

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
 родитеља и име Гајић (Зоран) Михајло
 Датум и место рођења 08.06.1994. године, Нишу

Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу
 Факултет Медицински Факултет
 Студијски програм Интегрисане академске студије фармације
 Звање Магистар фармације
 Година уписа 2013.
 Година завршетка 2018.
 Просечна оцена 10,00



Мастер студије, магистарске студије

Универзитет
 Факултет
 Студијски програм
 Звање
 Година уписа
 Година завршетка
 Просечна оцена
 Научна област
 Наслов завршног рада

Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу
 Факултет Медицински Факултет
 Студијски програм Докторске академске студије из области фармацеутских наука
 Година уписа 2018.
 Остварен број ЕСПБ бодова 148
 Просечна оцена 10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске
 дисертације Инхибиција дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе хетероцикличним
 једињењима *in vitro*
 Име и презиме ментора,
 звање Андрија Шмелцеровић, редовни професор
 Број и датум добијања
 сагласности за тему
 докторске дисертације НСВ број 8/19-01-006/21-031 од 01.07.2021. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 144
 Број поглавља 6
 Број слика (шема, графикана) 80 слика, 20 шема
 Број табела 12
 Број прилога 0

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Gajić M, Džambaski Z, Ilić BS, Kocić G, Bondžić BP, Šmelcerović A. Synthesis and analysis of 4-oxothiazolidines as potential dual inhibitors of deoxyribonuclease I and xanthine oxidase. <i>Chemico-Biological Interactions</i> 2021; 345: 109536</p> <p>Инхибиторна својства седам новосинтетисаних и седам познатих деривата 4-оксотиазолидина испитана су према дезоксирибонуклеази I и ксантин оксидази <i>in vitro</i>. Једињење (5Z)-етил-2-(2-(цијанометилен)-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат испољило је способност инхибиције оба ензима (IC_{50}(дезоксирибонуклеаза I) = 67,94 μM; IC_{50}(ксантин окситаза) = 98,98 μM) и представља први пријављени дуални инхибитор. IC_{50} вредност сврстава (5Z)-етил-2-(2-(цијанометилен)-4-оксотиазолидин-5-илиден)ацетат међу најпотентније познате инхибиторе дезоксирибонуклеазе I. Међу испитиваним 4-оксотиазолидинима још један представник је инхибирао дезоксирибонуклеазу I са IC_{50} вредношћу испод 200 μM, док су код осталих деривата активности изостале. Симулацијом молекуларног <i>docking-a</i> и динамике дуалног инхибитора разјашњен је начин везивања овог деривата 4-оксотиазолидина за одговарајућа везујућа места дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе.</p>	M21
2	<p>Gajić M, Ilić BS, Bondžić BP, Džambaski Z, Kojić VV, Jakimov DS, Kocić G, Šmelcerović A. 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives as Novel Deoxyribonuclease I Inhibitors. <i>Chemistry & Biodiversity</i> 2021; 18: e2100261</p> <p><i>In vitro</i> способност инхибиције ДНазе I (дезоксирибонуклеаза I) испитана је за 24 деривата 1,2,3,4-тетрахидроизохинолина. Четири од њих су инхибирала ДНазу I са вредностима IC_{50} испод 200 μM. Најпотентнији представник 1-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-ил)пропан-2-он (IC_{50} = 134,35 μM) показао је нешто бољу IC_{50} вредност у поређењу са три друга активна једињења, 2-[2-(4-флуорофенил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-ил]-1-фенилетан-1-она (IC_{50} = 147,51 μM), 2-[2-(4-флуорофенил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-ил]циклохексан-1-она (IC_{50} = 149,07 μM) и 2-[6,7-диметокси-2-(<i>p</i>-толил)-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-ил]циклохексан-1-она (IC_{50} = 148,31 μM). Активни инхибитори ДНазе I нису испољили цитотоксичне ефекте на култури здравих MRC-5 хелија. Симулацијом молекуларног <i>docking-a</i> и динамике уочене су интеракције са Glu39, His134, Asn170, Tyr211, Asp251, His252 које представљају важан фактор за афинитет инхибитора према ДНази I.</p>	M22
3	<p>Gajić M, Knez D, Sosić I, Mravljak J, Meden A, Košak U, Leitzbach L, George S, Hofmann B, Zivkovic A, Steinhilber D, Stark H, Gobec S, Smelcerovic A, Anderluh M. Repurposing of 8-Hydroxyquinoline-Based Butyrylcholinesterase and Cathepsin B Ligands as Potent Nonpeptidic Deoxyribonuclease I Inhibitors. <i>ChemMedChem</i> 2022; 17: e202100694</p> <p>Серија од 31 инхибитора бутирилхолинестеразе (BChE) и катепсина Б (CatB) тестирана је <i>in vitro</i> на инхибицију деоксирибонуклеазе I (ДНазе I). Три најпотентнија аналога 8-хидроксихинолина су до данас уједно и најпотентнији синтетски непептидни инхибитори ДНазе I. Додатно, ови представници су инхибирали ДНазу I и BChE са вредностима IC_{50} испод 35 μM и 50 nM, док су два деривата нитроксолина из испитиване серије инхибирала ДНазу I и CatB са вредностима IC_{50} испод 60 и 20 μM. Студијом је показано да структурни фрагмент 8-хидроксихинолина има кључну улогу за висок инхибиторни потенцијал према ДНази I у испитиваној серији једињења.</p>	M22
4	<p>Gajić M, Ilić BS, Bondžić B, Džambaski Z, Filipović A, Kocić G, Šmelcerović A. Xanthine oxidase inhibitory properties of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. <i>Acta Medicae Medianae</i> 2021; 60: 48-55</p> <p>Ксантин оксидаза (ХО) је металофлавопротеински ензим са улогом ограничавања брзине разградње пуринских нуклеотида. Терапијска инхибиција ХО заснива се на њеној улози у бројним болестима, које су повезане било са хиперпродукцијом мокраћне киселине или хиперпродукцијом реактивних кисеоничних врста. У овом раду извршено је испитивање способности инхибиције ХО 24 деривата 1,2,3,4-тетрахидроизохинолина, од којих је један предсавник показао вредност IC_{50} од 135,72 μM. Молекулско моделовање указује на значај интеракција са Met1038, Gln1040, Thr1077, Gln1194 и Val1259 као важних фактора постојања афинитета инхибитора према ХО ензиму. Предложени модел везивања могао би бити од значаја за развој нових активних инхибитора ХО заснованих на 1,2,3,4-тетрахидроизохинолинском хетероциклусу.</p>	M52

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Увидом у приложену документацију Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације констатовала је да магистар фармације Михајло Гајић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Инхибиција дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе хетероцикличним једињењима *in vitro*“. Из

области докторске дисертације публиковао је један ауторски рад категорије M21, два ауторска и један коауторски рад категорије M22, и један ауторски рад категорије M52.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Детаљном анализом докторске дисертације магистра фармације Михајла Гајића, Комисија је закључила следеће:

1. Докторска дисертација је написана на српском језику у складу са Законом. Изглед докторске дисертације у потпуности одговара Упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Нишу.
2. Насловна страна, упоредна насловна страна, страна са информацијама о ментору и дисертацији на српском и енглеском језику, израђене су у складу са датим упутством.
3. Резиме је написан на српском и енглеском језику и у потпуности одговара садржају докторске дисертације.
4. У уводу дисертације указано је на значај инхибиције дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе, разматрани су потенцијални синергистички ефекти њихове инхибиције и изложен преглед новијих инхибитора ових ензима.
5. Циљеви научног рада су јасно и прецизно дефинисани.
6. Материјали и методе прецизно описују поступке коришћене у истраживању. Детаљно је описана метода испитивања инхибиције дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе *in vitro*, разјашњавања кинетике, механизма инхибиције и односа структура-активност најефикаснијих инхибитора, одређивања афинитета према одабраним хистаминским и допаминским рецепторима.
7. Резултати прате постављене циљеве рада. Приказани су резултати добијени испитивањем утицаја 2-алкилиден и 2,5-диалкилиден-4-оксотиазолидина, 1,2,3,4-тетрахидроизохинолина, 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, нафталена, 8-хидроксихинолина, нитроксилина и сродних структура на активност дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе *in vitro*. Од укупно 77 испитаних хетероцикличних деривата, способност инхибиције дезоксирибонуклеазе I је забележена код 24. Један од деривата 2,5-диалкилиден-4-оксотиазолидина је инхибирао дезоксирибонуклеазу I и ксантин оксидазу са IC_{50} вредностима испод 100 μM , што га чини јединим до сада познатим дуалним инхибитором ових ензима. У серији од 21 испитиваног деривата 8-хидроксихинолина и нитроксилина укупно њих 16 је инхибирало дезоксирибонуклеазу I са IC_{50} вредностима испод 80 μM , тиме показавши 5-15 пута израженију способност инхибиције дезоксирибонуклеазу I у односу на референтни инхибитор кристал виолет. Три најпотентнија инхибитора дезоксирибонуклеазу I обухваћена овом дисертацијом, деривати 8-хидроксихинолина и нитроксилина, уједно су и најпотентнији до сада пронађен инхибитори дезоксирибонуклеазе I у форми малих синтетских органских молекула. Студијом молекуларног докинга и молекуларне динамике размотрене су интеракције одабраних активних хетероцикличних деривата са одговарајућим ензимима, чиме је пружен увид у потенцијалне механизме њихове инхибиторне активности. Резултати испитивања кинетике инхибиције дезоксирибонуклеазе I помоћу *Lineweaver-Burk*-ових дијаграма указали су да три најпотентнија инхибитора дезоксирибонуклеазе I, као и једини дуални инхибитор дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе, остварују некомпетитивни тип инхибиције.
8. Дискусија дисертације прати циљеве и резултате рада. Извршена је јасна и детаљна дискусија добијених резултата, као и њихово поређење са резултатима других аутора.
9. Закључци, написани концизно и јасно, указују на значај резултата добијених *in vitro* испитивањем инхибиције дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе дериватима 2-алкилиден и 2,5-диалкилиден-4-оксотиазолидина, 1,2,3,4-тетрахидроизохинолина, 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, нафталена, 8-хидроксихинолина, нитроксилина и сродних структура.
10. Коришћена литература је адекватно презентована.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Докторанд Михајло Гајић је у пријави докторске тезе имала постављене следеће циљеве:

- испитивање инхибиторног потенцијала доступних синтетисаних хетероцикличних једињења на активност дезоксирибонуклеазе I *in vitro* у поређењу са референтним инхибитором кристал виолетом
- испитивање инхибиторног потенцијала доступних синтетисаних хетероцикличних једињења на активност ксантин оксидазе *in vitro* у поређењу са референтним инхибитором алопуринолом
- одређивање кинетике инхибиције за хетероциклична једињења која се покажу као најефикаснији инхибитори дезоксирибонуклеазе I и/или ксантин оксидазе
- анализа односа структура-активност и селекција најефикаснијих инхибитора дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе.

Анализом текста коначне верзије докторске дисертације, Комисија је потврдила потпуно остваривање свих циљева.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Иновативност и научни значај ове докторске дисертације огледа се у следећем:

- Први пут су урађена испитивања инхибиције дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе одабраним дериватима 2-алкилиден и 2,5-диалкилиден-4-оксотиазолидина, 1,2,3,4-тетрахидроизохинолина, 1-(пирилодин-2-ил)пропан-2-она, нафталена, 8-хидроксихинолина, нитроксолина и сродним структурама.
- Значај истовремене инхибиције дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе разматрани су у контексту потенцијалних синергистичких ефеката на апоптозу као значајног чиниоца у бројним патолошким стањима.
- Најпотентнији инхибитор дезоксирибонуклеазе I из серије 2,5-диалкилиден-4-оксотиазолидина испољио је уједно и инхибиторни потенцијал према ксантин оксидази, те представља једини до сада идентификовани дуални инхибитор ових ензима.
- Међу испитиваним дериватима, представници из групе 8-хидроксихинолина и нитроксолина показали су најизраженију способност инхибиције дезоксирибонуклеазе I испољивши 5-15 пута ниже IC₅₀ вредности у односу на референтни инхибитор кристал виолет.
- Три најпотентнија представника 8-хидроксихинолина и нитроксолина не само да су према свом инхибиторном потенцијалу према дезоксирибонуклеазе I надмашила све друге деривате обухваћене овом дисертацијом, већ су уједно и најпотентнији до сада пронађени инхибитори дезоксирибонуклеазе I у форми малих синтетских органских молекула.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је констатовала да је докторска дисертација резултат самосталног рада докторанда под стручним надзором ментора проф. др Андрије Шмелцеровића.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Комисија закључује следеће:

- Дисертација представља оригинални и самостални рад кандидата.
- Написана је у складу са пропозицијама Закона о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу.
- Садржај дисертације одговара називу и у складу је са претходно датим образложењем теме.
- Резултати су значајни за научну заједницу о чему сведоче публиковани радови.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је једногласно закључила да докторанд Михајло Гајић испуњава све услове и једногласно подноси позитиван извештај за докторску дисертацију под насловом „Инхибиција дезоксирибонуклеазе I и ксантин оксидазе хетероцикличним једињењима *in vitro*“.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовању Комисије НСВ број 8/19-01-003/24-076

Датум именовања Комисије 14.05.2024. године

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др. Наташа Милић, редовни професор	председник	
	Фармацеутска хемија (Ужа научна област)	Медицински факултет у Универзитета у Новом Саду (Установа у којој је запослен)	
2.	др. Андрија Шмелцеровић, редовни професор	ментор, члан	A. Smelcerovic
	Органска и медицинска хемија (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	др. Ивана Дамњановић, ванредни професор	члан	M. Damjanovic
	Фармакокинетика и Клиничка фармација (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	др. Никола Стефановић, ванредни професор	члан	N. Stefanovic
	Фармакокинетика и Клиничка фармација (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	др. Катарина Томовић-Павловић, доцент	члан	K. Tomovic
	Фармацеутска хемија, аналитика лекова и токсикологија (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....