

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
HEMIJSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog Veća Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 13.7.2017. godine, određeni smo u Komisiju za ocenu ispunjenosti uslova kandidata i opravdanosti predložene teme za izradu doktorske disertacije **Stefana R. Nikolića, master hemičara**, pod naslovom:

„Sinteza i karakterizacija rutenijum-arenskih kompleksa sa N, S ili O donorskim ligandima”

Na osnovu podnete dokumentacije i uvida u dosadašnji rad **Stefana R. Nikolića, master hemičara**, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta, sledeći

IZVEŠTAJ

A. Biografski podaci o kandidatu

Stefan R. Nikolić rođen je 13. jula 1989. godine u Beogradu u Republici Srbiji. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Beogradu. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, studijski program Hemičar, upisao je 2008. godine. Diplomirao je 17. septembra 2012. godine sa prosečnom ocenom 8,42 i ocenom 10 na završnom radu. Master akademske studije hemije na istom fakultetu, upisao je 2012. godine, a master rad odbranio je 4. oktobra 2013. godine sa prosečnom ocenom 9,50 i ocenom 10 na master radu. Doktorske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, studijski program doktor hemijskih nauka, upisao je oktobra 2013. godine. Od 01. oktobra 2013. do danas je zaposlen kao istraživač saradnik na Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu kao učesnik na projektu „Racionalni dizajn i sinteza bioaktivnih i koordinacionih jedinjenja i funkcionalnih materijala relevantnih za (bio)nanotehnologiju” ON 172035. Kandidat je učestvovao u izvođenju nastave na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu iz sledećih predmeta: Opšta hemija, Analitička hemija 2 i Neogranska hemija 1. U okviru COST akcije CM1105, „Functional metal complexes that bind to biomolecules”, boravio je na Institutu za neorgansku hemiju,

Univerziteta u Cirihu u periodu 02.03.-22.05.2015, radeći na projektu "Synthesis of new organometallic complexes". Takođe, kandidat je u okviru bilateralnog projekta sa Austrijom, "Novi potencijalno antikancerogeni lekovi na bazi organorutenijumskih jedinjenja sa organskim ligandima" boravio na Institutu za neorgansku hemiju, Univerziteta u Beču u periodima: 15.5.-15.6.2017.; 15.8.-31.8.2016.; 02.5.-31.5.2016.

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Radovi objavljeni u časopisima od međunarodnog značaja (M20)

U vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)

1. Stefan Nikolić, Dejan M. Opsenica, Vuk Filipović, Biljana Dojčinović, Sandra Arandelović, Siniša Radulović, Sanja Grgurić-Šipka, Strong in Vitro Cytotoxic Potential of New Ruthenium–Cymene Complexes, *Organometallics*, 34, **2015**, 3464–3473; IF (2015) = 4.186
2. Stefan Nikolić, Loganathan Rangasamy, Nevenka Gligorijević, Sandra Arandelović, Siniša Radulović, Gilles Gasser, Sanja Grgurić-Šipka, Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Ru(II)–arene complexes containing intercalating ligands, *J. Inorg. Biochem.* 160, **2016**, 156–165; IF (2016) = 3.348

U istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

1. Stefan Nikolić, Ivanka Ćirić, Alexander Roller, Vladimir Lukeš, Vladimir B. Arion, Sanja Grgurić-Šipka, Conversion of hydrazides into *N,N'*-diacylhydrazines in the presence of a ruthenium(II)–arene complex, *New J. Chem.* 41, **2017**, 6857–6865; IF (2016) = 3.269

Radovi saopšteni na međunarodnim konferencijama kao apstrakti (M34)

1. Stefan Nikolić, Ivanka Ivanović, Darko Pantić, Vuk Filipović, Dejan Opsenica, Siniša Radulović, Tibor Sabo, Sanja Grgurić-Šipka, New ruthenium(II)-arene complexes

with N, O or S containing ligands, 7th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, ISBOMC July 2014, Vienna, Austria, Book of abstracts pp15.

2. Stefan Nikolić, Aleksandar Savić, Ivanka Ivanović, Sandra Arandžević, Siniša Radulović, Gilles Gasser, Sanja Grgurić-Šipka, Influence of co-ligands on the cytotoxicity of ruthenium-cymene complexes, April 2016, Palma de Mallorca, Spain, Book of abstracts pp21.

C. Obrazloženje teme

1. Naučna oblast:

Naučna oblast: **Hemija**

Uža naučna oblast: **Opšta i neorganska hemija**

2. Predmet rada:

Predložena disertacija kandidata Stefana R. Nikolića će obuhvatiti sintezu novih arenskih kompleksa rutenijuma(II) sa različitim bidentatnim ligandima, u cilju ispitivanja njihovih hemijskih i fizičkih osobina, kao i potencijalnog antitumorskog delovanja. Male promene u okruženju oko jona metala mogu da imaju značajan uticaj na antitumorsku aktivnost rutenijumskih kompleksa, što otvara mogućnost daljeg razvoja ove oblasti nauke, koja poslednjih godina ima veliki značaj jer dobijena jedinjenja imaju manje neželjenih efekata na zdrave ćelije. U ovom radu planirana je sinteza novih rutenijum-arenskih kompleksa sa različitim tipovima ko-liganada (7-hlorohinolinskim, polipiridinskim i drugim multidentatnim ligandima), njihova karakterizacija, ispitivanje i upoređivanje njihove antitumorske aktivnosti. Tokom rada biće ispitivane i interakcije sa unutarćelijskim biomolekulima sa ciljem utvrđivanja mogućeg mehanizma delovanja sintetisanih kompleksnih jedinjenja.

3. Naučni cilj istraživanja:

- a) sinteza liganada i polaznih arenskih kompleksa rutenijuma(II), iz kojih će u nastavku istraživanja biti sintetisani novi kompleksi;
- b) karakterizacija sintetisanih kompleksnih jedinjenja, definisanje strukture kao i stabilnosti u različitim rastvorima.

- c) određivanje aktivnosti sintetisanih kompleksnih jedinjenja prema tumorskim i zdravim humanim ćelijama, proučavanje mehanizma dejstva sintetisanih kompleksa i ispitivanje njihovih interakcija sa biomolekulima unutar ćelije.
- d) utvrđivanje odnosa struktura-aktivnost sa ciljem racionalnog dizajna novih kompleksa rutenijuma kao potencijalnih lekova za kancer.

4. Metodologija naučnog istraživanja:

Odabir liganada koji će biti korišćeni za sintezu novih kompleksa Ru(II) izvršen je na osnovu pretpostavljenih povoljnih osobina, kao što su lipofilnost i niska toksičnost, koji bi novosintetisanim kompleksima rutenijuma dali pogodne karakteristike prilikom tretmana kancerskih ćelija. Nakon sinteze liganada i kompleksa, njihova strukturalna karakterizacija biće izvršena elementarnom analizom, IC i NMR spektroskopijom, masenom spektrometrijom, kao i rendgenskom strukturnom analizom, za jedinjenja dobijena u kristalnom obliku. Citotoksičnost sintetisanih jedinjenja ispitivaće se na paleti tumorskih ćelijskih linija primenom nekog od testova vijabiliteta (MTT). Dobijene IC₅₀ vredosti biće korišćene za utvrđivanje odnosa struktura-aktivnost sa ciljem racionalnog dizajna novih kompleksa kao i za poređenje sa IC₅₀ vrednostima dobijenim za cisplatinu, standard među hemioterapeuticima, na odgovarajućoj tumorskoj ćelijskoj liniji. Za jedinjenja koja pokažu najveću citotoksičnost, mehanizam njihovog dejstva biće dalje ispitan na najosetljivijoj tumorskoj ćelijskoj liniji. Utvrđivanje tipa ćelijske smrti (apoptoza/nekroza) biće ispitivano korišćenjem metode protočne citometrije. Tokom ispitivanja mehanizma dejstva sintetisanih kompleksa, biće izvršeno ispitivanje stabilnosti kompleksnih jedinjenja u rastvoru primenom NMR spektroskopije, ispitivanje uticaja kompleksa na preživljavanje i rast ćelija u kulturi (MTT testom), na seriji tumorskih ćelijskih linija, analiza sadržaja DNK na protočnom citometru i utvrđivanje unutarćelijske distribucije ispitivanih kompleksa u proteinskoj i DNK frakciji ćelija, korišćenjem ICP-MS tehnike.

5. Aktuelnost problematike

Poslednjih decenija, usled značajnog povećanja broja pacijenata obolelih od raka, velika pažnja je usmerena ka istraživanjima u oblasti sinteze novih jedinjenja sa potencijalnim antitumorskim dejstvom, među kojima kompleksna jedinjenja prelaznih metala zauzimaju značajno mesto. Posle otkrića cisplatine kao antitumorskog agensa pokrenut je veliki broj istraživanja zasnovan na sintezi i ispitivanju veze između strukture i antitumorske aktivnosti kompleksa raznih prelaznih metala i njihovog mehanizma antitumorskog dejstva. Do danas je

sintetisan veliki broj kompleksnih jedinjenja koja sadrže jone platine, rutenijuma, kao i jone drugih metala, ali je tek manji broj ušao u različite faze kliničkih ispitivanja. Glavni problem u primeni ovih jedinjenja jeste njihova toksičnost prema zdravim ćelijama, kao i brojni neželjeni efekti. Kompleksi rutenijuma pokazali su drugačiji mehanizam antitumorske aktivnosti u poređenju sa platinskim kompleksima, što ih čini naročito interesantnim za izučavanje. Pokazano je da male promene u koordinacionoj sferi rutenijuma mogu da izazovu značajne promene antikancerskih osobina jedinjenja. Posebno je interesantna činjenica da su pojedini kompleksi Ru(II) sa nepolarnim aromatičnim jedinjenjima kao ligandima, koji sadrže N, S ili O donorske atomime, pokazali jako dobru antitumorsku aktivnost, uporedivu sa aktivnošću cisplatine. Razlog za sintezu novih lipofilnijih kompleksa sa opisanim ligandima zasniva se na njihovoj sposobnosti da olakšano prolaze kroz ćelijsku membranu, usled čega bi u većoj koncentraciji dolazili do ciljanih biomolekula i u interakciji sa njima novi kompleks bi ispoljavao svoje puno antitumorsko dejstvo.

6. Očekivani rezultati

Kandidat **Stefan R. Nikolić** će u okviru svoje doktorske disertacije imati sledeće rezultate:

- Sintetisane nove liganade sa donorskim N, S ili O atomima i odgovarajuće arenijumske komplekse rutenijuma.
- Okarakterisana i određena struktura odgovarajućim analitičkim metodama dobijenih jedinjenja.
- Dobijeni podaci o stabilnosti kompleksa u rastvorima.
- Određena citotoksičnost na izabranim tumorskim, kao i zdravim ćelijskim linijama.
- Pretpostavljen mehanizam delovanja kompleksa.

Rezultati ove doktorske disertacije daće značajan doprinos u bioorganometalnoj hemiji, odnosno šire posmatrano u bioneorganskoj hemiji. Dobijeni rezultati biće osnova za definisanje odnosa struktura-aktivnost u daljem razvoju novih kompleksnih, odnosno organometalnih jedinjenja Ru(II). Dobijeni rezultati će biti objavljeni u relevantnim međunarodnim časopisima.

D. Zaključak

Na osnovu svih elemenata izloženih u ovom Izveštaju Komisija zaključuje da kandidat **Stefan R. Nikolić**, master hemičar, ispunjava sve uslove za rad na doktorskoj disertaciji u cilju dobijanja titule doktora hemijskih nauka. Komisija smatra da planirano istraživanje prati

aktuelne trendove u hemiji i daje značajan doprinos na polju bioorganometalne i bioneorganske hemije. Predlažemo Nastavno-naučnom Veću Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu temu disertacije kandidata **Stefana R. Nikolića**, master hemičara, kao naučno relevantnu i odobri rad na disertaciji pod naslovom:

„Sinteza i karakterizacija rutenijum-arenskih kompleksa sa N, S ili O donorskim ligandima”

Za mentora predlažemo dr Sanju Grgurić-Šipku, redovnog profesora Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 10. 8.2017.

Članovi komisije:

dr Sanja Grgurić-Šipka, redovni profesor
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Tibor Sabo, redovni profesor
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Dejan Opsenica, naučni savetnik
Centra za hemiju, IHTM-a

dr Sandra Arandjelović, viši naučni saradnik
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije