

Хемијски факултет
Број захтева: 83 /11
датум: 9. 4. 2026. године

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
Веће научних области природних наука

З А Х Т Е В

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и за именовање Комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 48. став 5. тачка 4. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020 и 217/20), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ : **ПАВЛЕ (АЛЕКСАНДАР) СТОЈКОВИЋ**

студент докторских студија на студијском програму: **ХЕМИЈА**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа”

Универзитет је дана 25. 9. 2025. године својим актом под бр. **61206-1431/2-24** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа”

Име и презиме ментора: **др Игор Опсеница**, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, **др Наташа Терзић Јовановић**, вишег научног сарадника Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију.

Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације именована је на седници одржаној 8. 2. 2024. године одлуком факултета под бр. 83/2, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Игор Опсеница	Редовни професор	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
2.	др Драгана Милић	Редовни професор	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
3.	др Деана Андрић	Ванредни професор	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
4.	др Наташа Терзић Јовановић	виши научни сарадник	Органска хемија	Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију
5.	др Милица Пешић	Научни саветник	Молекуларна биологија и биохемија	Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 12. 2. 2026. године одлуком факултета под бр. 83/7, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Драгана Милић	Редовни професор	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
2.	др Живота Селаковић	доцент	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
3.	др Јована Француз	Редовни професор	Медицинска хемија и хемија природних производа	Универзитет у Новом Саду - Природно-математички факултет
4.	др Мирослав Новаковић	научни саветник	Органска хемија	Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију
5.	др Милица Пешић	Научни саветник	Молекуларна биологија и биохемија	Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 9. 4. 2026. године одлуком факултета под бр. 83 /12, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Драгана Милић	Редовни професор	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
2.	др Живота Селаковић	доцент	Органска хемија	Универзитет у Београду - Хемијски факултет
3.	др Јована Француз	Редовни професор	Медицинска хемија и хемија природних производа	Универзитет у Новом Саду -Природно-математички факултет
4.	др Мирослав Новаковић	научни саветник	Органска хемија	Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију
5.	др Милица Пешић	Научни саветник	Молекуларна биологија и биохемија	Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности: 4. 3. 2026. године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној дана 9. 4. 2026. године.

Декан Хемијског факултет

проф. др Горан Роглић

Прилози:

1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

На основу члана 46. Статута Хемијског факултета и члана 31. Правилника о докторским академским студијама Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Наставно-научно веће Хемијског факултета је дана 9. 4. 2026. године донело следећу

О Д Л У К У

Члан 1.

Прихвата се Извештај Комисије за оцену докторске дисертације **Павла (Александар) Стојковића**, мастер хемичара, под насловом:

„Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа”

Члан 2.

Састав комисије за оцену докторске дисертације: **др Драгана Милић**, редовни професор, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, **др Живота Селаковић**, доцент, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, **др Јована Француз**, редовни професор, Универзитета у Новом Саду - Природно-математички факултет, **др Мирослав Новаковић**, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију – Институт од националног значаја за Републику Србију, **др Милица Пешић**, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију.

Члан 3.

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној дана **25. 4. 2024.** године дало сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Члан 4.

Научни радови објављени у међународним научним часописима, а део су докторске дисертације:

Водећи међународни часописи категорије M21a:

1. **P. Stojković**, A. Kostić, E. Lupšić, N. T. Jovanović, M. Novaković, P. Nedialkov, A. Trendafilova, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novel hybrids of sclareol and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine show collateral sensitivity in multidrug-resistant glioblastoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2023**, *138*, 106605.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106605>

2. **P. Stojković**, E. Lupšić, N. Terzić Jovanović, A. Stepanović, P. Nedialkov, A. Podolski-Renić, M. Pešić, I. M. Opsenica, Sclareol-based natural nanoparticles with adamantane moieties exert anticancer effects against non-small cell lung carcinoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2025**, *165*, 108967.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108967>

Члан 5.

Одлуку, Извештај Комисије и Захтев доставити надлежном органу Универзитета у Београду. Одлуку доставити члановима Комисије, докторанту и Архиви Факултета.

ДЕКАН ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

проф. др Горан Роглић

Универзитет у Београду – Хемијски факултет
Наставно-научно веће

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације Павла А. Стојковића, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета одржаној 12. фебруара 2026. године изабрани смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације Павла А. Стојковића, мастер хемичара, под насловом:

„Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа”.

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду дало је сагласност о прихватању теме докторске дисертације на седници 25. априла 2024. године, одлука број: 61206-1431/2-24.

Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација Павла А. Стојковића написана је на српском језику, на 184 стране А4 формата (фонт Times New Roman величине 12 pt за основни текст и величине 11 pt за описе слика, табела и табеларне податке, проред 1, маргине 2 cm), садржи 68 слика, 6 табела, 26 схема и 181 литературни навод. Дисертација је подељена на 7 поглавља: Увод (1 страна), Општи део (22 стране), Наши радови (29 страна), Експериментални део (90 страна), Закључак (2 стране), Литература (10 страна) и Прилози (30 страна). Уз дисертацију се налазе сажети на српском и енглеском језику, биографија и библиографија кандидата, као и пратеће изјаве: Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу. Уз докторску дисертацију достављен је и CD који садржи копије NMR спектра. Дисертација је по својој структури и садржају у потпуности у складу са стандардима прописаним од стране Универзитета у Београду.

Увод пружа основна разматрања везана за тему истраживања и даје увид у структуру докторске дисертације.

Општи део садржи преглед литературе који обухвата неке од кључних процеса значајних за настанак и развој тумора. Описани су ћелијски циклус и процеси ћелијске смрти, чије је разумевање од фундаменталног значаја за разумевање туморигенезе. У овом делу дат је и преглед најчешћих поремећаја у ћелијским процесима који доводе до настанка рака. Аутор је у наставку описао реактивне кисеоничне врсте, њихов настанак и улогу у ћелијском сигналовању. У наставку су представљене главне класе хемотерапеутика, с посебним акцентом на природне производе (антитуморске агенсе) и њихову терапијску примену као полазиште за

развој семисинтетичких аналога, што представља централну тему ове докторске дисертације. Анализирана је улога П-гликопротеина у развоју вишеструке резистенције на лекове, која представља један од кључних проблема у терапији рака. Описане су и четири генерације инхибитора П-гликопротеина, које нису успеле да уђу у клиничку примену. Поред тога, приказане су основне карактеристике глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа, који су обухваћени истраживањем спроведеним у оквиру дисертације.

У наставку Општег дела аутор је описао класу лабданских дитерпена, са посебним акцентом на досадашња испитивања антитуморске активности склареола, као предмета докторске дисертације. Приказани су до сада испитани биолошки активни деривати склареола, као и синтетичке методологије за њихово добијање.

У поглављу **Наши радови** кандидат је изложио резултате добијене током израде докторске дисертације. Поглавље је подељено у три целине.

У првом делу описана је синтеза хибрида склареола са [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинском фармакофором. Истакнут је значај ове фармакофоре у медицинској хемији. Приказани су синтетички поступци за добијање ове групе једињења, као и кључне спектроскопске карактеристике репрезентативних представника класе. Описани су резултати биолошких испитивања на ћелијским линијама глиобластома и ћелијама хуманих фибробласта ембрионалног порекла. Приказано је испитивање ћелијске вијабилности ћелијске линије након третмана испитиваним једињењима, одређивање IC_{50} вредности најактивнијих деривата, као и испитивање утицаја на активност П-гликопротеина. На основу ових резултата анализиран је утицај структуре молекула на биолошку активност. Такође је испитан утицај једињења на продукцију реактивних кисеоничних врста, ћелијски циклус и митохондријски мембрански потенцијал.

У другом делу приказан је сегмент истраживања који се односи на семисинтетичке деривате склареола са адамантанским структурним мотивом, као и значај адамантанског мотива за биолошки активне молекуле. Описане су синтетичке методологије за добијање једињења, при чему је систематично приступљено варијацијама различитих структурних сегмената молекула. Описан је и покушај добијања једињења са 4-аминофенил-групом, која су се спонтано трансформисала у дериват природног дитерпена маноил-оксида. Приказани су резултати биолошких испитивања дејства једињења на ћелије неситноћелијског карцинома плућа. Показано је да једињења испољавају значајно јаче дејство на вијабилност испитиваних ћелијских линија, као и да изазивају некрозу као доминантан механизам ћелијске смрти. Поред тога, испитан је утицај једињења на активност П-гликопротеина, као и способност реверзије резистенције на доксорубицин, хемотерапеутик у клиничкој примени. Посебно је значајан налаз да једињења могу да формирају честице нанометарског реда величине са позитивним наелектрисањем, што може представљати један од узрока њихове селективне цитотоксичности према туморским ћелијама.

У трећем делу дат је опис синтезе једињења са карбамидном функционалном групом. У овом делу приказан је и покушај синтезе карбаматних деривата, за које је утврђено да нису стабилни и да подлежу интрамолекуларској циклизацији у карбамиде, што у литератури до сада није пријављено.

Експериментални део садржи процедуре за добијање једињења и податке који се односе на њихову карактеризацију. Једињења су окарактерисана NMR методама,

инфрацрвеном спектроскопијом, масеном спектрометријом ниске и високе резолуције, као и одређивањем тачака топљења за једињења у чврстом агрегатном стању. Додатно, одређена је вредност специфичне ротације оптички активних једињења, док је за једињења која су била предмет биолошких тестова HPLC методама утврђена чистоћа. Дати су и описи експерименталних процедура спроведених биолошких тестова.

Закључак даје сажет осврт на резултате постигнуте током израде дисертације.

Део **Литература** садржи релевантне цитате радова из области истраживања и обухвата све литературне наводе који нису део оригиналних резултата приказаних у дисертацији.

У делу **Прилози** кандидат је пружио увид у тоталну асигнацију два крајња једињења коришћењем једнодимензионалних (^1H и ^{13}C) и дводимензионалних (HSQC, HMBC, COSY, TOCSY и NOESY) NMR спектара. Додатно, приказан је и детаљнији увид у резултате биолошких тестирања деривата склареола.

Б. КРАТАК ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У оквиру овог истраживања развијени су синтетички поступци за добијање деривата склареола којима је испитана антитуморска активност против ћелија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа. У првом делу, склареол је успешно дериватизован реакцијом оксидативног Хековог купловања, након чега је преведен у диаминске деривате. Жељена [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинска језгра добијена су полазећи од аминоксидинијум-хидрогенкарбоната, а напослетку су ова два структурна мотива повезана реакцијом нуклеофилне ароматичне супституције, чиме су добијени хибриди са једним, односно два триазолопиримидинска мотива.

Једињењима је испитана антитуморска активност против ћелија глиобластома (модел сензитивне ћелијске линије U87 и модел резистентне ћелијске линије U87-TxR), док је као модел здравих ћелија коришћена MRC-5 ћелијска линија хуманих фибробласта ембрионалног порекла. Добијена једињења испољавају значајно већу цитотоксичност у односу на склареол, а показано је и присуство феномена колатералне сензитивности, односно већа активност једињења према резистентној ћелијској линији у односу на сензитивну. Испитивање утицаја три одабрана једињења на ћелијски циклус, индукцију продукције реактивних кисеоничних и азотних врста, као и на митохондријски мембрански потенцијал, спроведено је ради утврђивања механизма колатералне сензитивности. На основу чињенице да деривати значајно повећавају продукцију ROS у резистентним ћелијама, закључено је да је колатерална сензитивност последица повећаног оксидативног стреса индукованог хибридним дериватима.

У другом делу истраживања синтетисани су деривати склареола са аминоксидантанским структурним мотивом, којима је испитана антитуморска активност против ћелија неситноћелијског карцинома плућа (модел сензитивне ћелијске линије NCI-H460 и модел резистентне ћелијске линије NCI-H460/R), док је као модел здравих ћелија коришћена MRC-5 ћелијска линија хуманих фибробласта ембрионалног порекла. Описано је добијање деривата који се разликују по структури диаминског моста, ароматичног прстена (бензен, тиофен, фуран), као и функционалној групи која повезује адамантан са остатком молекула. На овај начин омогућено је систематично праћење утицаја различитих структурних фрагмената на цитотоксичну активност. По први пут је показано да Хеково купловање

склареола са 4-јоданилином доводи до формирања деривата природног дитерпена маноил-оксида.

Добијена једињења са адамантанским структурним мотивом показују и до 100 пута већу цитотоксичност у односу на склареол, док је колатерална сензитивност уочена само код једног деривата са тиофенским језгром. Испитивање утицаја једињења на индукцију ћелијске смрти указало је да једињења превасходно изазивају некрозу. Анализа утицаја на П-гликопротеин показала је да се једињења понашају и као инхибитори и као супстрати овог транспортера. За три одабрана једињења доказано је да могу довести до реверзије резистенције на доксорубицин, хемотерапеутик у клиничкој употреби. Од посебног интереса је чињеница да деривати склареола могу да граде позитивно наелектрисане наночестице, што представља потенцијал за развој нових антитуморских стратегија базираних на иновативном дизајну нанотерапеутика.

У последњем делу истраживање је усмерено на синтезу деривата склареола са карбамидном и карбаматном функционалном групом. Оптимизована је процедура за синтезу карбамидних деривата, при чему је структурна разноврсност постигнута варијацијама супституената на арил-карбамидном мотиву, као и променама структуре диаминских фрагмената. Са друге стране, синтеза карбаматних деривата показала се неуспешном, јер су добијени деривати подлежали интрамолекуларској циклизацији у карбамиде. Оваква трансформација до сада није била забележена у литератури и успешно је искоришћена и оптимизована за добијање деривата склареола са цикличним карбамидним мотивом.

V. КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА КАНДИДАТА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Природни производи су веома важни за развој биолошки активних молекула. Могу послужити као извор инспирације захваљујући сложености своје структуре, али и као полазна основа за добијање семисинтетичких аналога са побољшаним фармаколошким дејством.^{1,2} Посебну пажњу привлачи чињеница да једињења која су заснована на природним производима или су њима инспирисана чине око 45% молекула у III фази клиничких испитивања у периоду од 2008. до 2024. године.³ Предмет овог истраживања – природни дитерпен склареол – одликује се умереном антитуморском активношћу и ниском цитотоксичношћу, што га чини погодном основом за развој нових антитуморских агенаса. Склареол је до сада коришћен као полазна супстанца за синтезу различитих молекула, међутим, релативно мали број истраживања бавио се синтезом семисинтетичких аналога уз очување склареолског скелета и функционалних група.

Хибридизација две фармакофоре представља значајну стратегију за добијање једињења са побољшаним фармаколошким дејством.⁴ Овај приступ омогућава дизајн молекула који могу да интерагују са више биолошких мета унутар ћелије, чиме се може постићи синергијско дејство спојених фармакофора. Фармакофоре одабране за хибридизацију са склареолом – [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин, адамантан и арил-карбамиди – представљају атрактивне структурне мотиве у медицинској хемији.

Један од кључних изазова савремене медицинске хемије јесте развој вишеструке резистенције на лекове.⁵ Хемотерапеутици су посебно подложни настанку резистенције услед сложености и хетерогености генетских и епигенетских карактеристика туморских ћелија. Као један од најзначајнијих фактора развоја резистенције препознат је П-гликопротеин, трансмембрански транспортер који омогућава ефлукс великог броја хемотерапеутика из ћелије, чиме се смањује њихова унутарћелијска, односно ефективна концентрација.⁶ Развијено је више генерација инхибитора П-гликопротеина, али до данас нису ушли у широку клиничку употребу услед високе токсичности и изражених споредних ефеката.⁷ Од посебног интереса су природни производи и њихови семисинтетички аналози, који се сврставају у четврту генерацију модулатора П-гликопротеина и одликују се већом селективношћу и нижом токсичношћу. Узимајући ове чињенице у обзир, развој нових антитуморских агенаса способних да превазиђу вишеструку резистенцију на лекове представља изузетно значајан истраживачки циљ. Резултати ове дисертације показују да склареол представља добру полазну основу за развој модулатора П-гликопротеина, с обзиром на то да су синтетисани деривати са [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинским и адамантанским структурним мотивом испољили снажну модулаторну активност према овом транспортеру. Њихова активност је упоредива са тариквидаром, инхибитором П-гликопротеина треће генерације. Додатно, једињења са адамантанским структурним мотивом понашају се као хемосензитизери и повећавају осетљивост туморских ћелија на класичне хемотерапеутике, доводећи до реверзије резистенције на доксорубицин, цитостатик у клиничкој употреби. Код значајног броја деривата уочена је и колатерална сензитивност, односно израженији ефекат на туморске ћелије са резистентним фенотипом. Глиобластом спада у најчешће и најагресивније туморе централног нервног система. Упркос значајним напорима уложеним у развој нових терапијских приступа, још од 2005. године није постигнут суштински напредак у стандардном лечењу глиобластома (Ступов протокол).⁷ Значајан резултат овог истраживања огледа се у чињеници да хибриди

склареола са [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинском фармакофором показују снажан цитотоксични ефекат према сензитивним и резистентним ћелијама глиобластома, достижући наномоларну активност. Додатно је утврђено да ови деривати индукују колатералну сензитивност путем индукције прекомерне продукције реактивних кисеоничних врста.

Неситноћелијски карцином плућа представља један од најчешћих типова малигнитета у Републици Србији.⁸ Савремени приступ лечењу овог карцинома обухвата примену персонализоване циљане терапије и имунотерапије, које омогућавају селективно деловање на туморске ћелије са специфичним мутацијама.⁹ Међутим, значајан проблем у терапији јавља се услед одсуства погодних мутација за примену циљане терапије, али и као последица развоја стечене вишеструке резистенције на лекове. Резултати ове дисертације указују да деривати склареола имају значајан потенцијал за развој нових хемотерапеутика против неситноћелијског карцинома плућа. Једињења са адамантанским структурним мотивом испољавају вишеструко већу активност у односу на склареол. Поред тога, способност деривата да спонтано формирају наночестице нанометарског реда величине указује на њихов потенцијал за примену у нанотерапијским формулацијамапредставља иновативни искорак у дизајну антитуморских агенаса. На основу добијених резултата може се закључити да је спроведено истраживање у потпуности усклађено са савременим трендовима у медицинској хемији и развоју биолошки активних једињења. Развијени синтетички приступи омогућили су добијање обимне серије деривата, што је омогућило успостављање релевантних односа структуре и активности, од суштинског значаја за даљу оптимизацију. Посебан научни допринос огледа се у откривању до сада незабележених трансформација деривата склареола у дериват маноил-оксида, као и у трансформацији интрамолекуларске циклизације карбамата у карбамиде.

Литература

1. S. V. Bharate, C. W. Lindsley, Natural products driven medicinal chemistry, *J. Med. Chem.*, **2024**, 67 (23), 20723–20730.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02736>
2. A. E. Yñiguez-Gutierrez, B. O. Bachmann, Fixing the unfixable: The art of optimizing natural products for human medicine, *J. Med. Chem.*, **2019**, 62 (18), 8412–8428.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00246>
3. A. L. Heinzke, Pahl, A., Zdrzil, B., Leach, A. R., Waldmann, H., Young, R. J. Occurrence of “Natural Selection” in successful small molecule drug discovery, *J. Med. Chem.*, **2024**, 67 (13), 11226–11241.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00811>
4. P. de Sena Murteira Pinheiro, L. S. Franco, T. L. Montagnoli, C. A. M. Fraga, Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery, *Expert Opin. Drug Discov.*, **2024**, 19 (4), 451–470.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2322990>

5. M. Ge, X.-Y. Chen, P. Huang, J. S. Fleishman, D.-H. Yang, Z.-X. Wu, Z.-F. Ke, Z.-S. Chen, Understanding and overcoming multidrug resistance in cancer, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2025**, *22* (10), 760–780.

<https://doi.org/10.1038/s41571-025-01059-1>

6. A. Seelig, P-Glycoprotein: One Mechanism, Many tasks and the consequences for pharmacotherapy of cancers, *Front. Oncol.*, **2020**, *10*, 576559.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.576559>

7. J. Dong, L. Yuan, C. Hu, X. Cheng, J.-J. Qin, Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): An updated review, *Pharmacol. Ther.*, **2023**, *249*, 108488.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108488>

8. L. Rong, N. Li, Z. Zhang, Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions, *J. Exp. Clin. Cancer Res*, **2022**, *41*, 142.

<https://doi.org/10.1186/s13046-022-02349-7>

9. M. Cavic, T. Kovacevic, B. Zaric, D. Stojiljkovic, N. Jovanovic Korda, M. Rancic, R. Jankovic, D. Radosavljevic, G. Stojanovic, J. Spasic, Lung cancer in Serbia, *J. Thorac. Oncol.*, **2022**, *17* (7), 867–872.

<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.04.010>

10. M. Terlizzi, C. Colarusso, A. Pinto, R. Sorrentino, Drug resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of genetic and non-genetic alterations on therapeutic regimen and responsiveness, *Pharmacol. Ther.*, **2019**, *202*, 140–148.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.06.005>

Г. НАУЧНИ РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У МЕЂУНАРОДНИМ ЧАСОПИСИМА И САОПШТЕЊА СА СКУПОВА КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су два рада објављена у водећим међународним часописима:

Водећи међународни часописи категорије M21a

1. P. Stojković, A. Kostić, E. Lupšić, N. T. Jovanović, M. Novaković, P. Nedialkov, A. Trendafilova, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novel hybrids of sclareol and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine show collateral sensitivity in multidrug-resistant glioblastoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2023**, *138*, 106605.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106605>

2. P. Stojković, E. Lupšić, N. Terzić Jovanović, A. Stepanović, P. Nedialkov, A. Podolski-Renić, M. Pešić, I. M. Opsenica, Sclareol-based natural nanoparticles with adamantane moieties exert anticancer effects against non-small cell lung carcinoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2025**, *165*, 108967.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108967>

M34 - Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. P. Stojković, A. Kostić, N. Terzić Jovanović, M. Novakovic, A. Trendafilova, M. Pešić, I. M. Opsenica, “Synthesis of novel sclareol derivatives and evaluation of their anticancer activity”, 8th EuChemS Chemistry Congress, Lisbon (Portugal), 28th August – 1st September 2022, Book of Abstracts PO.E.18, pp. 593; ISBN 978-989-8124-35-7.
2. P. Stojković, A. Kostić, E. Lupšić, N. Terzić Jovanović, M. Novaković, M. Pešić, I. M. Opsenica, “Synthesis and cytotoxicity of novel sclareol derivatives”, 10th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, 7-8 September 2023, Zagreb, Croatia, pp. 31.
3. P. Stojković, A. Kostić, E. Lupšić, N. Terzić Jovanović, M. Novaković, M. Pešić, I. Opsenica, “Synthesis of sclareol-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine hybrids, evaluation of their anticancer activity and mechanism of action”, 9th EuChemS Chemistry Congress (ECC9), Dublin, Ireland, July 7-11, 2024.
4. V. Ajdačić, P. Stojković, A. Nikolić, A. Andrijević, E. Lupšić, A. Stepanović, A. Podolski-Renić, N. Terzić-Jovanović, M. Pešić, I. M. Opsenica, “Synthesis and anticancer activity of novel sclareol derivatives”, XXVIII EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Rome, Italy, September 1-5, 2024, Book of Abstracts P285, page 320.
5. E. Lupšić, M. Grozdanić, P. Stojković, I. M. Opsenica, M. Pešić, A. Podolski-Renić, “Adamantane–sclareol hybrids selectively target multidrug resistant glioblastoma cells by inducing oxidative stress”, The 1st Regional SDIR-HDIR-MOKAD Congress, Belgrade, Serbia, October 8-10, 2025, Book of Abstracts, P69, page 144.

M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

1. Pavle A. Stojković, Ana Kostić, Ema Lupšić, Nataša Terzić Jovanović, Miroslav Novaković, Milica Pešić, Igor M. Opsenica, “Sinteza i citotoksičnost novih derivata sklareola”, 59. Savetovanje Srpskog hemijskog društva (SHD), 1-2. jun 2023. Novi Sad, Srbija, Kratki izvodi radova/Knjiga radova, strana 77, ISBN 978-86-7132-081-8.

Д. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Према „Правилнику о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду“, извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидата. У извештају добијеном након провере наведено је да укупан ниво преклапања износи 35%. Детаљном анализом извештаја установили смо да су два највећа преклапања са радовима кандидата:

1. P. Stojković, A. Kostić, E. Lupšić, N. T. Jovanović, M. Novaković, P. Nedialkov, A. Trendafilova, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novel hybrids of sclareol and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine show collateral sensitivity in multidrug-resistant glioblastoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2023**, *138*, 106605.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106605>

Преклапање 20%

2. P. Stojković, E. Lupšić, N. Terzić Jovanović, A. Stepanović, P. Nedialkov, A. Podolski-Renić, M. Pešić, I. M. Opsenica, Sclareol-based natural nanoparticles with adamantane moieties exert anticancer effects against non-small cell lung carcinoma cells, *Bioorg. Chem.*, **2025**, *165*, 108967.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108967>

Преклапање 10%

У наведеним радовима публиковани су резултати који су проистекли из докторске дисертације кандидата. Остварена преклапања односе се на: назив хетероцикличног структурног мотива ([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин), називе ћелијских линија коришћених у истраживању, добијене вредности приликом биолошких тестирања, статистичке параметре и формуле примењене у обради података, називе једињења и стереохемијске дескрипторе, податке добијене током карактеризације једињења проистеклих из ове докторске дисертације, као и референце коришћене у радовима и дисертацији. Важно је истаћи да се највећи део наведених преклапања односи на податке добијене током карактеризације једињења који су наведени у експерименталном делу дисертације и наведених радова. Узимајући у обзир да експериментални део дисертације представља приближно 45% дисертације наведени ниво преклапања је разумљив. Због свега наведеног сматрамо да наведена преклапања не представљају плагијаризам. Важно је истаћи да је степен преклапања у поглављима Увод, Општи део, Наши радови, Закључак и Прилози минималан, док се преклапања махом јављају у Експерименталном делу, што је и очекивано, с обзиром на то да су једињења проистекла из дисертације већ објављена у два међународна научна часописа на основу којих се кандидат квалификује за одбрану докторске дисертације.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Павла А. Стојковића оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Е. ЗАКЉУЧАК

На основу увида у целокупну садржину докторске дисертације под називом „Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа Комисија сматра да је кандидат, мастер хемичар Павле А. Стојковић, у потпуности и успешно одговорио на све постављене истраживачке задатке. Кандидат је успешно развио поступке за синтезу биолошки активних једињења полазећи од природног производа склареола. Добијена једињења садрже очувану склареолску подјединицу, док се синтетисани деривати међусобно разликују по структури диаминског структурног мотива, ароматичног језгра, као и по типу везане фармакофоре.

Једињења су била предмет биолошких испитивања, на основу којих је утврђена њихова изражена антитуморска активност, као и способност сензитизације резистентних фенотипова ћелија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа.

Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада у међународним часописима категорије М21а. Поред тога, резултати су саопштени на више научних скупова међународног и националног значаја.

На основу свега изложеног, Комисија је закључила да се ова дисертација у потпуности уклапа у савремене токове истраживања из области органске и медицинске хемије, те предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да прихвати поднету докторску дисертацију Павла А. Стојковића под насловом: „Дизајн и синтеза деривата склареола који показују антитуморску активност против резистентних ћелијских линија глиобластома и неситноћелијског карцинома плућа” и одобри њену јавну одбрану, чиме би били испуњени услови за стицање научног звања доктор хемијских наука.

Комисија:

У Београду, 2. марта 2026.

др Драгана Милић, редовни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Живота Селаковић, доцент

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Јована Француз, редовни професор

Природно-математички факултет – Универзитет у Новом Саду

др Мирослав Новаковић, научни саветник

Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију – Институт од националног значаја за Републику Србију

др Милица Пешић, научни саветник

Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду
