

Биолошки факултет
Број захтева:50/238-1
Датум: 7. 11. 2024.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

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

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена *in vitro* и *in vivo* на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Марија С. Живановић

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

Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

3. Година дипломирања: 2018.

4. Година уписа на докторске студије: 2019/2020.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Биологија, модул: Молекуларна онкологија.

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 27. 9. 2024.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **др Тагјана Срдић-Рајић,**

Звање: научни саветник, Институт за онкологију и радиологију Србије.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Beljkas M, Petkovic M, Vuletic A, Djuric A, Santibanez JF, **Srdic-Rajic T***, Nikolic K, Oljatic S. (2024) Development of Novel ROCK Inhibitors via 3D-QSAR and molecular docking studies: A framework for multi-target drug design. *Pharmaceutics*, 2024-09. doi: 10.3390/pharmaceutics16101250
2. Ruzic D, Ellinger B, Djokovic N, Santibanez JF, Gul S, Beljkas M, Djuric A, Ganesan A, Pavic A, **Srdic-Rajic T**, Petkovic M, Nikolic K. (2022) Discovery of 1-Benzhydryl-Piperazine-based HDAC inhibitors with anti-breast cancer activity: Synthesis, molecular modeling, in vitro and in vivo biological evaluation. *Pharmaceutics*, 14(12):2600. doi: 10.3390/pharmaceutics14122600
3. Videnović M, Mojsin M, Stevanović M, Opsenica I, **Srdić-Rajić T***, Šolaja B. (2018) Benzothiazole carbamates and amides as antiproliferative species. *Eur J Med Chem*, 157:1096-1114. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.067
4. **Srdic-Rajic T**, Santibañez JF, Kanjer K, Tisma-Miletic N, Cavic M, Galun D, Jevric M, Kardum N, Konic-Ristic A, Zoranovic T. (2017) Iscador Qu inhibits doxorubicin-induced senescence of MCF7 cells. *Sci Rep*, 7(1):3763. doi: 10.1038/s41598-017-03898-0. Erratum in: *Sci Rep*, 8(1):16141. doi: 10.1038/s41598-018-31450-1
5. **Srdic-Rajic T**, Nikolic K, Cavic M, Djokic I, Gemovic B, Perovic V, Veljkovic N. (2016) Rilmenidine suppresses proliferation and promotes apoptosis via the mitochondrial pathway in human leukemic K562 cells. *Eur J Pharm Sci*, 81:172-80. doi: 10.1016/j.ejps.2015.10.017

*аутор за кореспонденцију

Б:

Име и презиме ментора: **др Александра Кораћ,**

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Stepanović A, Terzić Jovanović N, **Korać A**, Zlatović M, Nikolić I, Opsenica I, Pešić M. (2024) Novel hybrid compounds of sclareol and doxorubicin as potential

anticancer nanotherapy for glioblastoma. *Biomed Pharmacother*, 174:116496. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116496

2. Matijašević Joković S, **Korać A**, Kovačević S, Djordjević A, Filipović L, Dobrijević Z, Brkušanin M, Savić-Pavićević D, Vuković I, Popović M, Brajušković G. (2024) Exosomal prostate-specific membrane antigen (PSMA) and caveolin-1 as potential biomarkers of prostate cancer-evidence from Serbian population. *Int J Mol Sci*, 21;25(6):3533. doi: 10.3390/ijms2506353
3. Kalezić A, Udicki M, Srdic-Galic B, Aleksic M, **Korac A**, Jankovic A, Korac B. (2021) Tissue-specific Warburg effect in breast cancer and cancer-associated adipose tissue-relationship between AMPK and glycolysis. *Cancers*, 13(11):2731. doi: 10.3390/cancers13112731
4. **Korac A**, Srdic-Galic B, Kalezić A, Stancic A, Otasevic V, Korac B, Jankovic A. (2021) Adipokine signatures of subcutaneous and visceral abdominal fat in normal-weight and obese women with different metabolic profiles. *Arch Med Sci*, 17(2):323-336. doi: 10.5114/aoms/92118
5. Stojanović S, Najman S, **Korać A**. (2018) Stem cells derived from lipoma and adipose tissue-similar mesenchymal phenotype but different differentiation capacity governed by distinct molecular signature. *Cells*, 7(12):260. doi: 10.3390/cells7120260

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 7. 11. 2024. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/238 - 7. 11. 2024.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, бр: 15/276 од 07.09.2018; 15/122 од 14.06.2019.; 15/132 од 11.09.2020. године., Наставно-научно веће Факултета, на II редовној седници одржаној 7. 11. 2024. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Марији С. Живановић, мастер биолог, студијског програма докторских студија: Биологија, модул: Молекуларна онкологија, под називом:

„Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена *in vitro* и *in vivo* на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса”

За менторе се одређују:

1. др Татјана Срдић-Рајић, научни саветник, Институт за онкологију и радиологију Србије,
2. др Александра Кораћ, редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 11. 10. 2024. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Марије С. Живановић**, под насловом: „Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена у *in vitro* и *in vivo* условима на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса“.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Марије С. Живановић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Марија С. Живановић

Датум и место рођења: 17. март 1992. године, Београд, Србија

Образовање:

2007-2011 Медицинска школа Звездара, Београд, Србија

2012-2018 Основне академске студије Биолошког факултета Универзитета у Београду, модул Молекуларна биологија и физиологија

2018-2019 Мастер академске студије Биолошког факултета Универзитета у Београду, модул Експериментална биомедицина

2019- Докторске студије Биолошког факултета Универзитета у Београду, модул Молекуларна онкологија

Запослење:

2024- Стручни сарадник, група за молекуларну онкологију, Институт за медицинска истраживања, Београд

2021-2024 Медицински сарадник, Центар за микробиологију, јединица за молекуларну дијагностику, Градски завод за јавно здравље Београд

Страни језици: енглески, шпански

Б) Библиографија:

Рад у врхунском међународном часопису (M21):

1. **Živanović M**, Selaković M, Pavić A, Selaković Ž, Šolaja B, Santibanez J, Srdić-Rajić T. Unveiling the 4-aminoquinoline derivatives as potent agents against pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cell lines. Chem Biol Interact. 2024 doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111281

Рад у међународном часопису (M23):

1. Mojisić S, Tošić M, Mojisić S, **Živanović M**, Bjelica S, Srdić-Rajić T and Santibanez JF. Paclitaxel Inhibits Transforming Growth Factor- β increased urokinase-type plasminogen activator expression through p38 MAPK and RAW 264.7 Macrophage Migration. J BUON. 2020 Mar-Apr;25(2):1257-1265.

Саопштење са скупа међународног значаја штампано у изводу (M34):

1. **Živanović M**, Selaković M, Selaković Ž, Pavić A, Grahovac J, Šolaja B, Srdić-Rajić T. Cationic amphiphilic drugs as potential anticancer therapy for PDAC, 34th EORTC-NCI-AACR Symposium October 26-28, 2022 Barcelona, Spain [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01106-6](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01106-6)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):

1. Aleksić Lj, Selaković M, **Živanović M**, Nikolić M, Šolaja B, Srdić-Rajić T. Novel 4-aminoquinoline derivatives exhibit pro-ferroptotic activity in MIA PaCa-2 and PANC-1 cell lines, 10. конференција младих хемичара Србије, 26. октобар 2024, Београд, Србија

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

„Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена *in vitro* и *in vivo* на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса“

Полазне основе:

Дуктални аденокарцином панкреаса је један од најсмртоноснијих облика малигнух тумора. То је дванаести најчешће дијагностикован малигни тумор широм света и шести водећи узрок смрти као последица малигне болести. Током 2022. године у свету је дијагностиковано 510.992 случајева тумора панкреаса, а забележено је 467.409 смртних случајева [1]. Основни разлог за високу стопу смртности код пацијената са дукталним аденокарцином панкреаса је касна дијагноза, непостојање поузданих, раних

прогностичких и дијагностичких маркера, као и нереаговање на зрачење и хемиотерапију. Једна од главних карактеристика дукталног аденокарцинома панкреаса је постојање обимне дезмопластичне строме, која може да чини и до 80% запремине тумора [2]. Присуство дезмопластичне строме ствара специфично хипоксично и нутритивно осиромашено туморско микроокружење што доводи до повишеног нивоа базалне аутофагије у туморским ћелијама, као адаптивног механизма преживљавања у условима стреса [3]. Повишен ниво базалне аутофагије у туморским ћелијама је често повезан и са отпорношћу на цитотоксичну терапију. Осим аутофагије, механизма који се користи за рециклирање оштећених протеина и органела, ови тумори се такође ослањају на путеве рециклаже зависне од лизозома како би обезбедили супstrate неопходне за метаболизам.

Већина конвенционалних антитуморских лекова успорава или зауставља процес ћелијске деобе, док су савремене циљане терапије углавном усмерене против тумор-специфичних киназа које подстичу раст туморских ћелија, као и против имунских контролних тачака. Упркос бољег одговора на терапију, тренутни терапијски третмани често су компромитовани због урођене или стечене резистенције, или због постојања озбиљних штетних ефеката. Велики број података указује да би ефикасност постојећих терапијских третмана могла бити побољшана истовременим циљањем независних ћелијских функција које подржавају малигни фенотип [4]. Овај концепт се заснива на чињеници да константна активација онкогенних путева покреће различите врсте стреса, као што су метаболички стрес, оксидативни стрес и протеотоксични стрес. Као последица тога, већина малигнућ ћелија постаје зависна од цитопротективних путева који се активирају као одговор на стрес, а све у циљу преживљавања (нпр. аутофагија, одговор на оштећења ДНК, одговор на топлотни шок) и од повећане активности ћелијских процеса у циљу одржавања хомеостазе (нпр. унос глукозе, лизозомска деградација) [4]. Стога су модерна истраживања у фокус ставила циљање процеса аутофагије у комбинацији са хемиотерапијом као обећавајућу стратегију у борби против дукталног аденокарцинома панкреаса [5].

Катјонски амфифилни лекови (КАД) обухватају на десетине фармаколошких агенаса који се често користе за лечење широког спектра болести, укључујући алергије, психијатријске поремећаје, срчане болести и инфективне болести [4]. Заједничко свим овим молекулима је њихов амфифилни карактер који потиче од хидрофобног репа, који садржи једну или више ароматичних или алифатичних прстенастих структура и хидрофилног бочног ланца, обично са аминок групом. Ови лекови имају способност да дифундују у лизозоме и акумулирају се у њима услед киселог рН у лумену лизозома, који доводи до протоновања аминок групе у КАД. Присуство КАД унутар лизозома утиче на њихову функционалност, доводе до дестабилизације њихове мембране и могу имати антитуморски ефекат.

Осим великог броја студија *in vitro* које су потврдиле антитуморску активност КАД и њихов повољан фармакокинетички профил, КАД су се показали ефикасним и у бројним анималним туморским моделима. Потенцијал КАД у лечењу малигнућ тумора такође је

показан и у неколико фармакоепидемиолошких студија. Неколико данских студија је показало значајну везу између постдијагностичке употребе КАД из класе антихистаминика (лоратадин, астемизол, ебастин), и смањење смртности код пацијената са различитим врстама малигнух тумора у поређењу са употребом антихистаминика који нису КАД [4]. Такође, у складу са способношћу КАД да појачају ефекте хемиотерапеутика, веза између употребе КАД антихистаминика и смањене смртности од малигнух тумора је значајнија код пацијената који су истовремено примали хемиотерапију и КАД антихистаминике, у поређењу са онима који су примали само хемиотерапију [4].

Антималаријски деривати 4-аминохинолини, који припадају КАД, као што су хлорокин и хидрокси хлорокин, са доказаним терапеутским ефектима на реуматоидни артритис, системски еритематозни лупус и нека друга неинфективна стања, такође су показали антитуморску активност на више ћелијских линија, и *in vitro* и *in vivo*. Ови лекови су интензивно коришћени у клиничким испитивањима, углавном као инхибитори аутофагије у комбинованој терапији са стандардним хемиотерапеутицима код глиобластома, меланома, туморима панкреаса, дојке и других [6,7]. Све ове студије јасно сугеришу да би КАД могли имати повољан ефекат у терапији малигнух тумора.

С обзиром да све више оптерећени буџети здравствених услуга вероватно неће моћи да финансирају тренутни пораст трошкова нових прецизних лекова за малигне болести још дуго времена, пренамена лекова постаје све рационалнија стратегија за ефикасније лечење оболелих од малигнух болести [4]. Имајући у виду дугу листу добро документованих антитуморских ефеката КАД *in vitro*, велики број доказа о њиховој ефикасности у претклиничким моделима малигнух тумора и повољне епидемиолошке и клинички безбедносне податке који се ретко виђају за било које хемиотерапеутике, КАД постају изузетно атрактивни кандидати за пренамену лекова. Тако, КАД који могу да утичу на процес аутофагије могу имати велики значај у лечењу малигнух тумора зависних од аутофагије.

Због свега наведеног, претходно синтетисане две класе КАД, деривати 4-аминохинолина [8] и диазахризена [9] са изузетном антималаријском, односно антивирусном активношћу, способношћу инхибиције аутофагије у HeLa ћелијама блокирањем фузије лизозома и аутофагозома [9], и повољним токсиколошким профилем испитиваним на моделу миша, били би добри кандидати за испитивање антитуморског ефекта на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса користећи приступ пренамене лекова [10].

Предмет докторске дисертације

Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена, који припадају КАД, није до сада испитивана на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса, тако да ће предмет научног истраживања ове докторске дисертације бити: (1) испитивање антитуморског ефекта и молекуларних механизма који леже у основи

антитуморске активности одабраних КАД у ћелијама дукталног аденокарцинома панкреаса *in vitro* на 2Д моделу дукталног аденокарцинома панкреаса, (2) одређивање токсичности испитиваних једињења *in vivo* на ембрионима зебрица (*Danio rerio*), (3) испитивање антитуморског ефеката одабраних КАД *in vitro* на 3Д моделу дукталног аденокарцинома панкреаса, и *in vivo* у ксенографт моделу зебрице.

Научни циљ истраживања

Основни циљеви овог истраживања су:

- Одређивање цитотоксичног потенцијала деривата 4-аминохинолина и диазахризена на туморским ћелијама пореклом из дукталног аденокарцинома панкреаса.
- Испитивање токсичности испитиваних једињења *in vivo* на ембрионима зебрице након изложености ембриона једињењима кроз:
 1. Одређивање степена преживљавања ембриона зебрице након третмана дериватима 4-аминохинолина и диазахризена
 2. Појаву малформација
 3. Евалуацију кардиотоксичности
 4. Евалуацију хепатотоксичности
- Испитивање молекулских механизма антитуморске активности деривата 4-аминохинолина и диазахризена на 2Д моделу дукталног аденокарцинома панкреаса кроз:
 1. Одређивање дистрибуције ћелија по фазама ћелијског циклуса
 2. Одређивање типа ћелијске смрти
 3. Одређивање промене митохондријског мембранског потенцијала ($\Delta\Psi_m$)
 4. Мерење укупних унутарћелијских и митохондријских реактивних кисеоничних врста
 5. Одређивање маркера аутофагије и митофагије
- Испитивање активности деривата 4-аминохинолина и диазахризена на 3Д моделу вишећелијских туморских сфероида. Ефекат испитиваних једињења ће бити праћен:
 1. На већ формираним вишећелијским туморским сфероидима испитиваће се цитотоксични ефекат, утицај једињења на величину сфера, као и одређивање типа ћелијске смрти и мерење нивоа укупних унутарћелијских реактивних кисеоничних врста.
 2. Утицај једињења на формирање вишећелијских туморских сфероида ће се испитивати третманом туморских ћелија пре процеса формирања сфера одабраним КАД, при чему ће се одређивати цитотоксични ефекат и утицај једињења на величину сфера.
- *In vivo* испитивања на модел систему зебрице подразумева испитивање

антитуморске активности датих једињења на моделу ксенографта хуманог дукталног аденокарцинома панкреаса у ембрионима зебрице као домаћину.

Материјал и методи који ће се користити

Материјал

1. Ћелије које ће се користити у овим истраживањима ће бити добијене из American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD). Ћелије хуманог дукталног аденокарцинома панкреаса Mia PaCa-2 и PANC-1 ће се гајити као једнослојне културе у *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) медијуму, на 37 °C у 5% CO₂ и при атмосферској влажности ваздуха. Хранљиви медијум DMEM ће се припремати у стерилној дејонизованој води, са додатком пеницилина (192 U/mL), стрептомицина (200 mg/mL) и 10% топлотно инактивираним фетелном говођем серуму.
2. Ембриони зебрица биће узгајани до 120 часова након оплодње у контролисаним условима температуре и светлости на 28 °C и стандардном 14:10- сатном светлотамном циклусу, редовно храњени комерцијалном сувом храном у листићима. Ова истраживања ће се изводити под руководством др Александра Павића, научног саветника на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду.

Методи

У првој фази истраживања планиран је *in vitro* скрининг антитуморског дејства КАД у поређењу са хлорокином, који је структурно сличан испитиваним једињењима, као и 5-флуороурацилом и гемцитабином, стандардним хемиотерапеутицима који се користе у лечењу овог малигнитета. Скрининг ће бити урађен на MiaPaCa-2 и PANC-1 ћелијама МТТ тестом. Потом ће се испитивати токсичност испитиваних једињења *in vivo* на ембрионима зебрица након третмана одабраним КАД праћењем стопе преживљавања, појаве малформација, кардиотоксичности и хепатотоксичности. Сви експерименти на ембрионима зебрица биће рађени искључиво на ембрионима старим до 120 часова након оплодње у складу са Смерницама Европске директиве (ЕУ2010/86) и интерним Правилником за рад са експерименталним животињама Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду. Након испитивања токсичности одабраних једињења даљи ток истраживања биће усмерен на испитивање механизма антитуморског дејства КАД на 2Д моделу одабраних ћелија.

За детекцију апоптотске ћелијске смрти туморских ћелија након третмана КАД, користиће се двојно бојење, анексин-V коњугован са флуорофором FITC и пропијидијум-јодид на проточном цитометру. Проточном цитометријом биће праћен и утицај одабраних КАД на митохондријски мембрански потенцијал бојењем флуоресцентном JC-1 бојом (енг. *Tetraethylbenzimidazolylcarbocyanine iodide*), утицај на ниво митохондријског

супероксид анјона бојењем флуоресцентном MitoSOX Red бојом и укупних реактивних кисеоничних врста бојењем DCFDA-DA бојом (енг. *2',7'-DiChlorodihydroGluoescsein DiAcetate*), као и утицај на дистрибуцију ћелија по фазама ћелијског циклуса бојењем пропидијум-јодидом.

У следећој фази истраживања, анализираће се ефекат КАД на цитопротективну аутофагију туморских ћелија, митофагију, као и на морфологију и функцију лизозома. Имуноблот методом ће се мерити протеинска експресија маркера аутофагије LC3 (енг. *Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) и P62 (енг. *SQSTM1/Sequestosome-1*) након третмана ћелија одабраним КАД, хлорокином као и након ко-третмана КАД са инхибитором аутофагије (3-метиладенином) и индукером аутофагије (mTOR инхибитором). Флуоресцентном микроскопијом ће се испитати: нивои протеинске експресије LC3 и лизозомског маркера LAMP1 (енг. *Lysosomal Associated Membrane Protein 1*), митофагија ко-локализацијом LC3 и MitoTracker Red CMXRos боје, која боји активне митохондрије, као и квалитет митохондрија бојењем флуоресцентним бојама- MitoTracker Red и MitoTracker Green FM. Проточном цитометријом ће се одређивати кисели одељци третираних ћелија након бојења акридин-оранжом. На крају је планирано испитивање активности одабраних једињења на 3Д модел систему вишећелијских туморских сфероида, као и *in vivo* на моделу ксенографта дукталног аденокарцинома панкреаса у ембрионима зебра рибица као домаћина, праћењем развоја туморске масе.

Очекивани резултати и научни допринос

У овом истраживању очекујемо да одабрани КАД, деривата 4-аминохинолина и диазахризена, покажу снажну антитуморску активност у *in vitro* и *in vivo* моделу дукталног аденокарцинома панкреаса, а са повољним токсиколошким профилем показаним *in vivo*. Такође, очекујемо дефинисање њиховог механизма антитуморског ефеката *in vitro* у 2Д моделу, као и способност редукције ћелијске вијабилности у 3Д моделу и смањење волумена туморске масе *in vivo*.

Научни допринос ове дисертације је:

Фундаментални: Ова дисертација ће проширити наше разумевање механизма антитуморске активности КАД из групе 4-аминохинолина и диазахризена, како у *in vitro*, тако и у *in vivo* моделима аденокарцинома панкреаса. Истраживање ће такође омогућити идентификацију специфичних фармаколошких мета ових једињења у туморским ћелијама.

Примењени допринос: Резултати овог истраживања ће пружити основу за даљи дизајн и оптимизацију нових лекова на бази деривата 4-аминохинолина и диазахризена, са могућим новим биолошким активностима, што би могло унапредити третман аденокарцинома панкреаса, једног од најагресивнијих облика малигнух тумора.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Gündel B, Liu X, Löhr M, Heuchel R. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Preclinical in vitro and ex vivo models. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Oct 22;9:741162. doi: 10.3389/fcell.2021.741162. PMID: 34746135; PMCID: PMC8569794..
3. Yang S, Wang X, Contino G, Liesa M, Sahin E, Ying H, Bause A, Li Y, Stommel JM, Dell'antonio G, Mautner J, Tonon G, Haigis M, Shirihai OS, Doglioni C, Bardeesy N, Kimmelman AC. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev.* 2011 Apr 1;25(7):717-29. doi: 10.1101/gad.2016111. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21406549; PMCID: PMC3070934.
4. Ellegaard AM, Bach P, Jäättelä M. Targeting cancer lysosomes with good old cationic amphiphilic drugs. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2023;185:107-152. doi: 10.1007/112_2020_56. PMID: 33398504.
5. Troumpoukis D, Papadimitropoulou A, Charalampous C, Kogionou P, Palamaris K, Sarantis P, Serafimidis I. Targeting autophagy in pancreatic cancer: The cancer stem cell perspective. *Front Oncol.* 2022 Nov 24;12:1049436. doi: 10.3389/fonc.2022.1049436. PMID: 36505808; PMCID: PMC9730023.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hydroxychloroquine&cond=cancer> Accessed on February 9, 2022
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chloroquine&cond=cancer> Accessed on February 9, 2022
8. Konstantinović J, Videnović M, Srbljanović J, Djurković-Djaković O, Bogojević K, Sciotti R, Šolaja B. Antimalarials with benzothioephene moieties as aminoquinoline partners. *Molecules.* 2017 Feb 24;22(3):343. doi: 10.3390/molecules22030343. PMID: 28245583; PMCID: PMC6155332.
9. Selaković Ž, Tran JP, Kota KP, Lazić M, Retterer C, Besch R, Panchal RG, Soloveva V, Sean VA, Jay WB, Pavić A, Verbić T, Vasiljević B, Kuehl K, Duplantier AJ, Bavari S, Mudhasani R, Šolaja BA. Second generation of diazachrysenes: Protection of Ebola virus infected mice and mechanism of action. *Eur J Med Chem.* 2019 Jan 15;162:32-50. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.061. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30408747.
10. Šolaja B, Srdić-Rajić T, Selaković M, Pavić A, Verbić T, Grahovac J, Selaković Ž, Marković O. Substituted thiophene quinoline derivatives and use thereof. RS Patent: RS 65266 B1, March 29, 2024.

Г. Закључак и предлог:

Након разматрања предложене теме докторске дисертације **Марије С. Живановић**, студента докторског програма Биологија, модул Молекуларна онкологија, као и анализе одговарајуће литературе која подржава тему, Комисија је мишљења да је предмет истраживања предложене теме актуелан и научно заснован и да је предложена методологија адекватна те да предложена тема задовољава све критеријуме о научној заснованости докторске дисертације. Добијени резултати предложеног истраживања ће пружити значајан допринос бољем разумевању механизма антитуморског деловања деривата 4-аминохинолина и диазахризена на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса као и идентификацију специфичних фармаколошких мета ових једињења у туморским ћелијама. Такође, могу бити основ за развој циљаних терапија и новог приступа у лечењу дукталног аденокарцинома панкреаса, једног од најагресивнијих облика малигних тумора. На основу изнетог, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати тему и одобри кандидаткињи **Марији С. Живановић** израду докторске дисертације под измењеним насловом: „Антитуморска активност деривата 4-аминохинолина и диазахризена *in vitro* и *in vivo* на моделу дукталног аденокарцинома панкреаса“.

За менторе ове докторске дисертације предлажу се др Татјана Срдић-Рајић, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије и др Александра Кораћ, редовни професор Универзитета у Београду-Биолошки факултет.

Београд, 21. 10. 2024. године

Комисија:

Др Татјана Срдић-Рајић, научни саветник
Институт за онкологију и радиологију Србије

Др Александра Кораћ, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

Др Емина Малишић, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије