

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУРШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

2026 - 35/197

Веће научних области техничких наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

11. 6. 2026.

(Датум)

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:

**Развој биомимичних 3Д *in vitro* система са контролисаним отпуштањем лека за
локализовано антитуморско дејство**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

Невена (Живорад) Јаћимовић

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

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Инжењерство материјала, мастер инжењер технологије

3. Година завршетка
претходног нивоа студија: 2023.

4. Година уписа на докторске студије: 2023.
-

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Биохемијско инжењерство и биотехнологија

6. Датум подношења пријаве
теме докторске дисертације:

9. 4. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

за кандидата **Невена Јаћимовић**

Име и презиме ментора: **др Бојана Обрадовић**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Banicevic, I., Milosevic, M., Petrovic, J., Milivojevic, M., Gasik, M., Stojkovska, J., **Obradovic, B.** (2025). Macroporous alginate scaffolds with calcium phosphate filler as a 3D in vitro microenvironment supporting bone cancer cells, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1-15. (IF2024=2,6) (ISSN: 0091-4037) (<https://doi.org/10.1080/00914037.2025.2608101>)
2. Menshikh, K., Banicevic, I., **Obradovic, B.**, Rimondini, L. (2024). Biomechanical aspects in bone tumour engineering, *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 30(2): 217-229. (IF2024=4,6) (ISSN: 1937-3368) (<http://doi.org/10.1089/ten.TEB.2023.0106>)
3. Zvicer, J., Milosevic, M., Medic, A., Novak, S., **Obradovic, B.** (2024). Development of novel osteochondral scaffolds and related in vitro environment with the aid of chemical engineering principles. *Biomedical Materials*, 19(5): 055044. (IF2024=3,7) (ISSN: 1748-6041) (DOI: 10.1088/1748-605X/ad6ac1)
4. Osmokrovic, A., Jancic, I., Zizak, Z., Milenkovic, M., **Obradovic, B.** (2024). Activated charcoal-alginate platform for simultaneous local delivery of bioactive agents: At the nexus of antimicrobial and cytotoxic activity of Zn²⁺ ions. *Gels*, 10(11): 724. (IF2024=5,3) (ISSN 2310-2861) (<https://doi.org/10.3390/gels10110724>)
5. Dragoj, M., Stojkovska, J., Stanković, T., Dinić, J., Podolski-Renić, A., **Obradović, B.**, Pešić M. (2021). Development and validation of a long-term 3D glioblastoma cell culture in alginate microfibers as a novel bio-mimicking model system for preclinical drug testing. *Brain Sciences*, 11(8): 1025. (IF2021=3,333) (ISSN: 2076-3425) (<https://doi.org/10.3390/brainsci11081025>)

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 2:

за кандидата **Невена Јаћимовић**

Име и презиме ментора: **др Никола Кнежевић**

Звање: научни саветник Универзитета у Новом Саду, Институт БиоСенс

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Mundžić, M., Ultimo, A., Mladenović, M., Pavlović, A., Gobbo, O. L., Ruiz-Hernandez, E., Santos-Martinez, M. J., & **Knežević, N. Ž.** (2025). Chlorotoxin-functionalized mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive paclitaxel delivery to Glioblastoma multiforme. *Heliyon*, 11(1), e41151. (IF=3,6) (ISSN: 2405-8440) (<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41151>)
2. Pergal, M. V., Brkljačić, J., Tovilović-Kovačević, G., Špírková, M., Kodranov, I. D., Manojlović, D. D., Ostojić, S., & **Knežević, N. Ž.** (2021). Effect of mesoporous silica nanoparticles on the properties of polyurethane network composites. *Progress in Organic Coatings*, 151, 106049. (IF=7,3) (ISSN: 0300-9440) (<https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.106049>)
3. **Knežević, N. Ž.**, Stojanovic, V., Chaix, A., Bouffard, E., Cheikh, K. E., Morère, A., Maynadier, M., Lemercier, G., Garcia, M., Gary-Bobo, M., Durand, J.-O., & Cunin, F. (2016). Ruthenium(ii) complex-photosensitized multifunctionalized porous silicon nanoparticles for two-photon near-infrared light responsive imaging and photodynamic cancer therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(7), 1337–1342. (IF=5,8) (ISSN: 2050-7518) (<https://doi.org/10.1039/c5tb02726h>)
4. **Knežević, N. Ž.**, & Lin, V. S.-Y. . (2013). A magnetic mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for photosensitive cooperative treatment of cancer with a mesopore-capping agent and mesopore-loaded drug. *Nanoscale*, 5(4), 1544. (IF=5,1) (ISSN: 2040-3372) (<https://doi.org/10.1039/c2nr33417h>)
5. **Knežević, N. Ž.**, Trewyn, B. G., & Lin, V. S.-Y. . (2011). Light- and pH-Responsive Release of Doxorubicin from a Mesoporous Silica-Based Nanocarrier. *Chemistry - a European Journal*, 17(12), 3338–3342. (IF=3,7) (ISSN: 1521-3765) (<https://doi.org/10.1002/chem.201002960>)

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

Обавештавамо вас да је

Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 11. 6. 2026. године 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.

- 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

ДП

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. 33. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 11. 6. 2026. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације и одређивању ментора

Прихвата се Извештај Комисије о научној заснованости теме за израду докторске дисертације кандидата **Невене Јаћимовић**, број индекса 2023/4002, под називом: **„Развој биомимичних 3Д *in vitro* система са контролисаним отпуштањем лека за локализовано антитуморско дејство”**.

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 Никола Кнежевић, научни саветник Универзитета у Новом Саду, Институт БиоСенс.

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

Д Е К А Н К А

Проф. др Мирјана Кијевчанин

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Невене Јаћимовић, мастер инжењера технологије

Одлуком бр. 2026-35/106 од 9. априла 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Невене Јаћимовић под насловом Развој биомимичних 3Д *in vitro* система са контролисаним отпуштањем лека за локализовано антитуморско дејство.

На основу материјала приложеног уз пријаву теме кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Невена Јаћимовић, мастер инжењер технологије, рођена је 10. априла 1999. године у Крушевцу. Основну школу и гимназију (општи смер) завршила је у Врњачкој Бањи као носилац Вукове дипломе и ђак генерације. Основне академске студије на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија, као и мастер академске студије на студијском програму Инжењерство материјала завршила је на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду са просечним оценама 9,85 (девет и 85/100) и 10,00 (десет и 00/100), редом. Током студија је била стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (шк. 2019/20, 2020/21, 2021/22 и 2022/23 г.), као и Фонда за младе таленте Републике Србије (шк. 2021/22 и 2022/23 г.). Такође, била је добитница награде Технолошко-металуршког факултета за изузетан успех остварен на редовним студијама „Панта С. Тутунџић“ (шк. 2018/19, 2019/20, 2020/21, 2021/22 и 2022/23 г.), добитница награде „др Зоран Ђинђић: најбољи најбољима“ (шк. 2022/23 г.) која се додељује најбољем студенту у генерацији на територији општине Врњачка Бања, као и добитница Специјалног признања које додељује Српско хемијско друштво за изузетан успех током студија (шк. 2022/23 г.). На пољу научно-истраживачког рада, добитница је награде за најбољи рад у области инжењерства и технологије на скупу националног значаја са међународним учешћем *Students Encountering Science-StES 2021*, награде за најбољи рад на 4. Конгресу Центра за научно-истраживачке радове студената Технолошко-металуршког факултета 2021. године и награде за друго место на 5. Конгресу Центра за научно-истраживачке радове студената Технолошко-металуршког факултета 2022. године. Школске 2023/2024. године уписала је докторске академске студије на матичном факултету, на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија.

Током студија обавила је истраживачку праксу:

- Производња и испитивање примене силикатних и органосиликатних наночестица у лечењу рака, дијагностичком снимању и био-сензорима (ментор: др Никола Кнежевић, научни саветник, Институт БиоСенс, Универзитет у Новом Саду, 17.10. – 17.12.2022.)

Такође, у оквиру научног и стручног усавршавања, кандидаткиња је похађала следеће међународне школе:

- *NANOFACTS* тренинг школа – “*Training School in nanoparticles: their application in cancer treatment, imaging and sensing*” (Институт БиоСенс и Научно-технолошки парк, Нови Сад, Србија, 27.06. – 01.07.2022.)

- Прва *ExcellMater* специјализована школа – “*School on biomaterials aimed for dental and orthopedic applications*” (ТМФ, Београд, Србија, 31.10. – 05.11.2022., призната као семинар на докторским студијама ТМФ, 2 ЕСПБ);
- *Global Regenerative Academy* тренинг школа – “*Autologous Scaffold for Cartilage Repair*” (*BioCell* болница, Београд, Србија, 10.02. – 12.02.2023.)
- *Nanomomentum* летња школа – „НаноХоризонти: мали свет, велики хоризонти“ (Институт БиоСенс, Нови Сад, Србија, 07.10.2025.)

Интересовање за науку кандидаткиња је показала и похађањем неколико семинара:

- Интернет семинар – “*Tissue and Organ Bioengineering Webinar*” (*ENS Paris-Saclay*, Париз, Француска, 03.04. – 05.04.2024.)
- Интернет семинар – “*Engineering Cell Lines for Cultured Meat and Sustainable Cellular Agriculture*”(TU Delft, Делфт, Холандија, 12.09.2024.)
- Интернет семинар – “*Bioprinting webinar-bioprinting functionalized blood vessels for vascularized tissue and disease modelling*”(University College London (UCL), Лондон, Велика Британија, 07.11.2024.)
- Семинар – „Увод у права интелектуалне својине и заштита проналаска патентом“ (Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија, 25.02.2025.)

Поред тога, у оквиру реализације европског пројекта *Horizon 2020 – IPANEMA* (GA No. 872662) била је на три студијска боравака и то:

- једномесечни боравак (29.10. – 30.11.2024.) на Универзитету Си'ан Јаотонг (*Xi'an Jiaotong University*) у Кини, у оквиру истраживачке групе *Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBC)*, под руководством проф. др Фенг Суа (Feng Xu);
- једномесечни боравак (22.12.2024. – 21.01.2025.) на Факултету инжењерства (*Faculty of Engineering*) и Факултету за егзактне и природне науке (*Faculty of Exact and Natural Sciences*) Универзитета у Буенос Ајресу, Аргентина, у лабораторији за механику флуида и микрофлуидику, под руководством проф. др Гиљерма Артане (Guillermo Artana) и лабораторији за биосензоре, под руководством проф. др Едуарда Кортоне (Eduardo Cortón);
- двомесечни боравак (03.04. – 04.06.2025.) на Универзитету Колумбија (*Columbia University*), Њујорк, САД, у лабораторији за матичне ћелије и инжењерство ткива под руководством проф. др Гордане Вуњак-Новаковић.

Невена Јаћимовић је у звање истраживач приправник изабрана 2. новембра 2023. године, а од 1. децембра 2023. године запослена је на Институту БиоСенс Универзитета у Новом Саду.

ORCID: 0000-0002-6956-2752

Говори енглески језик и служи се италијанским језиком.

1.2. Сечено научноистраживачко искуство

Невена Јаћимовић је у оквиру докторских академских студија положила све предвиђене испите, као и завршни испит под називом „Принципи инжењерства ткива у производњи гајеног меса“, са укупном просечном оценом 9,80 (девет и 80/100).

Списак положених испита на докторским академским студијама:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
Хемијска кинетика	8	6
Математичко програмирање	10	6
Одабрана поглавља биохемије – витамини	10	6
Методологија научно-истраживачког рада	10	5
Инжењерство ћелије	10	6
Колоидна хемија	10	5
Одабрана поглавља инструменталне анализе	10	7
Структура и својства полимерних материјала	10	5
Феномени преноса у биолошким системима	10	6
Завршни испит	10	30
Укупно	9,80	82

Као студент докторских академских студија, Невена Јаћимовић је била ангажована на европском пројекту *Horizon 2020 – IPANEMA* (GA No. 872662). Њена истраживања су усмерена на развој биомимичних тродимензионалних (3Д) *in vitro* система који обезбеђују истовремено контролисано отпуштање антитуморских лекова и очување микроокружења које подржава вијабилност и остеогену функцију здравих ћелија кости. У оквиру истраживања развија макropорозне композитне носаче на бази алгината и хидроксиапатита са уграђеним наночестицама зеина са инкапсулираним антитуморским лековима, у циљу постизања контролисаног отпуштања лека и локалне антитуморске терапије. Посебан фокус је на оптимизацији физичко-хемијских својстава наночестица, кинетици и механизмима отпуштања лека, као и на испитивању интеракција ћелија са материјалом у статичким и проточним, биореакторским условима.

До сада је из њеног научноистраживачког рада објављен један рад у међународном часопису, два саопштења са међународних скупова штампана у изводу и три саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу.

M22 – Рад у међународном часопису категорије M22

1. **Jaćimović, N.**, Djošić, M., Janković, A., Grujić, S., Matić Bujagić, I., Stojanović, J., Vukašinović-Sekulić, M., Kojić, V., & Mišković-Stanković, V. (2023). Single-step, electrophoretically deposited hydroxyapatite/poly(vinyl alcohol)/chitosan/gentamicin coating for biomedical applications. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 42(2), 249–262. (IF2023=1,1) (ISSN: 1857-5552) (<https://doi.org/10.20450/mjce.2023.2775>)

M34 – Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. **Jaćimović, N.**, Đošić, M., Janković, A., Mišković-Stanković, V. (2021) Electrochemical composite bioceramic coatings based on hydroxyapatite, chitosan and polyvinyl alcohol loaded with gentamicin. In *Program and the Book of Abstracts / 19th Young Researchers' Conference- Materials Science and Engineering*, Belgrade, Serbia, December 1-3. (p. 7). (ISBN: 978-86-80321-36-3) (https://hdl.handle.net/21.15107/rcub_technorep_5029)
2. Brunet, S., Odanović, M., Birgermajer, S., Miljić, U., Kojić, J., **Jaćimović, N.**, Janjušević, L. (2024) Fungal Mycelium: Innovations in 3D Bioprinting and Yeast Cell Immobilization. In *Book of Abstracts / 12th International Medicinal Mushrooms Conference (IMMC12)*, Bari, Italy, September 24-27. (pp. 152-153). (ISBN: 978-88-97559-82-5) (<https://doi.org/10.5281/zenodo.15044803>)

M64 – Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

1. **Jaćimović, N.**, Mišković-Stanković, V., Đošić, M., Janković, A. (2021) Biokeramičke prevlake sintetisane postupkom elektroforetskog taloženja / Bioceramic coatings synthesized using electrophoretic deposition. *Zbornik radova Inženjerstvo i tehnologija / 14. Naučno-stručni skup – Studenti u susret nauci–StES 2021*, Banja Luka, BiH, 25-27. novembar (pp. 59-60). (ISBN: 978-99976-49-17-1) (https://stes.unibl.org/wp-content/uploads/2021/11/IngTeh_zbornik_PRINT.pdf)
2. **Jaćimović N.**, Obradović B. (2022) Gajenje ćelija osteosarkoma miša u protočnom bioreaktoru / Cultivation of murine osteosarcoma cells in a perfusion bioreactor. *Zbornik radova Inženjerstvo i tehnologija / 15. Naučno-stručni skup – Studenti u susret nauci– StES 2022*, Banja Luka, BiH. 17-19. novembar (pp. 87-88). (ISBN: 978-99976-49-28-7) (https://stes.unibl.org/wp-content/uploads/2022/11/IngTeh_zbornik_2022.pdf)
3. Janković, A., Đošić, M., **Jaćimović, N.**, Kojić, V., Mišković-Stanković, V. (2022) Elektroforetski taložene kompozitne prevlake kao nosači lekova / Electrophoretically deposited composite coatings as drug carriers. *Knjiga radova / 58. Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Beograd, Srbija. 9-10. jun (p. 72). (ISBN: 978-86-7132-079-5) (https://hdl.handle.net/21.15107/rcub_ritnms_754)

1.3. Оцена оспособљености кандидата за рад на предложеној теми

На основу досадашњих резултата и показатеља успешности може се закључити да је реч о изузетно мотивисаној, вредној и талентованој кандидаткињи. Невена Јаћимовић је показала завидан успех на свим нивоима академских студија, а у научноистраживачком раду вештину и самосталност у експерименталном раду, као и анализи и презентацији добијених резултата. Из њених досадашњих

научних истраживања објављен је један рад у међународном часопису, два саопштења са међународних скупова штампана у изводу и три саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу. На основу досадашњег рада, остварених резултата и показаног интересовања и способности Комисија сматра да кандидаткиња испуњава услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Тема кандидаткиње Невене Јаћимовић „Развој биомимичних 3Д *in vitro* система са контролисаним отпуштањем лека за локализовано антитуморско дејство“ припада научној области технолошко инжењерство, ужој области биохемијско инжењерство и биотехнологија. Предмет истраживања у оквиру ове теме усмерен је на синтезу и уградњу функционалних наночестица у биомимичне тродимензионалне (3Д) носаче ћелија ради опонашања физиолошких услова у ткиву кости уз постизање контролисаног локалног отпуштања антитуморског лека. Остеосарком је примарни малигни тумор костију који најчешће погађа децу и адолесценте, али се са одређеном учесталошћу јавља и код старијих особа. Тренутна стратегија лечења овог малигног обољења обухвата хемиотерапију, праћену хируршким одстрањивањем и постоперативним зрачењем. Неретко, после хируршке интервенције остаје шупљина која превазилази критичну величину коштаног дефекта, што онемогућава регенерацију кости. Поред тога, после интервенције могуће је и да одређени број малигнућ ћелија заостане у ткиву које касније изазивају поновно појављивање тумора и често доводе до појаве метастаза, најчешће у плућима. Системско увођење хемиотерапије ради дејства на ове ћелије изазива значајне нежељене ефекте који утичу на рад више органа, а могу бити и фатални. Због свега наведеног, последњих година се интензивно испитују могућности развоја система који обезбеђују истовремено контролисано отпуштање антитуморских лекова уз подржавање регенерације коштаног ткива на месту ресекције тумора, чиме би се избегла системска токсичност. Један од потенцијалних приступа у том правцу је развој композитних коштаних имплантата који су истовремено и носиоци антитуморских лекова и омогућавају њихово локализовано контролисано отпуштање. Ткиво кости представља добро прокрвљено, динамично ткиво са специфичним ванћелијским матриксом који има јединствену способност да колагена влакна која су доминантна органска компонента матрикса буду минерализована неорганским честицама претежно хидроксиапатита. Стога се за инжењерство коштано ткива и *in vitro* гајење ћелија кости често истражују двофазни носачи ћелија на бази полимерне матрице у коју су уграђене минералне честице. У складу са тим приступом, у претходним истраживањима су развијени макропорозни алгинатни носачи са садржаним честицама хидроксиапатита који имитирају природни двофазни састав и структуру костију. Ови носачи су са успехом примењени за гајење мишићних ћелија остеосаркома у проточном биореактору при чему су ћелије у оквиру краткотрајних студија до 7 дана спонтано формирале агрегате и синтетисале ванћелијски матрикс који је имао одређене карактеристике остеосаркома *in vivo* [1]. На тај начин, развијен је 3Д модел систем за гајење ћелија остеосаркома који се може користити за испитивање развоја и карактеристика овог типа малигног тумора и представљао би и прикладну основу за надоградњу укључивањем система са контролисаним отпуштањем антитуморског лека.

Наночестице представљају погодан избор за инкапсулацију лекова због своје мале величине и велике специфичне површине. Посебно се инкапсулацијом хидрофобних антитуморских лекова у полимерне наночестице постиже повећање њихове биорасположивости уз контролисану доставу, тако да се побољшава доступност и стабилност ових лекова. Такође, постоје индикације да се употребом наночестица за инкапсулацију лекова може заобићи проблем вишеструке резистенције тумора у антитуморским терапијама. Наиме, показало се да се у системима са наночестицама вишеструко повећава осетљивост малигнућ лекова у односу на примену слободног лека [2]. Наночестице на бази протеина су посебно показале велики потенцијал за достављање различитих биоактивних једињења. Међу њима, зеин се истиче због свог природног порекла и статуса супстанце која је призната као безбедна (енгл. *Generally Recognized as Safe-GRAS*). Због тога је овај протеин атрактиван и за медицинску употребу. Такође, хемијска структура зеина омогућава формирање водоничних веза и јаких електростатичних интеракција са антитуморским лековима, што обезбеђује добру ефикасност инкапсулације.

Циљ истраживања у овој докторској дисертацији је развој и карактеризација биомимичних система на бази макропорозног композитног алгинатног хидрогела са честицама хидроксиапатита и додатно уграђеним наночестицама зеина са инкапсулираним антитуморским леком као потенцијалних

коштаних имплантата који би имали локално антитуморско дејство уз истовремено подржавање остеогенезе. Ова истраживања ће се извести у неколико надовезујућих фаза са следећим посебним циљевима:

- добијање, карактеризација и оптимизација наночестица зеина са инкапсулираним модел антитуморским леком (нпр. доксорубин, метотрексат, 5-флуороурацил) уз постизање контролисане и дефинисане брзине отпуштања лека;
- развој процедуре за уградњу оптимизованих наночестица зеина са инкапсулираним модел антитуморским леком у макропорозне алгинатне хидрогелове са садржаним честицама хидроксиапатита уз постизање контролисане и дефинисане брзине отпуштања лека у проточним условима у биореактору;
- оптимизација састава макропорозних алгинатних носача са честицама хидроксиапатита и наночестицама зеина за постизање антитуморског дејства на засејане ћелије остеосаркома, са једне стране, а са друге, очување вијабилности и метаболичке активности засејаних ћелија у културама преостеобласта.

У даљем тексту наведен је списак одабране релевантне литературе.

1. Banicevic I, Milosevic M, Petrovic J, Milivojevic M, Gasik M, Stojkovska J, Obradovic B. (2025). Macroporous alginate scaffolds with calcium phosphate filler as a 3D *in vitro* microenvironment supporting bone cancer cells, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/00914037.2025.2608101>
2. Qi SS, Sun JH, Yu HH, Yu SQ. (2017). Co-delivery nanoparticles of anti-cancer drugs for improving chemotherapy efficacy, *Drug Delivery*, 24, 1909-1926. doi: 10.1080/10717544.2017.1410256.
3. Ye W, Zhang G, Liu X, Ren Q, Huang F, Yan Y. (2022) Fabrication of polysaccharide-stabilized zein nanoparticles by flash nanoprecipitation for doxorubicin sustained release. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 70, 103183, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103183>.
4. Dong F, Dong X, Zhou L, Xiao H, Ho P-Y, Wong M-S, Wang Y. (2016) Doxorubicin-loaded biodegradable self-assembly zein nanoparticle and its anti-cancer effect: Preparation, *in vitro* evaluation, and cellular uptake, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 140, 324–331, doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.12.048>.
5. Ambrosio N, Gagliardi A, Voci S, Salvatici MC, Fresta M, Cosco D. (2023) Strategies of stabilization of zein nanoparticles containing doxorubicin hydrochloride, *International Journal of Biological Macromolecules*, 243, 125222–125222, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125222>.
6. Chuacharoen T, Astete CE, Sabliov CM. (2025) Resveratrol loaded zein nanoparticles for inhibiting proliferation of osteosarcoma cells: Synthesis, characterization, release profile, and cytotoxicity, *OpenNano*, 22, 100237, doi: <https://doi.org/10.1016/j.onano.2025.100237>.
7. Wang Y, Sun L, Mei Z, Zhang F, He M, Fletcher C, Wang F, Yang J, Bi D, Jiang Y, Liu P. (2020) 3D printed biodegradable implants as an individualized drug delivery system for local chemotherapy of osteosarcoma, *Materials & Design*, 186, 108336, doi: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108336>.
8. Bischoff I, Tsaryk R, Chai F, Fürst R, Kirkpatrick CJ, Unger RE. (2018) In vitro evaluation of a biomaterial-based anticancer drug delivery system as an alternative to conventional post-surgery bone cancer treatment, *Materials Science and Engineering: C*, 93, 115–124, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.057>.
9. Mandeda Madaiah P, Ghosh RN, Namboothiri PK, Peter M. (2025) Advancement in Scaffold-Based 3D Cell Culture Models for Osteosarcoma Drug Screening, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 11, 6426–6442, doi: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5c01174>.
10. Alharbi HM, Alqahtani T, Alqalawi NA, Alsayegh SA, Almaghrabi BA, Sarkar S, Ejim Uti D, Dhara B. (2025) Exploring the Potential of Zein Nanoparticles in Personalised Cancer Therapy, Highlighting Their Various Methodologies, Applications and Challenges, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29, e70752, doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.70752>.
11. Lanzillotti C, Iaquina MR, De Pace R, Mosaico M, Patergnani S, Giorgi C, Tavoni M, Dapporto M, Sprio S, Tampieri A, Montesi M, Martini F, Mazzoni E. (2024) “Osteosarcoma cell death induced by innovative scaffolds doped with chemotherapeutics,” *Journal of Cellular Physiology*, 239, e31256, doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.31256>.

12. Edis Z, Wang J, Waqas MK, Ijaz M, Ijaz M. (2021) Nanocarriers-Mediated Drug Delivery Systems for Anticancer Agents: An Overview and Perspectives, *International Journal of Nanomedicine*, 16, 1313–1330, doi: <https://doi.org/10.2147/ijn.s289443>.
13. Desai SA, Manjappa A, Khulbe P. (2021) Drug delivery nanocarriers and recent advances ventured to improve therapeutic efficacy against osteosarcoma: an overview, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 33, 4, doi: <https://doi.org/10.1186/s43046-021-00059-3>.
14. Kortam S, Lu Z, Zreiqat H. (2024) Recent advances in drug delivery systems for osteosarcoma therapy and bone regeneration, *Communications Materials*, 5, 168, doi: <https://doi.org/10.1038/s43246-024-00612-2>.
15. Liang W, Long H, Zhang H, Bai J, Jiang B, Wang J, Fu L, Ming W, Zhao J, Zeng B. (2024) Bone scaffolds-based localized drugs delivery for osteosarcoma: current status and future perspective, *Drug Delivery*, 31, 2391001, doi: <https://doi.org/10.1080/10717544.2024.2391001>.

3. Полазне хипотезе

У оквиру ове докторске дисертације, предложена истраживања полазе од хипотезе да се могу дизајнирати биомимични композитни коштани имплантати који би имали локализовано и контролисано антитуморско дејство уз истовремено подржавање остеогенезе.

При томе се полази од следећих претпоставки.

- Антитуморски лекови се могу ефикасно инкапсулирати у наночестице зеина уз задржавање стабилности, структуре и функционалности уз могућност контролисаног отпуштања лека.
- Контролисано отпуштање лека из наночестица зеина може се описати дефинисаним моделима дифузије, уз потенцијално, разградњу наночестица.
- Наночестице зеина се могу инкорпорисати у алгинатну матрицу макропорозних носача са честицама хидроксиапатита уз задржавање могућности контролисаног ослобађања инкапсулираног лека.
- Ослобађање лека из макропорозних носача ће бити могуће описати вишестепеном дифузијом и оптимизовати у погледу кинетике, као и постизања одговарајућих локалних концентрација применом математичког моделовања.
- Развијени композитни носачи ће обезбедити нетоксично и стимулативно окружење за културе мишијих преостеобласта (МС3Т3-Е1) у проточним биореакторским условима омогућавајући диферентовање ћелија у правцу остеобласта и синтезу ванћелијског матрикса.
- Развијени композитни носачи ће подржати адхезију мишијих ћелија остеосаркома (K7M2-wt), а затим отпуштање антитуморског лека у току проточне биореакторске културе.
- Анализа добијених резултата 3Д култура ћелија остеосаркома у носачима са различитим концентрацијама наночестица зеина са инкапсулираним леком и у току различитих времена гајења ће омогућити одређивање оптималних локалних концентрација отпуштеног лека за максимални токсични ефекат на ћелије.
- Свеобухватна анализа резултата гајења ћелија преостеобласта и ћелија остеосаркома ће указати на оптимални састав и структуру потенцијалног коштаног имплантата за постизање цитотоксичног ефекта на туморске ћелије уз минималан негативан утицај на преостеобласте.

4. Научне методе истраживања

При изради докторске дисертације, наночестице зеина са инкапсулираним антитуморским леком биће синтетисане применом методе дисперзије течно-течно (антисолветне преципитације), уз оптимизацију процесних параметара ради добијања честица одговарајућих физичко-хемијских својстава. Карактеризација добијених честица обухватиће одређивање величине и расподеле величина наночестица зеина применом методе динамичког расипања светла (енгл. *Dynamic Light Scattering-DLS*), док ће зета потенцијал бити одређен мерењем електрофоретске покретљивости коришћењем анализатора зета потенцијала. Ефикасност инкапсулације (тј., проценат лека који је успешно инкапсулиран у наночестице у односу на количину лека која је иницијално додата током формулације) и капацитет наночестица за лек (тј., проценат лека у укупној маси наночестица) биће одређени квантитативном анализом лека након уклањања површински адсорбоване фракције,

применом одговарајуће спектрофотометријске или хроматографске методе, у зависности од физичко-хемијских својстава примењеног антитуморског лека. Морфолошке карактеристике наночестица зеина биће испитане коришћењем скенирајуће електронске микроскопије (енгл. *Scanning Electron Microscopy-SEM*). Кинетика отпуштања антитуморског лека из наночестица зеина биће испитана *in vitro* у физиолошки релевантним условима (фосфатно пуферисани физиолошки раствор, 37 °C), уз процену иницијалног ефекта брзог отпуштања применом спектроскопије у опсегу видљиве и ултраљубичасте светлости (енгл. *Ultraviolet-Visible (UV-Vis) Spectroscopy*). Ради очувања морфологије и функционалности приликом процеса уградње у композитне носаче, биће спроведена стабилизација наночестица зеина применом криопротективних шећера, као што су трехалоза или сахароза. Макропорозни композитни носачи на бази алгината и хидроксиапатита са уграђеним наночестицама зеина са инкапсулираним антитуморским леком биће добијени методом лиофилизације и окарактерисани у погледу порозности, величине и расподеле пора применом микро-компјутеризоване томографије (енгл. *Micro-Computed Tomography-micro-CT*), као и хемијских интеракција компоненти у систему применом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier Transform Infrared spectroscopy-FTIR*). Кинетика отпуштања антитуморског лека из композитних носача биће испитана *in vitro* у физиолошки релевантним условима (фосфатно пуферисани физиолошки раствор, 37 °C), применом UV-Vis спектроскопије. Развијени носачи ће бити примењени за сејање и гајење ћелијских линија мишијих преостеобласта (MC3T3-E1, Subclone 14, ATCC® CRL-2594™), као и мишијих ћелија остеосаркома (K7M2-wt, ATCC® CRL-2836™) у проточном биореактору “3D Perfuse” (Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета, Београд). Ефикасност сејања ћелија биће процењена бојењем трипан плавим и бројањем ћелија, док ће вијабилност ћелија бити испитана применом теста редукције 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил тетразолиум бромида (MTT тест) и флуоресцентног бојења. Морфологија ћелија након гајења у 3Д носачима биће испитивана хистолошким анализама (нпр. хематоксилин-еозин (H&E) бојење, Масон (Masson) трихромно бојење, селективно бојење ретикулинских влакана). За решавање математичких модела којима ће се описивати пренос масе, потрошња лека и одумирање ћелија биће коришћени софтверски пакети *MatLab* и *Python*.

5. Очекивани научни допринос

Докторска дисертација ће се фокусирати на развој, карактеризацију и оптимизацију биомимичних 3Д система на бази макропорозног композитног алгинатног хидрогела са додатно уграђеним наночестицама зеина са инкапсулираним антитуморским леком као потенцијалних коштаних имплантата који би имали локално антитуморско дејство уз истовремено подржавање регенерације коштаног ткива. Сложеност овог задатка захтева систематски, поступни развој и карактеризацију компоненти, од којих свака укључује иновативне аспекте. Овај приступ омогућава постепено проширивање знања у овој области које се огледа у значајном научном доприносу.

Очекивани научни доприноси обухватају:

- дефинисање ефикасне методологије за инкапсулацију антитуморских лекова у наночестице зеина са високим приносом и уз постизање контролисаног отпуштања лека;
- добијање напредних макропорозних композитних носача на бази алгината са садржаним честицама хидроксиапатита и наночестицама зеина са инкапсулираним леком који ће испољити антитуморски ефекат на ћелије остеосаркома, а истовремено подржати културе ћелија кости;
- корелисање карактеристика носача у погледу састава и структуре са кинетиком отпуштања и локалном дистрибуцијом лека;
- математички модел који ће описати отпуштање лека из композитних носача, дифузију у малигне ћелије, а затим и цитотоксични ефекат на ћелије;
- нова сазнања о дејству антитуморског лека корелисањем резултата гајења ћелија остеосаркома у новим макропорозним композитним носачима са предвиђеним локалним концентрацијама антитуморског лека применом математичког моделовања.

Поред тога, очекује се да ова докторска дисертација пружи и значајан практичан допринос кроз развој конкретних метода и производа за потенцијалну медицинску примену. Наиме, очекује се успостављање ефикасне методе за инкапсулацију антитуморског лека у наночестице зеина која ће

бити потенцијално применљива и за друге лекове док ће добијене стабилне наночестице зеина бити атрактивне за уградњу у друге врсте имплантата и система за контролисану доставу лекова. Сами унапређени макропорозни композитни алгинатни хидрогелови са дефинисаним својствима и дефинисаном кинетиком отпуштања антитуморског лека ће бити атрактивни за даља транслациона истраживања ка примени у клиничкој пракси.

6. План истраживања и структура рада

Истраживања у оквиру докторске дисертације биће реализована кроз следеће фазе:

- развој и оптимизација наночестица на бази зеина са инкапсулираним антитуморским леком, са циљем постизања одговарајућих физичко-хемијских својстава и високе ефикасности инкапсулације;
- свеобухватна физичко-хемијска и морфолошка карактеризација добијених наночестица, укључујући анализу величине, површинског наелектрисања, морфологије и садржаја лека;
- испитивање кинетике и механизма отпуштања антитуморског лека из наночестица зеина у физиолошки релевантним условима, уз примену одговарајућих математичких модела;
- стабилизација наночестица ради очувања њихове структуре и функционалности током даље обраде и уградње у композитне носаче;
- добијање и карактеризација макропорозних композитних носача ћелија на бази алгината и хидроксипатита са уграђеним наночестицама зеина;
- испитивање кинетике отпуштања антитуморског лека из композитних носача ћелија и предвиђање локалних концентрација и дистрибуције лека за различите садржаје наночестица зеина;
- успостављање култура ћелија остеосаркома у новим носачима у краткорочним (до 7 дана) и дужим (до 4 недеље) студијама у проточном биореактору и анализа вијабилности и морфолошких карактеристика гајених ћелија, као и цитотоксичних ефеката антитуморског лека;
- успостављање култура преостеобласта у новим носачима у краткорочним (до 7 дана) и дужим (до 4 недеље) студијама у проточном биореактору и анализа вијабилности и морфолошких карактеристика гајених ћелија, као и синтезе ванћелијског матрикса;
- корелисање добијених ефеката отпуштања лека на гајене ћелије са предвиђеним локалним концентрацијама лека применом математичког моделовања и оптимизација састава и структуре макропорозних композитних носача ћелија за постизање антитуморског ефекта на засејане ћелије остеосаркома уз остваривање повољних услова за диферентовање преостеобласта и синтезу коштаног ванћелијског матрикса.

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 подручје испитивања и дефинисани главни циљеви дисертације и предмет истраживања. У оквиру Теоријског дела докторске дисертације детаљним прегледом литературе биће сумирана досадашња истраживања у области развоја напредних коштаних имплантата са локалним антитуморским дејством, а затим ће бити дат преглед метода инкапсулације и контролисане доставе антитуморских лекова са посебним фокусом на инкапсулацију лекова у наночестице зеина. Такође, биће приказана и методологија гајења ћелија у 3Д носачима у биомимичним биореакторима и испитивање ефеката антитуморских лекова на гајене ћелије у овим условима. 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 праћени критичком дискусијом у односу на литературне податке. Експериментални подаци ће бити анализирани развојем и применом одговарајућих математичких модела преноса масе како би се дефинисали механизми и кинетика отпуштања инкапсулираног модел лека из наночестица зеина, као и предвидела локална дистрибуција лека унутар алгинатног носача ћелија. Посебно ће бити корелисане предвиђене локалне концентрације лека са експериментално одређеним цитотоксичним ефектима на гајене ћелије. 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 Развој биомимичних 3Д *in vitro* система са контролисаним отпуштањем лека за локализовано антитуморско дејство научно заснована и да кандидат Невена Јаћимовић, мастер инжењер технологије, испуњава услове за рад на овој докторској тези. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да прихвати тему и да кандидаткињи Невени Јаћимовић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За менторе се предлажу др Бојана Обрадовић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду (ужа научна област Хемијско инжењерство) и др Никола Кнежевића, научни саветник на Институту БиоСенс Универзитета у Новом Саду (ужа научна област Хемија).

У Београду, 7. мај 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

.....
Др Никола Кнежевић, научни саветник
Универзитет у Новом Саду, Институт БиоСенс

.....
Др Јасмина Стојковска, виши научни сарадник
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Ђорђе Вељовић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

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