. G.**, Harhaji-Trajkovic Lj. M., Todorovic-Markovic B. M., Kepic D. P., Kravic-Stevovic T. K., Jovanovic S. P., Milenkovic M. M., Milivojevic D. D., Bumbasirevic V. Z., Dramicanin M. D, Trajkovic V. S.: *Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents*, - Biomaterials Vol. 33, 2012, pp. 7084-7092, ISSN 0142-9612, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961212007107>

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Током редовних студија, кандидат је стекао завидно знање из области биомедицинског инжењеринга, поготово у сфери биомедицинских материјала и биомедицинских ортоза и система за асистенцију. Дипломски рад под називом “Карактеризација облика за управљање хватањем”, под руководством проф. др Дејана Поповића, био је везан за реализацију система за асистенцију приликом хватања, чиме је студент стекао потребно знање везано за МЕМС сензоре, као и процес реализације пратеће електронике, што је од есенцијалне важности за израду експерименталне апаратуре неопходне за реализацију докторске дисертације. Такође, ближе упознавање са софтверским пакетом MATLAB током дипломских и магистарских студија, биће од важности приликом израде пратећег софтвера и потребних модела. Студент је током прве две године докторских студија претежно био оријентисан на рад са угљеничним наноматеријалима и методама њихове карактеризације. Карактеризација ових материјала вршена је употребом AFM микроскопије, UV-Vis и ЕПР спектроскопије, тако да је кандидат у потпуности упознат са овим методама карактеризације, а такође и са коришћењем поменуте апаратуре. Као резултат ових испитивања и развоја експерименталног система помоћу којег се врше испитивања у Институту за имунологију, Медицинског факултета Универзитета у Београду, проистекао је рад у престижном часопису Biomaterials који има импакт фактор 7.404 за 2012. годину и сврстава се у категорију M21. Рад је наведен под бројем 1.1 и цитиран је седам пута у радовима са СЦИ листе до тренутка писања овог извештаја.

Списак објављених радова мс Ђорђа Клисића

Радови у међународним часописима са импакт фактором

- 1.1 Markovic Z. M., Ristic Z. R., Arsikin K. M., **Klasic Dj. G.**, Harhaji-Trajkovic Lj. M., Todorovic-Markovic B. M., Kepic D. P., Kravic-Stevovic T. K., Jovanovic S. P., Milenkovic M. M., Milivojevic D. D., Bumbasirevic V. Z., Dramicanin M. D, Trajkovic V. S.: *Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents*, - Biomaterials, Vol. 33, 2012, pp. 7084 – 7092, ISSN 0142-9612, IF 7.404 (M21)
- 1.2 Stamenic LJ., Rajkovic M., **Klasic D.**: *Performance optimization of the bipv powered electrolyser and fuel cells installation*, - Energy and Buildings, Vol 51, 2012, pp. 39-47, ISSN: 0378-7788, IF 2.386 (M21)

Радови у домаћим часописима

- 2.1 Popović I., Zlatanović M., **Klasić Đ.**: *Control of pulse plasma transition state for enhanced processing efficiency*, - Tehnika, Vol. 66, No. 3, 2011, pp. 361-365, ISSN 0013-5836 (M52)
- 2.2 **Klasić Đ.**, Zlatanović M., Radovanović I.: *WinSim[®] computational flow dynamics model testing using databases from two wind measurement stations*, - Electronics, Vol. 15, No. 2, 2011, pp. 43 – 49, ISSN 1450-5843 (M53)

- 2.3 **Klisić Đ.**, Kostić M., Došen S., Popović D.B.: *Control of prehension for the transradial prosthesis: Natural-like image recognition system*, - Journal of Automatic Control, University of Belgrade, Vol. 19, 2009, pp. 27-31, ISSN 1450-9903 (M53)
- 2.4 Božić I., **Klisić Đ.**, Savić A.: *Breathing phases detection*, - Serbian Journal of Electrical Engineering, Vol. 6, No. 3, 2009, pp. 389 – 398, ISSN 1451 – 4869 (M51)

Радови на међународним конференцијама штампани у изводу

- 3.1 **Klisić Đ.**, Kleut D., Kepić D., Marković Z.: *Atomic force microscopy and UV-VIS spectroscopy characterization of carbon quantum dots*, Tenth young researchers conference materials sciences and engineering, SANU, Beograd, 2011.
- 3.2 Popović I., Zlatanović M., **Klisić Đ.**: *Control of pulse plasma transition state for enhanced processing efficiency*, Ninth young researchers conference materials sciences and engineering, pp. II/6, SANU, Beograd, 2010.
- 3.3 **Klisić Đ.**, Zlatanović M., Popović I.: *Pulse plasma processing as a candidate technique for surface treatment of wind turbine components*, Ninth young researchers conference materials sciences and engineering, pp. II/8, SANU, Beograd, 2010.

Радови саопштени на скуповима националног значаја штампани у целини

- 4.1 **Klisić Đ.**, Zlatanović M., Popović I.: *Softver za predprocesiranje i komparativnu analizu podataka o vetru*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Zlatibor, 2012.
- 4.2 **Klisić Đ.**, Zlatanović M., Radovanović I.: *Primena baza podataka mernih stanica za vetar za testiranje cfd modela softverskog paketa windsim*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Banja Vrućica – Teslić, 2011. (**наглашен**)
- 4.3 **Klisić Đ.**: *Grafički interfejs za obradu podataka sa merne stanice za vetar*, Zbornik radova sa konferencije TELFOR, Beograd, 2010.
- 4.4 **Klisić Đ.**: *Upotreba 3D akcelerometra za procenu orijentacije šake u odnosu na objekat u sceni*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Donji Milanovac, 2010.
- 4.5 **Klisić Đ.**, Božić I., Savić K.: *Analiza vibracionih karakteristika mobilnih telefona*, Zbornik radova sa konferencije TELFOR, Beograd, 2009.
- 4.6 Božić I., **Klisić Đ.**, Savić A.: *Detekcija faza tokom disanja*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Vrnjačka Banja, 2009. (**наглашен**)
- 4.7 **Klisić Đ.**, Božić I.: *MedPicPro – Program za digitalnu obradu medicinske slike*, Zbornik radova sa konferencije TELFOR, Beograd, 2008.
- 4.8 Božić I., **Klisić Đ.**, Petrović M., Gavrilović M.: *Simulacija rendgenskog zračenja dobijenih determinističkim i probabilističkim metodama*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Palić, 2008.
- 4.9 **Klisić Đ.**, Božić I. Petrović M.: *3D Impro Dynamic - Program za digitalnu obradu medicinskih slika*, Zbornik radova sa konferencije ETRAN, Palić, 2008.

Техничка решења

- 5.1 **Klisić Đ.**, Popović I, Zlatanović M.: *Softver za komparativnu analizu podataka o vetru*, техничко решење (M85 – novi softver)
- 5.2 **Klisić Đ.**, Popović I, Zlatanović M., Radovanović I.: *Uređaj za snimanje seizmološke aktivnosti u kućnim uslovima baziran na MEMS senzoru velike osetljivosti*, техничко решење (M85 – prototip)

Пројекти

- 6.1 Развој и моделовање енергетски ефикасних, адаптабилних, вишепроцесорских и вишесензорских електронских система мале снаге (учесник) од 2011, у току.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Кандидат је у досадашњем раду показао велико интересовање за област наномедицинског третмана канцера. Упознао је класу угљеничних биоматеријала, физичке ефекте који се користе ради индуковања програмиране ћелијске смрти и део метода за карактеризацију битних особина наночестица. Показао је завидну снажљивост у конструкцији апаратуре за озрачивање ћелијских култура. Изузетно је способан да самостално реши проблеме које пред њега постављају ментори. Научио је да пише научне радове и да планира унапред решавање потенцијалних проблема који могу да искрсну. На основу свега досад показаног, ментори предвиђају да ће кандидат све предложене задатке извршити у предвиђеном времену.

2. Предмет и циљ истраживања

Наномедицина је савремени правац примене нанотехнологија у медицини. Тако се за терапију канцера конструишу мултифункционалне наночестице. Оне у себи треба да обједине функције убијања туморских ћелија, дискриминације здравих од болесних ћелија, и безбедног транспорта до локације тумора и од тумора до органа за екскрецију. Основна функција убијања се често изазива озрачивањем нетоксичне наночестице електромагнетним таласима.

С једне стране, фотодинамичка терапија тумора представља индуковање токсичности у нетоксичној наночестици путем озрачивања светлости. Фотоосетљива наночестица генерише синглетни кисеоник од триплетног кисеоника који је стално присутан у ћелији. Синглетни кисеоник изазива пероксидацију протеина и ДНК и ћелијску смрт. Уништавање биомолекула је ограничено дифузионом дужином синглетног кисеоника, која се процењује на 100 нм. Локализација наночестице у околини или унутрашњости ћелије је од суштинске важности за позитиван исход терапије.

С друге стране, радиофреквентна терапија представља индуковање токсичности у нетоксичној наночестици путем озрачивања радиофреквентним таласима. Полупроводничка честица са великим диелектричним губицима генерише топлоту под дејством радиофреквентних таласа. Услед хипертермије изазива се ћелијска смрт - некроза, која даље стимулише имунски систем на убијање туморских ћелија. Дубина продирања радиофреквентних таласа је далеко већа од видљиве светлости, па се овим типом таласа могу третирати и унутрашњи органи.

Графенске квантне тачке су полупроводничке форме семиметалног графена димензија до 200 нм. У одсуству електромагнетних таласа, графенске квантне тачке су потпуно нетоксичне за разлику од великог броја других наночестица. Због природе својих ивица, имају јаку флуоросценцу која може указати на њихову локализацију. У односу на друге наночестице, изузетно добро продиру у унутрашњост ћелије. Могу се лако спрегнути са биомолекулима типа ДНК, или ћелијама као што су антитела, у циљу циљане испоруке лекова.

Основна литература коју кандидат треба да проучи и на коју се наслањају предвиђена истраживања представљена је испод:

1. I. Diamond, S. G. Granelli, A. F. McDonagh, S. Nielsen, C. B. Wilson, R. Jaenicke, Photodynamic therapy of malignant tumours, *Lancet* 2 (1972) 1175–1177.
2. T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.* 90 (1998) 889–905.
3. A. Juarranz, P. Jaen, F. Sanz-Rodriguez, J. Cuevas, S. Gonzalez, Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications, *Clin. Transl. Oncol.* 10 (2008) 148–154.
4. D. E. Dolmans, D. Fukumura, R. K. Jain, Photodynamic therapy for cancer, *Nat. Rev., Cancer* 3 (2003) 380–387.
5. H. H. Wasserman, R. W. Murray, Singlet Oxygen, Academic Press, New York, 1979.

6. J. Fuchs, J. Thiele, The role of oxygen in cutaneous photodynamic therapy, *Free Radic. Biol. Med.* 24 (1998) 835–847.
7. M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, Photosensitized singlet oxygen and its applications, *Coord. Chem. Rev.* 233–234 (2002) 351–371.
8. R. Schmidt, Photosensitized generation of singlet oxygen, *Photochem. Photobiol.* 82 (2006) 1161–1177.
9. P. Juzenas, J. Moan, Singlet oxygen in photosensitization, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 25 (2006) 29–50.
10. J. Kanzius, System and method for RF-induced hyperthermia, U.S. Patent 10/969477, 2004.
11. J. Kanzius, W. H. Steinbrink, R. J. McDonald, M. J. Keating, RF induced hyperthermia using biological cells and nanoparticles as RF enhancer carriers, U.S. Patent 11/050481, 2005.
12. J. Kanzius, W. H. Steinbrink, R. J. McDonald, M. J. Keating, Systems and methods for combined RF-induced hyperthermia and radioimmunotherapy, U.S. Patent 11/050478, 2005.
13. D. E. Kruse, D. N. Stephens, H. A. Lindfors, E. S. Ingham, E. Paoli, K. W. Ferrara, A radio-frequency coupling network for heating of citrate-coated gold nanoparticles for cancer therapy: Design and analysis, *IEEE Trans. on Biomed. Engin.* 58, (2011) 2002–2012.
14. S. N. Baker, G. A. Baker, Luminescent carbon nanodots: Emergent nanolights, *Angewandte Chemie - International Edition* 49 (2010) 6726–6744.

3. Полазне хипотезе

У раду се полази од следећих хипотеза:

1. Графенске квантне тачке су наночестице састављене од угљеника, које по аналогији са бројним органским молекулима и фулеренима генеришу синглетни кисеоник под дејством видљиве светлости;
2. Графенске квантне тачке су полупроводне наночестице састављене од угљеника, које по аналогији са полупроводним угљеничним наноцевима генеришу топлоту под дејством радиофреквентног зрачења.

4. Научне методе истраживања

Методологија истраживања у оквиру предложене докторске дисертације ће обухватити следеће фазе:

1. Анализа физичко-хемијских својстава графенских квантних тачака битних за нано-медицинску примену;
2. Моделовање и мерење генерисања синглетног кисеоника, којег стварају графенске квантне тачке под дејством видљиве светлости;
3. Моделовање и мерење генерисања диелектричних губитака, које стварају графенске квантне тачке под дејством радиофреквентног зрачења.

У истраживању ће бити коришћени следећи уређаји и софтверски елементи:

1. Микроскопија атомских сила, Раман спектроскопија, Електронска парамагнетна резонанца, Флуоресценца, Скенирајућа електронска микроскопија, Трансмисиона електронска микроскопија;
2. Систем за видљиву ирадијацију хелија у присуству графенских квантних тачака;
3. Систем за радиофреквентну ирадијацију хелија у присуству графенских квантних тачака;
4. Матлаб програм за моделовање генерисања синглетног кисеоника односно топлоте графенским квантним тачкама, под дејством електромагнетног зрачења у видљивом односно радиофреквентном дијапазону.

5. Очекивани научни допринос

Основни допринос које даје ова докторска дисертација је напредак у развоју терапија за третман тумора применом нанотехнологија.

У оквиру предложене докторске дисертације очекују се следећи резултати:

1. Идентификација битних својстава квантних тачака за њихову ефикасну експлоатацију у терапији тумора;
2. Потврда хипотезе о селективној пенетрацији квантних тачака у туморско ткиво;
3. Потврда хипотезе да су графенске квантне тачке способне да генеришу синглетни кисеоник, у количинама које се лако могу контролисати променом снаге електромагнетног зрачења у видљивом дијапазону;
4. Потврда хипотезе да графенске квантне тачке имају знатне диелектричне губитке у радиофреквентном дијапазону електромагнетног зрачења, који се могу искористити за хипертермију дубоких тумора;
5. Развој теоријског модела диелектричних губитака графенских квантних тачака у радиофреквентном дијапазону електромагнетног зрачења;
6. Развој метода и уређаја за нејонизујућу ирадијациону нанотехнолошку терапију тумора у присуству графенских квантних тачака.

6. План истраживања и структура рада

Технологија рада на дисертацији обухвата следеће фазе:

1. Договор са кандидатом о проблематици и његова сагласност да прихвата предложену тему;
2. Преглед литературе о наномедицини, графенским квантним тачкама, методама карактеризације;
3. Обука кандидата за рад на микроскопским и спектроскопским уређајима;
4. Обука кандидата да напише научни рад;
5. Синтеза, модификација и карактеризација графенских квантних тачака;
6. Конструкција електричних уређаја за озрачивање ћелијских култура обележених наночестицама;
7. Биолошки тестови;
8. Анализа резултата, повезивање физичких својстава (оптичких и диелектричних) квантних тачака са биолошким резултатима, моделовање генерисања синглетног кисеоника и топлоте под дејством електромагнетног зрачења;
9. Приказ резултата у научним часописима;
10. Приказ резултата у докторској дисертацији.

Структура текста докторске дисертације је следећа:

1. Увод;
2. Графенске квантне тачке;
3. Индукција смрти ћелија квантним тачкама активираним видљивом светлошћу;
4. Индукција смрти ћелија квантним тачкама активираним радиофреквентним зрачењем;
5. Моделовање генерисања синглетног кисеоника и топлоте под дејством електромагнетног зрачења у видљивом односно радиофреквентном дијапазону;
6. Експериментални резултати;
7. Закључак.

У уводном поглављу биће дат кратак приказ наномедицинских метода за третман тумора, приказ главне групе честица које се користе у истраживањима, и приказ главних хипотеза на којима се базира задатак кандидата. У другом поглављу биће представљена физичко-хемијска својства

графенских квантних тачака битних за наномедицинску примену. У трећем поглављу биће дат приказ физике сиглетног кисеоника, методе његовог генерисања, као и његове интеракције са биомолекулима која резултира ћелијском смрћу. У четвртом поглављу биће дат приказ физике диелектричних губитака наночестица у радиофреквентним пољима, дизајн апарата и електричних кола за прилагођавање, као и принципи хипертермије - прегревања ћелије, индукције ћелијске смрти -некрозе, и пратеће имунолошке реакције. У петом поглављу биће представљени резултати модела генерисања синглетног кисеоника и топлоте под дејством електромагнетног зрачења у видљивом односно радиофреквентном дијапазону. У шестом поглављу биће представљени експериментални резултати и њихова анализа. У закључном поглављу биће приказани главни резултати кандидата са назначеним правцима даљег рада.

7. Закључак и предлог

На основу изложеног, комисија констатује да мастер електротехнике Ђорђе Клисић испуњава све потребне услове да може приступити изради докторске дисертације под насловом „Могућности примене графенских квантних тачака за наномедицинску терапију канцера“. Осим испуњавања формалних услова, кандидат је у свом досадашњем раду показао изразите квалитете пресудне за научноистраживачки рад, као што су схватање теоријских концепата, оригиналност, способност да самостално и тимски решава проблеме на теоријском и експерименталном нивоу, и да критички анализира добијене резултате.

Предложена тема је научно заснована, припада ужој научној области Савремених материјала и технологија, и представља допринос заснивању нове методе у наномедицини. Тема је од огромног практичног значаја, јер омогућава продор у област решавања горућег проблема епидемије тумора методом са минималним нежељеним нуспојавама.

Зато комисија предлаже Наставно-научном већу Електротехничког факултета у Београду да одобри мс Ђорђу Клисићу израду докторске дисертације под руководством др Дејана Раковића, редовног професора Електротехничког факултета Универзитета у Београду, и др Зорана Марковића, научног саветника Института за нуклеарне науке Винча Универзитета у Београду.

У Београду, 01.06.2013.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Дејан Раковић, редовни професор
Универзитет у Београду - Електротехнички факултет

др Зоран Марковић, научни саветник
Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке Винча

др Милан Тадић, редовни професор
Универзитет у Београду - Електротехнички факултет