

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/53

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

19.04.2021.

(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

Развој биоактивне микрооколине за инжењерство тумора

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Миа (Младенко)Рadoњић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет у Београду ,Мастер студије, Мастер инжењер технологије

3. Година завршетка
претходног нивоа студија: 2017.

4. Година уписа на докторске студије: 2017.
-

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Хемијско инжењерство

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: др Бојана Обрадовић

Звање: Редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Osmokrovic A., Jancic I., Vunduk J., Petrovic P., Milenkovic M., **Obradovic B.**, Achieving high antimicrobial activity: composite alginate hydrogel beads releasing activated charcoal with an immobilized active agent, *Carbohydr. Polym.*, 196, 279-288, **2018**, ISSN: 0144-8617, IF 2018: 6.044
2. Zvicer J., **Obradovic B.**, Bioreactors with hydrostatic pressures imitating physiological environments in intervertebral discs, *J Tissue Eng Regen Med*, **12**, 529-546, **2018**, DOI 10.1002/term.2533, ISSN 1932-6254, IF 2018=3.319
3. Zvicer J., Medic A., Veljovic Dj., Jevtic S., Novak S., **Obradovic B.**, Biomimetic characterization reveals enhancement of hydroxyapatite formation by fluid flow in gellan gum and bioactive glass composite scaffolds, *Polym. Test.* **76**, 464-472, **2019**, doi: 10.1016/j.polymertesting.2019.04.004. ISSN 0142-9418, IF 2019=3.275
4. Zvicer J., Miskovic-Stankovic V., **Obradovic B.**, Functional bioreactor characterization to assess potentials of nanocomposites based on different alginate types and silver nanoparticles for use as cartilage tissue implants, *J Biomed Mater Res A*. **107**, 755-768, **2019**, doi: 10.1002/jbm.a.36590. ISSN 1549-3296, IF 2019=3.525
5. Najmi Z., Kumar A., Scalia A.C., Cochis A., **Obradovic B.**, Grassi F.A., Leigheb M., Lamghari M., Loinaz I., Gracia R., Rimondini L., Evaluation of Nisin and LL-37 antimicrobial peptides as tool to preserve articular cartilage healing in a septic environment, *Front. Bioeng. Biotech.*, **8**, Article 561, **2020** doi:10.3389/fbioe.2020.00561, ISSN 2296-4185, IF 2019=3.644

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 2:

Име и презиме ментора: др Јасмина Стојковска

Звање: Научни сарадник

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Stojkovska J.**, Kostic D., Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., A comprehensive approach to *in vitro* functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, 111, 305-314, **2014**, ISSN: 0144-8617, IF 2014: 4.074
2. **Stojkovska J.**, Djurdjevic Z., Jancic I., Bufan B., Milenkovic M., Jankovic R., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., Novel formulations based on alginate and silver nanoparticles in treatment of second degree burns in rats, *J Biomater Appl.*, 32(9), 1197-1211, **2018**, ISSN 0885-3282 IF 2016: 2.44
3. Kaczmareka B., Sionkowska A., **Stojkovska J.**, Characterization of scaffolds based on chitosan and collagen with glycosaminoglycans and sodium alginate addition, *Polym. Test.* 68, 229–232, **2018**, ISSN: 0142-9418, IF 2018: 2.943
4. **Stojkovska J.**, Petrovic P., Jancic I., Milenkovic M., Obradovic B., Novel nanocomposite hydrogels with honey effective against multi-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 103(20): 8529-8543, **2019**, ISSN: 0175-7598, IF 2019: 3.53
5. **Stojkovska J.**, Zvicer J., Obradovic B., Preclinical functional characterization methods of nanocomposite hydrogels containing silver nanoparticles for biomedical applications, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 104:4643–4658, **2020**, ISSN: 0175-7598, IF 2019 = 3.53

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф.дрПетарУскоковћ

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл.43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 11.03.2021. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Мие Радоњић**, број индекса 4002/2017, под називом: „**Развој биоактивне микрооколине за инжењерство тумора**“.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За менторе се одређују др Бојана Обрадовић, редовни професор, Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Јасмина Стојковска, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета у Београду.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата Мие Радоњић, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације

Одлуком 35/22 бр. од 04.02.2021. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Мие Радоњић, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Развој биоактивне микрооколине за инжењерство тумора“.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Миа Радоњић, мастер инжењер технологије, рођена је 17.3.1993. године у Београду, где је завршила основну школу и гимназију, природно-математички смер. Основне студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемијско инжењерство, започела је 2012/2013. школске године, а завршила 2016. године са просечном оценом 9,69 и оценом 10 на завршном раду. Мастер студије на истом факултету на студијском програму Хемијско инжењерство започела је 2016 г., а завршила 2017. г. са просечном оценом 10,0. Мастер рад под називом „Развој и карактеризација двофазних остеохондралних имплантата на бази геланске гуме“ одбранила је 2017. г. и стекла звање мастер инжењер технологије – мастер хемијски инжењер. Школске 2017/2018. г. уписала је докторске студије на матичном факултету, на студијском програму Хемијско инжењерство. Током основних и мастер студија Миа Радоњић је била стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја за три године студирања (студентске стипендије и стипендије за изузетно надарене студенте), као и Фонда за младе таленте Републике Србије током две године студија. Миа Радоњић је добитница награде Технолошко-металуршког факултета за успех у студирању „Панта С. Тутунџић“, као и награде Српског хемијског друштва за изузетан успех током студирања.

Од августа до новембра 2016. г. Миа Радоњић је била на студентској пракси на Одсеку за истраживање наноматеријала и на Одсеку за истраживање и развој у области хемијског инжењерства и дизајна катализатора Универзитета за технологију Краљ Монгкут у Бангкоку, Тајланд (*King Mongkut's University of Technology North Bangkok*). Такође, од септембра до

децембра 2017. г. била је на студентској пракси на Одсеку за неорганску хемију Националног универзитета Југа (*Universidad Nacional del Sur, Bahia Blanca, Buenos Aires*) у Аргентини.

Током докторских студија похађала је 2 семинара из области интелектуалне својине (Алати за интелектуалну својину за универзитете и Основи патентне заштите у области хемијске технологије), Семинар о рецензирању за истраживаче и радионицу Презентационе вештине и технике. Активно учествује у популаризацији и промоцији науке кроз активности везане за промоцију Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду на Међународном сајму технике и техничких достигнућа, као и на Фестивалу науке. На међународној конференцији ЕЛМИНА 2018 била је члан техничког одбора, а на такмичењу за ученике Технолошка студија случаја (*Tech Case Study*) је учествовала у организацији и припреми материјала за учеснике 2019. и 2020. године. Била је члан БиоТехТима који је освојио 3. место на Такмичењу за најбољу технолошку иновацију у Србији 2018. г.

У звање истраживач приправник изабрана је 26.4.2018. године. Од маја 2018. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду и учествовала је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава” бр. ИИИ45019.

Говори енглески и немачки језик.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Миа Радоњић је у оквиру докторских студија положила све предвиђене испите, као и завршни испит са темом „Успостављање модел система за тродимензионалне малигне ћелијске културе“, са просечном оценом 10,0.

Списак положених испита на докторским студијама:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
Одабрана поглавља нумеричке анализе	10	5
Хемијска термодинамика	10	5
Одабрана поглавља биохемије - витамини	10	5
Феномени преноса у биолошким системима	10	5
Креативни инжењеринг	10	5
Увећање размера процеса	10	4
Одабрана поглавља биофизике	10	4
Синтеза, својства и примена биокерамичких материјала	10	4
Биокомпозитни материјали	10	5
Имобилисани биокатализатори: технике имобилизације, биореактори и примена	10	6
Биоактивне материје у козметичким производима	10	4
Енглески језик	10	/
Завршни испит	10	30
Укупно	10,0	82

Као студент докторских студија Миа Радоњић је била ангажована на извођењу експерименталних вежби из предмета Увод у хемијско инжењерство школске 2018/2019, 2019/2020 и 2020/2021. године и из предмета Хемијско инжењерска лабораторија 2018/2019. и 2019/2020. године, као и рачунских вежби из предмета Механика флуида у току 2017/2018. и 2018/2019. године и из предмета Топлотне операције током 2020/2021. године.

У оквиру научно-истраживачког рада на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Миа Радоњић се бавила истраживањима везаним за развој остеохондралних имплантата што је била тема њеног завршног мастер рада. Из ових истраживања проистекла су два саопштења са међународног скупа штампана у изводу, а у припреми је један рад за публикавање у међународном часопису. Такође, из истраживања у којима је учествовала у оквиру студентске праксе на Универзитету за технологију Краљ Монгкут у Бангкоку проистекло је једно саопштење са међународног скупа штампано у целини. Од 2018. г. Миа се бави истраживањима везаним за развој и карактеризацију система за гајење ћелија тумора у тродимензионалном (3Д) окружењу што је предложена тема њене докторске дисертације. При томе је посебан фокус на примени хемијско инжењерских принципа у дизајну система и оптимизацији биореакторских услова за гајење ћелија укључујући одређивање хидродинамичких и карактеристика преноса масе. На основу досадашњих резултата ових истраживања у припреми је један рад за публикавање у међународном часопису, а два извода рада су поднета и прихваћена за учешће на међународној конференцији.

Списак објављених научних радова и саопштења:

Саопштење са међународног скупа штампано у целини, M33:

1. Sangsong, S., Srimala, K., **Radonjić, M.**, Tungkamani, S., Sornchamni, T., Phongaksorn, M., The Effect of Preparation Method on Ni/Ce/Al Catalyst for High Temperature Water-Gas Shift Reaction, *Key Engineering Materials*, 757, 2017, 171-175.

Саопштења са међународног скупа штампана у изводу, M34:

1. **Radonjić M.**, Zvicer J., Obradović B., Operating conditions in the bioreactor prototype applying hydrostatic pressures, Programme and the Book of Abstracts, 2-1, p. 7, 15th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 7 – 9, 2016, Belgrade, Serbia

2. **Radonjić M.**, Zvicer J., Obradović B., Development and optimization of the production procedure of biphasic scaffolds for osteochondral tissue engineering, Programme and the Book of Abstracts, 1-5, p. 4, 17th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 5 – 7, 2018, Belgrade, Serbia

Саопштење које је прихваћено али није приказано услед одлагања конференције:

3. **Radonjić M.**, Petrović J., Milivojević M., Stevanović M., Stojković J., Obradović B., Chemical engineering models as valuable tools for optimization of experimental conditions in 3D cancer cell cultures, Twenty-second Annual Conference YUCOMAT 2020, одложено за 2021

4. Petrović J., **Radonjić M.**, Stojković J., Obradović B., Optimization of *in vitro* conditions for 3D culture of rat glioma cells, Twenty-second Annual Conference YUCOMAT 2020, одложено за 2021

Рад у међународном часопису, M23 (у припреми)

1. Zvicer J., **Radonjić M.**, Medic A., Novak S., Obradović B., Utilization of biochemical engineering principles for the design of novel osteochondral scaffolds and the relevant biomimetic environment, у завршној припреми за часопис *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*

2. **Radonjić M.***, Petrović J.*, Milivojević M., Stevanović M., Stojkovska J., Obradovic B., Towards optimized biomimetic systems for 3D cancer cell cultures: hydrodynamic and mass transport considerations, у завршној припреми за часопис *Biotechnology and Biotechnological Equipment*

*Оба аутора су дала подједнак допринос раду

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

У досадашњем научно-истраживачком раду у оквиру пројекта ресорног Министарства Миа Радоњић је показала ентузијазам и посебну заинтересованост за тему примену хемијско-инжењерских принципа у развоју различитих биомимичних система за употребу у биомедицини. У експерименталном раду је показала педантност и умешност док је у обради добијених резултата показала методичност, систематичност и способност за критичку анализу, као и знање и амбицију за описивање испитиваних процеса применом математичког моделовања. До сада је објавила једно саопштење са међународног скупа штампано у целини, два саопштења са међународног скупа штампана у изводу док су два рада у припреми за потенцијално публикување у међународним научним часописима. На основу досадашњег рада, остварених резултата и показаног интересовања и способности комисија сматра да кандидат испуњава услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања ове тезе је инжењерство тумора, односно креирање биомимичних *in vitro* система за гајење малигних ћелија који ће обезбедити погодну микрооколину ћелијама за испољавање свих карактеристика тумора као што су геномска нестабилност, резистенција на антитуморске лекове, инвазивност и метастазирање.

Инжењерство тумора је правац истраживања који је настао из потребе за физиолошки релевантним *in vitro* моделима тумора ради испитивања биологије и метаболизма малигних ћелија, односно њиховог раста, инвазивности и мигрирања, као и ради поузданијег и ефикаснијег испитивања дејства антитуморских лекова. Наиме, традиционална истраживања су заснована на примени дводимензионалних (2Д) ћелијских култура, а затим на *in vivo* испитивањима на животињама. Међутим, овај приступ има низ недостатака. Утврђено је да ћелије у 2Д окружењу губе своје нормалне морфолошке и метаболичке функције док су испитивања на животињама скупа и етички проблематична јер је релевантност добијених резултата у односу на примену на људима веома мала, чак испод 10%. Инжењерство тумора користи неке од стратегија инжењерства ткива за успостављање физиолошки релевантнијих тродимензионалних (3Д) култура малигних ћелија и један од приступа се заснива на примени биоматеријала као носача ћелија и биомимичних биореактора који обезбеђују потребне биохемијске и биофизичке сигнале. При томе је дизајнирање носача ћелија и биореакторских услова гајења повезано и неодвојиво, и базира се на познавању кључних својстава тумора и микрооколине малигних ћелија *in vivo* које се имитирају у *in vitro* моделу.

Глиом је тип тумора који се развија у мозгу или кичменој мождини, дакле у меким ткивима док је остеосарком тип тумора који се развија у коштаном ткиву које представља чврсто потпорно ткиво. При томе се коштано ткиво састоји од органске фазе коју у највећој мери чине колагенска влакна и минералне фазе коју највећим делом чине кристали хидроксиапатита (ХАП). Поред тога, остеосаркоми најчешће настају у пределима раста костију. За имитацију екстрацелуларног матрикса меких ткива најчешће се користе хидрогелови полимера због своје хидрофилности, биокompatбилности и сличних механичких карактеристика. Неки од испитиваних хидрогелова за имобилизацију малигних ћелија су *Matrigel*, калцијум-алгинат, хијалуронска киселина, геланска гума итд. Са друге

стране, за имитацију коштаног ткива истраживана је примена композитних биоматеријала који се базирају на полимерима и честицама минералне фазе, најчешће ХАП и прекурсора ХАП као што је биоактивно стакло, β -трикалцијум-фосфат (енгл. β -tricalcium phosphate, β -TCP) итд.

Састав и структура носача одређују локалну околину ћелије док режим рада биореактора одређује брзину преноса масе и хидродинамичке карактеристике, као и додатне биофизичке сигнале уколико су потребни (нпр. механичка напрезања и електрични сигнали). Управо дефинисање оперативних услова биореактора се заснива на примени хемијско-инжењерских знања и принципа. У статичким културама на ћелије и ткива може деловати само хидростатички притисак док хидродинамички смицајни напони не делују, а основни механизам преноса масе је дифузијом. Са друге стране, у проточним биореакторима ћелије и ткиво су изложени деловању смицајних напона услед протицања медијума док се пренос масе одвија конвекцијом. Проточни биореактори су нарочито погодни за имитацију услова у костима које представљају прокрвљено ткиво док је показано да управо хидродинамички смицајни напони представљају главни биофизички сигнал који утиче на диферентовање ћелија у правцу остеогенезе.

Циљ истраживања у овој тези је успостављање и карактеризација 2 биомимична система за гајење ћелија глиома односно ћелија остеосаркома.

За гајење ћелија глиома посебни циљеви су:

- примена хидрогела Са-алгината у облику микровлакана да би се обезбедила мала дифузиона растојања и проточног биореактора ради обезбеђивања ефикасног преноса масе конвекцијом;
- одређивање смицајних напона који делују на ћелије при различитим протоцима и развој модела преноса масе у проточном биореактору са пакованим слојем алгинатних микровлакана;
- оптимизација услова гајења на основу развијеног модела преноса масе.

За гајење ћелија остеосаркома посебни циљеви су:

- примена макропорозног композитног носача на бази хидрогела Са-алгината са честицама β -TCP као прекурсора ХАП и проточног биореактора за обезбеђивање повољних хидродинамичких смицајних напона и конвективног преноса масе;
- одређивање смицајних напона који делују на ћелије при различитим протоцима и развој модела преноса масе у проточном биореактору до имобилисаних ћелија, као и модела отпуштања јона Mg^{2+} из β -TCP при формирању ХАП;
- поређење гајења ћелија у носачима са честицама ХАП и са честицама β -TCP које се у току културе активно трансформишу у ХАП и тиме имитирају биоактивну средину раста и ремоделовања ткива кости;
- оптимизација услова гајења на основу развијених модела преноса масе односно реструктурирања минералне фазе.

На тај начин, крајњи циљ је успостављање корелација између биоактивне микроокоLINE *in vitro* и одговора ћелија у погледу пролиферације и вијабилности малигних ћелија.

У даљем тексту наведен је списак одабране релевантне литературе.

1. Akay, M., Hite, J., Avci, N. G., Fan, Y., Akay, Y., Lu, G., & Zhu, J. J. (2018). Drug Screening of Human GBM Spheroids in Brain Cancer Chip. *Scientific Reports*, 8(1), 15423.
2. Asghar, W., El Assal, R., Shafiee, H., Pitteri, S., Paulmurugan, R., & Demirci, U. (2015). Engineering cancer microenvironments for in vitro 3-D tumor models. *Materials Today*, 18(10), 539-553.
3. Bröker, K., Sinelnikov, E., Gustavus, D., Schumacher, U., Pörtner, R., Hoffmeister, H., Lüth, S., & Dammermann, W. (2019). Mass production of highly active NK cells for cancer

- immunotherapy in a GMP conform perfusion bioreactor. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 194.
4. Bucatariu, S. M., Constantin, M., Varganici, C. D., Rusu, D., Nicolescu, A., Prisacaru, I., Carnuta, M., Anghelache, M., Calin, M., Ascenzi, P., & Fundueanu, G. (2020). A new sponge-type hydrogel based on hyaluronic acid and poly (methylvinylether-alt-maleic acid) as a 3D platform for tumor cell growth. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 2528-2540.
 5. Cavo, M., Caria, M., Pulsoni, I., Beltrame, F., Fato, M., & Scaglione, S. (2018). A new cell-laden 3D Alginate-Matrigel hydrogel resembles human breast cancer cell malignant morphology, spread and invasion capability observed “in vivo”. *Scientific Reports*, 8(1), 5333.
 6. Chim, L. K., & Mikos, A. G. (2018). Biomechanical forces in tissue engineered tumor models. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 6, 42-50.
 7. Cortini, M., Baldini, N., & Avnet, S. (2019). New advances in the study of bone tumors: a lesson from the 3D environment. *Frontiers in Physiology*, 10, 814.
 8. De Luca, A., Raimondi, L., Salamanna, F., Carina, V., Costa, V., Bellavia, D., Alessandro, R., Fini, M., & Giavaresi, G. (2018). Relevance of 3D culture systems to study osteosarcoma environment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), 2.
 9. Díaz, E. C. G., Sinha, S., Avedian, R. S., & Yang, F. (2019). Tissue-engineered 3D models for elucidating primary and metastatic bone cancer progression. *Acta Biomaterialia*, 99, 18–32.
 10. Goliwas, K. F., Marshall, L. E., Ransaw, E. L., Berry, J. L., & Frost, A. R. (2016). A recapitulative three-dimensional model of breast carcinoma requires perfusion for multi-week growth. *Journal of Tissue Engineering*, 7, 1-15.
 11. Guller, A. E., Grebenyuk, P. N., Shekhter, A. B., Zvyagin, A. V., & Deyev, S. M. (2016). Bioreactor-based tumor tissue engineering. *Acta Naturae (англоязычная версия)*, 8(3 (30)), 44-58.
 12. Hirt, C., Papadimitropoulos, A., Muraro, M. G., Mele, V., Panopoulos, E., Cremonesi, E., Ivanek, R., Schultz-Thater, E., Droesser, R., Mengus, C., Heberer, M., Oertli, D., Iezzi, G., Zajac, P., Eppenberger-Castori, S., Tornillo, L., Terracciano, L., Martin, I., & Spagnoli, G. C. (2015). Bioreactor-engineered cancer tissue-like structures mimic phenotypes, gene expression profiles and drug resistance patterns observed “in vivo”. *Biomaterials*, 62, 138-146.
 13. Hoarau-Véhot, J., Rafii, A., Touboul, C., & Pasquier, J. (2018). Halfway between 2D and animal models: are 3D cultures the ideal tool to study cancer-microenvironment interactions?. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 181.
 14. Kapalczyńska, M., Kolenda, T., Przybyła, W., Zajączkowska, M., Teresiak, A., Filas, V., Ibbs, M., Bliźniak, L., Łuczewski, L., & Lamperska, K. (2018). 2D and 3D cell cultures—a comparison of different types of cancer cell cultures. *Archives of Medical Science: AMS*, 14(4), 910-919.
 15. Karami, D., Richbourg, N., & Sikavitsas, V. (2019). Dynamic *in vitro* models for tumor tissue engineering. *Cancer Letters*, 449, 178-185.
 16. Liu, B., Han, S., Hedrick, B. P., Modarres - Sadeghi, Y., & Lynch, M. E. (2018). Perfusion applied to a 3D model of bone metastasis results in uniformly dispersed mechanical stimuli. *Biotechnology and Bioengineering*, 115(4), 1076-1085.

17. Marshall, L. E., Goliwas, K. F., Miller, L. M., Penman, A. D., Frost, A. R., & Berry, J. L. (2017). Flow–perfusion bioreactor system for engineered breast cancer surrogates to be used in preclinical testing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(4), 1242-1250.
18. Marturano-Kruik, A., Villasante, A., Yaeger, K., Ambati, S. R., Chramiec, A., Raimondi, M. T., & Vunjak-Novakovic, G. (2018). Biomechanical regulation of drug sensitivity in an engineered model of human tumor. *Biomaterials*, 150, 150-161.
19. Monteiro, M. V., Gaspar, V. M., Ferreira, L. P., & Mano, J. F. (2020). Hydrogel 3D *in vitro* tumor models for screening cell aggregation mediated drug response. *Biomaterials Science*, 8(7), 1855-1864.
20. Papalazarou, V., Salmeron-Sanchez, M., & Machesky, L. M. (2018). Tissue engineering the cancer microenvironment—challenges and opportunities. *Biophysical Reviews*, 10(6), 1695-1711.
21. Pavlou, M., Shah, M., Gikas, P., Briggs, T., Roberts, S. J., & Cheema, U. (2019). Osteomimetic matrix components alter cell migration and drug response in a 3D tumour-engineered osteosarcoma model. *Acta Biomaterialia*, 96, 247-257.
22. Penderecka, K., Ibbs, M., Kaluzna, A., Lewandowska, A., Marszalek, A., Mackiewicz, A., & Dams - Kozłowska, H. (2020). Implementation of a dynamic culture condition to the heterotypic 3D breast cancer model. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108(4), 1186-1197.
23. Shang, M., Soon, R. H., Lim, C. T., Khoo, B. L., & Han, J. (2019). Functionalizing the tumor microenvironment with microfluidics for anti-cancer drug development. *Lab on a Chip*, 19(3), 369-386.
24. Wan, X., Li, Z., Ye, H., & Cui, Z. (2016). Three-dimensional perfused tumour spheroid model for anti-cancer drug screening. *Biotechnology Letters*, 38(8), 1389-1395.

3. Полазне хипотезе

Предложена истраживања у оквиру ове докторске дисертације полазе од хипотезе да је могуће успешно применити биоматеријале и биомимичне биореакторе за гајење малигну хелија у 3Д окружењу.

При томе се полази од следећих претпоставки:

- могуће је имобилисати ћелије глиома у алгинатна микровлакна једноставним поступком екструзије уз очување вијабилности и метаболичке активности ћелија;
- могуће је имобилисати ћелије остеосаркома у макропорозне композитне носаче на бази Са-алгината и честица β -ТСР сејањем и циркулисањем медијума;
- могуће је одредити оптималан проток хранљивог медијума у проточном биореактору који ће омогућити ефикасан пренос масе до ћелија без негативних утицаја смицајних напона;
- биомимични биореакторски систем са имобилисаним малигним ћелијама у алгинатним микровлакнима односно биоактивном макропорозном носачу ће пружити физиолошки релевантно окружење ћелијама;
- могуће је развити моделе преноса масе у статичким условима и у проточном биореактору са алгинатним микровлакнима односно са макропорозним композитним носачем ћелија;
- могуће је корелисати отпуштање биоактивних јона из матрикса односно реструктурирање микрооколине са одговором ћелија;

- развијени модели преноса масе ће указати на кључне биоактивне молекуле који су неопходни за вијабилност и испољавање малигних карактеристика, како ћелија глиома, тако и ћелија остеосаркома.

4. Научне методе истраживања

У раду ће бити коришћене ћелије глиома пацова Ц6 (ATCC[®] CCL-107[™]) и мишје ћелије остеосаркома (ATCC[®] CRL-2836[™]). Иммобилизација ћелија глиома у алгинатна микровлакна ће бити изведена једноставном методом истискивања ћелијске суспензије у раствор за гелирање. Хидротермална метода ће бити коришћена за синтезу честица ХАП и β -ТСР док ће макропорозни композитни носачи бити добијени контролисаним гелирањем смеша Na-алгината и честица прекурсора, а затим лиофилизацијом и рехидратацијом добијеног композитног хидрогела Са-алгината. Оптичка микроскопија ће бити коришћена за мерење пречника микровлакна и анализу хистолошких пресека микровлакна и композитних носача ради испитивања морфологије имобилисаних ћелија. Скенирајућа електронска микроскопија ће бити коришћена за испитивање структуре макропорозних носача. Концентрација и вијабилност имобилисаних ћелија ће бити одређени након растварања Са-алгината у раствору натријум-цитрата бројањем ћелија под оптичким микроскопом уз помоћ хемоцитометра односно на основу односа броја обојених ћелија и броја ћелија обојених бојом трипан плаво. Такође, колориметријски тестови *Mosmann (MTT)* и диференцијално бојење мртвих и живих ћелија (*Live/Dead staining*) уз примену флуоресцентне микроскопије биће коришћени за анализу вијабилности ћелија након експеримената у биореактору. Атомска апсорпциона спектроскопија ће бити примењена за одређивање концентрације одабраних елемената у медијуму. За испитивање експресије гена од интереса користиће се *RT-PCR* метода (ланчана реакција полимеразе помоћу реверзне транскриптазе, енгл. *Reverse transcription - Polymerase Chain Reaction*). Као контрола користиће се 2Д културе ћелија у монослоју.

5. Очекивани научни допринос

У оквиру предложене тезе планиран је развој и карактеризација два биомимична система за 3Д културе малигних ћелија што ће дати како научни, тако и практични допринос. По завршетку предложених истраживања могу се очекивати следећи научни доприноси:

- имобилизација и гајење малигних ћелија глиома односно остеосаркома у одговарајућим носачима у проточном биореактору ће довести до нових сазнања о метаболизму тих ћелија у 3Д окружењу;
- биће развијени математички модели преноса масе у проточном биореактору са пакованим слојем алгинатних микровлакна и са макропорозним носачем ћелија, као и модел отпуштања јона из макропорозног носача који ће моћи да се примене и на друге носаче ћелија у проточном биореактору односно на отпуштање других биоактивних молекула и јона;
- на основу резултата моделовања хидродинамике и преноса масе у проточном биореактору биће омогућено корелисање ових услова са одговором гајених ћелија и одређивање критичних параметара за преживљавање, метаболичку активност и пролиферацију посебно за ћелија глиома и посебно за ћелије остеосаркома;
- поређење гајења ћелија остеосаркома у носачима са честицама ХАП и са честицама β -ТСР као моделима ткива формиране кости односно коштаног ткива у процесу ремоделовања пружиће нова сазнања о утицају биоактивне средине на карактеристике туморских ћелија;

- примењени биомимични приступ гајењу малигних ћелија и развијени математички модели ће имати шири научни допринос развоју и оптимизацији сличних система за друге врсте ћелија.

Поред наведених научних доприноса, очекује се да теза да и значајан практични допринос у области испитивања малигних ћелија, али и лечења малигних обољења. Наиме, очекује се да ће овако развијени биомимични системи омогућити истраживања која ће ићи у правцу даљег расветљавања молекуларних механизма који се налазе у основи малигних ћелија. Осим тога овако успостављени 3Д модел системи представљаће платформу за испитивање потанцијалних антитуморских лекова у терапији глиома и остеосаркома. Развијени математички модели преноса масе ће бити директно применљиви и за предвиђање доставе антитуморских лекова у испитиваним системима што ће даље омогућити директно корелисање концентрације лека са преживљавањем ћелија.

6. План истраживања и структура рада

Истраживања у овој докторској дисертацији су планирана по следећим фазама:

- имобилизација ћелија глиома у алгинатна микровлакна и гајење у проточном биореактору при различитим протоцима хранљивог медијума и у различитим временским периодима, а испитиваће се пролиферација и вијабилност ћелија;
- имобилизација ћелија остеосаркома у макропорозне носаче на бази Са-алгината и честица β -ТСР односно честица ХАП и гајење при различитим протоцима хранљивог медијума и у различитим временским периодима, а испитиваће се пролиферација и вијабилност ћелија;
- дефинисање хидродинамичких параметара у биореакторским културама имобилисаних ћелија глиома односно остеосаркома и развој модела преноса масе за различите биолошки активне молекуле од интереса;
- развој модела отпуштања јона Mg^{2+} из макропорозних носача у биореакторским условима;
- поређење резултата гајења ћелија остеосаркома у макропорозним композитним носачима са честицама β -ТСР и честицама ХАП и одређивање ефекта биоактивне средине трансформације β -ТСР у ХАП на карактеристике гајених ћелија;
- корелисање кључних параметара у биореакторским културама са пролиферацијом и вијабилношћу малигних ћелија.

Предвиђа се да ће предложена докторска дисертација бити организована по следећим поглављима: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Увод биће приказан кратак осврт на област испитивања и дефинисани главни циљеви дисертације и предмет истраживања. У оквиру Теоријског дела докторске дисертације детаљним прегледом литературе биће сумирана досадашња истраживања у области култура малигних ћелија са посебним фокусом на биомимичне приступе гајењу ћелија у 3Д окружењу и примену биоматеријала и биореактора. У оквиру Експерименталног дела, биће описани сви материјали, а затим и методе коришћене у раду. У поглављу Резултати и дискусија, биће приказани и анализирани резултати експерименталних истраживања, а затим развијени и примењени математички модели преноса масе ради одређивања кључних параметара у биореакторским културама. Добијени резултати ће бити критички дискутовани у односу на резултате објављене у литератури уз анализу применљивости развијених биомимичних система и математичких модела. У поглављу Закључак биће сумирани сви изведени закључци на основу добијених резултата. У поглављу Литература биће наведена референтна литература за теоријски, експериментални део и дискусију, као и публикације проистекле из ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изнетих података, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације Мие Радоњић, мастер инжењера технологије, под насловом: „Развој биоактивне микрооколине за инжењерство тумора“ научно заснована. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област хемијско инжењерство, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да кандидаткињи Мири Радоњић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За менторе се предлажу др Бојана Обрадовић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду и др Јасмина Стојковска, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета у Београду.

05.03.2021., Београд

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Бојана Обрадовић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Јасмина Стојковска, научни сарадник
Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета у Београду

Др Невенка Бошковић Враголовић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Весна Радојевић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Милена Миливојевић, научни сарадник
Универзитет у Београду, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство