

## **НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

### **УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Предмет:** Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Тамаре А. Петровић**, мастер хемичара, студента докторских студија и истраживача-сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 5. септембра 2024. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Тамаре А. Петровић**, мастер хемичара, студента докторских студија и истраживача-сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета, пријављене под називом:

**„Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност комплекса ренијума(V) са  
N,O-лигандима”**

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад кандидата подносимо следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **А. Биографски подаци о кандидату**

Тамара Петровић рођена 28. фебруара 1994. године у Горњем Милановцу. Основну школу "Десанка Максимовић" у Горњем Милановцу завршила је 2009. године као носилац Вукове дипломе. Гимназију "Таковски устанак" у Горњем Милановцу завршила је 2013. године. Хемијски факултет Универзитета у Београду, студијски програм Хемија уписала је 2013. године. Основне академске студије на Хемијском факултету Универзитета у Београду,

студијски програм Хемија завршила је 2018. године са просечном оценом 8,51 (осам и 51/100). Завршни рад *Синтеза органорутенијумских комплекса толуенског и р-цименског типа са 3-амино-N-метилбензамидом*, одбранила је на Катедри за општу и неорганску хемију под менторством др Сање Гргурић-Шипка, редовног професора и др Александра Савића, доцента, са оценом 10 (десет). Исте године уписала је мастер академске студије на Хемијском факултету Универзитета у Београду студијски програм Хемија које је завршила 2019. године са просечном оценом 10 (десет и 100/100). Завршни рад *Комплекси платине(II) са PARP инхибиторима* одбранила је при Катедри за општу и неорганску хемију под менторством др Сање Гргурић-Шипка, редовног професора, са оценом 10 (десет). Докторске академске студије Универзитета у Београду - Хемијског факултета, студијски програм Хемија, је уписала 2019. године при Катедри за општу и неорганску хемију. Тренутно је студент пете године докторских студија. Положила је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија са просечном оценом 10,00 (десет и 0/100). Током студија Тамара А. Петровић је била стипендиста општине Горњи Милановац. Од октобра 2021. до октобра 2022. борави на Универзитету Julius Maximilianis у Вирцбургу, Немачка, као стипендеиста организације BAYHOST- Bavarian Academic Center for Central, Eastern and Southeastern Europe/Bayerisches Hochschulzentrum für Mittel-, Ost- und Südosteuropa. Од децембра 2019. до краја 2020. године је била запослена као истраживач-приправник на Универзитету у Београду – Хемијском факултету на пројекту „Рационални дизајн и синтеза биоактивних и координационих једињења и функционалних материјала релевантних за (био)нанотехнологију” (172035) финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Од јануара 2020. је запослена као истраживач-приправник у оквиру програма финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (евиденциони број 451-03-68/2022-14/200168). Током 2020/21. године Тамара А. Петровић је била учесник пројекта „Влажне марамице за бебе пионирска иновација: концепт одрживости за кожу и животну средину”, пројекат Доказ концепта Западног Балкана (ИПА/2019/412-593) који финансира Европска унија у оквиру вишедржавног ИПА програма за 2018. Од 2021. године учесник је пројекта „Preparation of the new innovative non-toxic product for destruction virus COVID-19”- међународни пројекат финансиран од стране Француске владе у склопу позива за пројекте: Projets AUF-COVID-19.2, везан за истраживање на пољу вируса COVID 19. Од септембра

2022. године запослена је као истраживач-сарадник у оквиру програма финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (евиденциони број 451-03-68/2022-14/200168) при Катедри за општу и неорганску хемију Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

Као сарадник у настави била је ангажована за извођење вежби на курсу Практикум из опште хемије (школске 2020/2021. године) за студенте студијског програма Хемија и Настава хемије на Универзитету у Београду – Хемијском факултету. Школске 2022/2023. године била је сарадник на предмету Методе синтезе и карактеризације неорганских једињења за студенте студијског програма Хемија и Хемија животне средине.

Тамара А. Петровић се бави научно-истраживачким радом из области неорганске хемије (координационе и бионеорганске хемије). Њен научно-истраживачки рад обухвата синтезу, структурну карактеризацију координационих једињења као и испитивање потенцијалне цитотоксичне активности синтетисаних једињења.

Као волонтер учествовала је на Републичком и Регионалном такмичењу из хемије за средње школе током школске 2014/15. године. Члан је Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије.

Од фебруара до августа 2024. године била је на студијском боравку на Универзитету у Хонг Конгу (City University of Hong Kong), Хонг Конг (научна група проф. др Марије Бабак).

## **Б. Објављени научни радови и саопштења**

Тамара Петровић је аутор два рада објављена у врхунским међународним часописима категорије (M21) и аутор једног рада објављеног у међународном часопису категорије (M23) са SCI листе :

[1] T. Petrović, J. Poljarević, S. Nikolić, J. Stojković-Filipović, Lj. E. Mihajlović-Lalić, Int. J. Dermatol. (2024), doi: 10.1111/ijd.17351

[2] M. Pavlović, A. Tadić, N. Gligorijević, J. Poljarević, T. Petrović, B. Dojčinović, A. Savić, S. Radulović, S. Grgurić-Šipka, S. Arandelović J. Inorg. Biochem. (2020) 210, 111155, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111155

[3] T. A. Petrović, M. V. Dimitrijević, Lj. E. Mihajlović-Lalić, D. Stanković, F. Vlahović, S. Grgurić-Šipka, T. M. Mihajilov-Krstev, D. L. Miladinović, J. M. Poljarević, J. Coord. Chem. (2024), 77, 750, doi:10.1080/00958972.2024.2307911

## **V. Образложење teme**

### **1. Научна област: Хемија**

**Ужа научна област:** Општа и неорганска хемија

### **2. Предмет рада**

Предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата развој методологије за синтезу нових комплекса ренијума(V) са *N*, *O*- лигандима. Као *N,O*- лиганди биће коришћени комерцијално доступни деривати 2-пиридинкарбоксилне киселине. Истраживање ће обухватити оптимизацију услова синтезе жељених комплексних једињења  $Re(V)$  и њихову структурну карактеризацију. Поред синтезе и потпуне структурне карактеризације новосинтетисаних комплексних једињења предмет ове докторске дисертације биће и испитивање њиховог цитотоксичног потенцијала у *in vitro* условима.

### **3. Научни циљ истраживања**

У току израде ове докторске дисертације научни циљ истраживања биће:

- а) Синтеза комплекса ренијума(V) са *N,O*- лигандима на бази деривата 2-пиридинкарбоксилне киселине
- б) Структурна карактеризација синтетисаних једињења;

в) Испитивање *in vitro* цитотоксичне активности синтетисаних комплекса на панели хуманих туморских ћелијских линија: ћелије тумора: А549 (ћелије аденокарцинома плућа), PANC-1 (ћелија аденокарцинома панкреаса), MDA-MB-231 и MCF-7 (ћелије карцинома дојке), LS-174 (ћелије аденокарцинома дебелог црева), EA. hu 926 (ћелије ендотела крвних судова) и здравој (нетуморској) ћелијској линији MRC-5 (пореклом од феталних фибробласта плућа).

#### 4. Методе истраживања

У оквиру израде докторске дисертације биће коришћени следећи експериментални поступци, методе и технике:

1. Директна синтеза комплекса уз оптимизацију услова синтезе (тип растварача, температура, молски односи реактаната, реакционо време и сл.) у циљу повећања чистоће и приноса производа.
2. Оптимизација услова кристализације синтетисаних комплексних једињења у циљу добијања кристала погодних за рендгенско-структурну анализу;
3. Инструменталне методе за структурну карактеризацију добијених комплекса:
  - ИС спектроскопија (ATR – техника снимања);
  - NMR спекторскопија; 1D NMR ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ );
  - Рендгенска структурна анализа комплекса добијених у кристалном облику;
  - Масена спектрометрија високе резолуције са електроспреј јонизацијом (HRMS-ESI);
4. Елементална анализа за одређивање састава и чистоће добијених комплекса;
5. Одређивање *in vitro* цитотоксичне активности синтетисаних комплекса биће испитивано помоћу МТТ методе на следећим хуманим туморским ћелијским линијама: А549 (ћелије аденокарцинома плућа), PANC-1 (ћелије аденокарцинома панкреаса), MDA-MB-231 и MCF-7 (ћелије карцинома дојке), LS-174 (ћелије аденокарцинома дебелог црева), EA. hu 926 (ћелије ендотела крвних судова) и здравој (нетуморској) ћелијској линији MRC-5 (пореклом од феталних фибробласта плућа) употребом МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромида) као реагенса и поређењем са цисплатином, *cis-*

диаминдихлороплатина(II), као референтним комплексним једињењем, који као стандардни лек налази примену у терпији солидних тумора.

6. Анализа ћелијског циклуса на PANC-1 ћелијама (ћелије аденокарцинома панкреаса) помоћу проточне цитометрије (flow cytometry)
7. Одређивање синергијског ефекта новосинтетисаних комплекса са верипамил-хлоридом на PANC-1 ћелијама (ћелије аденокарцинома панкреаса)
8. Оптимизација геометрије новосинтетисаних комплекса помоћу DFT прорачуна

## 5. Актуелност проблематике

Још од открића цисплатине, оксалиплатине и карбоплатине, научна истраживања у области цитотоксичне активности комплексних једињења прелазних метала и њихове примене у медицини је у константној експанзији у циљу проналажења што активнијег цитостатика са што мање споредних, нежељених ефеката. Последњих пар деценија истраживања се одвијају у смеру дизајна неплатинских потенцијалних цитотоксичних лекова, и у тој области су се посебно издвојила веома активна комплексна једињења рутенијума и осмијума [1]. Од осталих неплатинских прелазних метала последњих година посебну пажњу привукли су комплекси ренијума. Ренијум је метал са широким опсегом оксидационих стања (-1 до +7) и може да награди комплексна једињења различитих геометрија и координационих бројева. Значајан број ових комплекса, пре свега ренијум(I)-трикарбонил комплекси, показали су цитотоксичну активност вредну даљих испитивања [2,3]. Такође значајно оксидационо стање ренијума у комплексним једињењима са потенцијалном цитотоксичном активношћу је +5. До сада испитивани комплекси ренијума(V) су садржали различите лигандне системе: *N,S*, *N,O* и *N,N* типа, али само њих неколико је испољило значајнију цитотоксичну активност. Као најактивнији показали су се оксоренијум(V) комплекси са хелатним *N,S* тиосемикарбазонским лигандима са IC<sub>50</sub> вредностима у милимоларном опсегу [4].

Пиколинска киселина (2-пиридинкарбоксилна киселина) и њени деривати су бидентатни *N,O*- лиганди чији комплекси осмијума(II) и иридијума(III) привлаче пажњу последњих

година због значајне цитотоксичне активности према хуманим ћелијама рака са  $IC_{50}$  вредностима у микроларном опсегу [5]. Истраживања су показала да 2-пиридиндикарбоксилна киселина и њени деривати могу допринети бољој биолошкој активности као и лакшој координацији за метални јон због присуства азота и четири кисеоника у својој структури. Присуство две карбоксилне групе повећава растворљивост у води новосинтетисаних једињења и омогућава лакши транспорт кроз ћелијску мембрану [6]. Веома добре резултате и цитотоксичну активност према различитим хуманим ћелијама рака у микроларном опсегу испољили су комплекси разних метала као што су антимон, цинк и ванадијум са 2,6-пиридиндикарбоксилном киселином која захваљујући својој природи може да стабилизује метале различитих оксидационих стања [7].

## **6. Очекивани резултати**

Очекује се да ће кандидат Тамара А. Петровић током израде своје докторске дисертације оптимизовати методу и услове синтезе серије комплекса ренијума(V) са *N,O*- лигандима. Подаци добијени рендгенско-структурном анализом, као и осталим методама структурне карактеризације, требало би да потврде структуре комплекса и начин координације лиганата. С обзиром на литературне податке о цитотоксичној активности комплекса различитих метала са лигандима на бази деривата 2-пиридинкарбоксилне киселине, очекује се да новосинтетисани комплекси ренијума(V) покажу значајну цитотоксичну активност и селективност према изабраним хуманим туморским ћелијама. Резултати који би произашли из ове докторске дисертације допринели би процени потенцијалне примене комплекса ренијума(V) као цитотоксичних агенаса.

## 7. Литература

- [1] a) A.F.A Peacock, P.J. Sadler, Medicinal Organometallic Chemistry: Designing Metal Arene Complexes as Anticancer Agents, Chem. Asian J. 3 (2008) 1890–1899. <https://doi.org/10.1002/asia.200800149> b) C.S. Allardyce, P.J. Dayson, Metal-based drugs that break the rules, Dalton Trans. 45 (2015) 3201–3209. <https://doi.org/10.1039/C5DT03919C>
- [2] a) P.V. Simpson, N.M. Desai, I. Casari, M. Massi, M. Falasca, Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin, Future Med. Chem. 11 (2019) 119–135. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0248>; b) K.M. Mackay, R.A. Mackay, W. Henderson, Introduction to Modern Inorganic Chemistry, Taylor & Francis, 2002, p. 366.
- [3] C.C. Konkankit, B.A. Vaughn, Z. Huang, E. Boros, J.J. Wilson, Systematically altering the lipophilicity of rhenium(I) tricarbonyl anticancer agents to tune the rate at which they induce cell death, Dalton Trans. 49 (2020) 16062–16066. <https://doi.org/10.1039/D0DT01097A>.
- [4] P.I. da S. Maia, H.H. Nguyen, A. Hagenbach, S. Bergemann, R. Gust, V.M. Deflon, U. Abram, Rhenium mixed-ligand complexes with *S,N,S*-tridentate thiosemicarbazone / thiosemicarbazide ligands, Dalton Trans. 42 (2013) 5111–5121. <https://doi.org/10.1039/C3DT32950J>.
- [5] a) S.H. van Rijt, A.F.A. Peacock, R.D.L. Johnstone, S. Parsons, P.J. Sadler, Organometallic Osmium(II) Arene Anticancer Complexes Containing Picolinate Derivatives, Inorg. Chem., 48 (2009) 1753–1762. <https://doi.org/10.1021/ic8020222>. b) L.E. Mihajlović-Lalić, J. Poljarević, S. Grgurić-Šipka, Metal complexes with  $\alpha$ -picolinic acid frameworks and their antitumor activity, Inorg. Chim. Acta, 527 (2021) 120582–120600. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120582>.
- [6] A. Aliabadi, M. Zangeneh, Z. Izadi, M. Badzohre, M. Ghadermazi, D. Marabello, F. Bagheria, A. Farokhif, E. Motieiyan, S. Abdolmaleki, Green synthesis, X-ray crystal structure, evaluation as in vitro cytotoxic and antibacterial agents of a new Zn(II) complex containing dipicolinic acid, J. Mol. Struct. 1247 (2022) 131327–131336. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131327>.
- [7] a) S. Abdolmaleki, N. Yarmohammadi, H. Adibi, M. Ghadermazi, M. Ashengroph, H. A. Rudbari, G. Bruno, Synthesis, X-ray studies, electrochemical properties, evaluation as in vitro cytotoxic and antibacterial agents of two antimony (III) complexes with dipicolinic acid, Polyhedron 159 (2019) 239–250. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.11.063>. b) A. Aliabadi, M.



Zangeneh, Z. Izadi, M. Badzohre, M. Ghadermazi, D. Marabello, F. Bagheria, A. Farokhif, E. Motieiyani, S. Abdolmaleki, Green synthesis, X-ray crystal structure, evaluation as in vitro cytotoxic and antibacterial agents of a new Zn(II) complex containing dipicolinic acid, J. Mol. Struct. 1247 (2022) 131327-131336. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131327>. c) D. Biswal, N. R. Pramanik, S. Chakrabarti, M. G. B. Drew, K. Acharyad, S. Chandra, Syntheses, crystal structures, DFT calculations, protein interaction and anticancer activities of water-soluble dipicolinic acid-imidazole based oxidovanadium(IV) complexes, Dalton Trans. 46 (2017) 16682-16701. <https://doi.org/10.1039/c7dt02903a>.

## Г. Закључак

На основу свега изложеног сматрамо да предложена тема одговара савременим трендовима из области опште и неорганске, координационе и бионеорганске хемије. Предложена тема докторске дисертације је научно заснована и оправдана, а мишљења смо да се планираним начином реализације истраживања могу остварити дефинисани циљеви докторске дисертације.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, сматрамо да кандидат испуњава све предвиђене услове за почетак израде докторске дисертације. На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да одобри израду докторске дисертације **Тамаре А. Петровић**, мастер хемичара, студента докторских студија и истраживача-сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета, под називом:

**„Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност комплекса ренијума(V) са N,O- лигандима”**

За ментора се предлаже др Јелена Пољаревић, доцент Универзитета у Београду - Хемијског факултета. Списак радова предложеног ментора, из којих се може видети да испуњава услове из Стандарда за акредитацију студијских програма, су дати у Прилогу.

У Београду, 16.09.2024. год.

**КОМИСИЈА:**

др Јелена Пољаревић, доцент  
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Сања Гргурић-Шипка, редовни професор  
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Сандра Аранђеловић, научни саветник  
Института за онкологију и радиологију Србије

## Прилог

### Предложени ментор:

др Јелена Пољаревић, доцент, Катедра за општу и неорганску хемију, Универзитет у Београду – Хемијски факултет

### Изабрани радови предложеног ментора

1. M.V. Dimitrijević, L.E. Mihajlović-Lalić, S. Grgurić-Šipka, T.M. Mihajlov-Krstev, D.L. Miladinović, J.M. Poljarević, Synthesis, chemical characterization, and antimicrobial potency of picolinate-based half-sandwich Ru(II) complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 76(5–6) (2023) 783–797. DOI: 10.1080/00958972.2023.2195965
2. Lj. E. Mihajlović-Lalić, **J. Poljarević**, S. Grgurić-Šipka, Metal complexes with  $\alpha$ -picolinic acid frameworks and their antitumor activity, *Inorg. Chim. Acta* 527 (2021) 120582. DOI: 10.1016/j.ica.2021.120582
3. J. P. Mészáros, G. Némethi, **J. M. Poljarevic**, T. Holczbauer, N. V. May, É.A. Enyedy, Effect of the Additional Carboxyl Group in Half-Sandwich Organometallic 2,4-Dipicolinate Complexes on Solution Speciation and Structure, *Europ. J. Inorg. Chem.*, 2021 (2021)1858. DOI: 10.1002/ejic.202100122
4. S. Misirlic-Dencic, **J. Poljarevic**, A. M. Isakovic, T. Sabo, I. Markovic, V. Trajkovic, Current development of metal complexes with diamine ligands as potential anticancer agents, *Curr. Med. Chem.*, 27 (2020) 380. DOI:10.2174/0929867325666181031114306
5. J. P. Mészáros, **J. M. Poljarević**, I. Szatmári, O. Csuvik, F. Fülöp, N. Szoboszlai, G. Spengler, É. A. Enyedy, An 8-hydroxyquinoline-proline hybrid with multidrug resistance reversal activity and the solution chemistry of its half-sandwich organometallic Ru and Rh complexes, *Dalton Trans.*, 49 (23) (2020) 7977. DOI: 10.1039/d0dt01256d