

Наставно-научно веће

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

ПРЕДМЕТ: Извештај комисије за преглед и оцену докторске дисертације кандидата **Љиљане Корачак**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 10. септембра 2026. године, изабрани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације (одлука бр. 192/7) кандидата Љиљане Корачак, мастер хемичара, студента докторских академских студија Универзитета у Београду – Хемијског факултета, пријављене под насловом:

„Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној 29. јуна 2023. године дало сагласност на прихватање теме докторске дисертације (одлука број: 61206-1496/4-23). Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Љиљане Корачак написана је на српском језику, на 174 стране А4 формата (фонт Times New Roman; величина слова 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 49 слика, 14 схема и 6 табела. Дисертација обухвата 7 поглавља и то: Увод (1 страна), Општи део (38 страна), Наши радови (33 стране), Експериментални део (63 стране), Закључак (2 стране), Литература (18 страна, 256 литературних навода), Прилог (19 страна, 18 слика и 3 табеле). Поред наведеног, дисертација обухвата и Захвалницу, Сажетак на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (2 стране), Листу скраћеница (4 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених радова и саопштења проистеклих из дисертације (2 стране), као и пратеће изјаве: Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране). Уз докторску дисертацију достављен је и CD који садржи копије НМР спектра.

У **УВОДУ** су дефинисани предмет и циљ истраживања докторске дисертације и дат је опис садржине осталих поглавља који чине ову дисертацију.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** дат је преглед литературе која се односи на основна обележја рака, основне информације о неситноћелијском карциному плућа и глиобласту, узроцима настанка, као и савременим приступима у терапији. Посебна пажња посвећена је феномену вишеструке резистенције на лекове и улози П-гликопротеина у развоју резистентног фенотипа. Приказани су концепти молекулске хибридизације и дериватизације природних производа, уз преглед литературе о артемизинину, његовим дериватима и њиховој антитуморској активности. У наставку општег дела, поред значаја деривата артемизинина као потенцијалних антитуморских агенаса, описана је и улога хетероцикличних једињења у медицинској хемији, са посебним освртом на антитуморску активност деривата пиримидина, пиперазина и 1,2,3-триазола.

У поглављу **НАШИ РАДОВИ** представљени су резултати постигнути током израде докторске дисертације. Приказана је синтеза нових деривата пиримидина, дериватизација артезуната као и резултати испитивања њихове антитуморске активности на сензитивним и резистентним ћелијским линијама неситноћелијског карцинома плућа и глиобластома.

У првом делу описана је синтеза хибридних једињења артезуната, семисинтетичког деривата артемизинина, са пиримидинским дериватима. Описани су основни синтетски приступи за добијање пиримидинских деривата са освртом на региоселективну функционализацију полихалогенованих пиримидина реакцијом Сузуки-Мијаура укрштеног купловања. Приказани су синтетски поступци за добијање хибридних молекула који су настали повезивањем два биолошки активна структурна мотива, артезуната и пиримидинских деривата са пиперазином, односно етилендиамином. Такође, описани су резултати биолошких испитивања на сензитивним и резистентним ћелијским линијама неситноћелијског карцинома плућа и ћелијама хуманих фибробласта ембрионалног порекла. Приказани су резултати инхибиције ћелијског раста у присуству испитиваних једињења, одређивање IC_{50} вредности деривата артезуната (концентрација једињења која доводи до 50% инхибиције испитиване биолошке функције у поређењу са контролним узорком) као и испитивање утицаја на активност П-гликопротеина. На основу добијених резултата биолошких испитивања, приказана је анализа утицаја структуре синтетисаних једињења на биолошку активност. На крају овог дела, приказани су резултати молекулског доковања одабраних хибридних једињења у циљу испитивања њихове интеракције са П-гликопротеином и поређења са експерименталним резултатима.

У другом делу приказана је синтеза деривата артесуната који у својој структури садрже три привилегована структурна мотива, пиримидин, пиперазин и 1,2,3-триазол, као и серија деривата артесуната који садрже само пиримидин и 1,2,3-триазол. Описан је значај „клик“ реакције, као и синтетске методологије за добијање деривата пиримидина и крајњих хибридних молекула. Приказани су резултати биолошких испитивања дејства синтетисаних једињења на ћелије неситноћелијског карцинома плућа, као и резултати инхибиције активности П-гликопротеина у присуству хибридних молекула. Дат је приказ анализе утицаја структуре синтетисаних једињења на биолошку активност. Такође, показана је и улога П-гликопротеина у постизању колатералне сензитивности комбиновањем два синтетисана једињења са дексверапамилом и тариквидаром који различитим механизмима инхибирају активност П-гликопротеина. Приказани су и резултати молекулског доковања једног хибридног молекула са П-гликопротеином.

У трећем делу приказани су резултати прелиминарног испитивања антитуморске активности хибридних молекула, деривата артесуната који садрже пиримидин и 1,2,3-триазол, на ћелијским линијама хуманог глиобластома, сензитивној и резистентној.

У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ дате су детаљне синтетске процедуре за добијање једињења. Приказани су подаци о карактеризацији свих синтетисаних једињења који обухватају температуре топљења, спектроскопске податке из ИЦ и спектра нуклеарно-магнетне резонанце протона и угљеника. Једињења која су први пут синтетисана окарактерисана су и масеном спектрометријом високе резолуције. Одређена је вредност специфичне ротације оптички активних једињења, док је чистоћа једињења која су била предмет биолошких испитивања утврђена методама течне хроматографије високе резолуције. Приказани су и описи експерименталних процедура спроведених биолошких тестова.

ЗАКЉУЧАК докторске дисертације садржи преглед најважнијих резултата и доприноса остварених током израде ове докторске дисертације.

Део **ЛИТЕРАТУРА** садржи релевантне литературне наводе (256) из области истраживања наведене на основу редоследа појављивања у тексту.

ПРИЛОГ садржи тоталну асигнацију једног крајњег хибридног једињења артесуната коришћењем једнодимензионалних (^1H и ^{13}C) и дводимензионалних (HSQC, HMBC, COSY и NOESY) спектра нуклеарно-магнетне резонанце. Додатно, у прилогу се налазе и детаљнији резултати биолошких испитивања.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

У оквиру ове докторске дисертације развијена је ефикасна синтеза нових хибридних деривата артесуната и пиримидина који су испитивани у погледу антитуморске активности, селективности и потенцијала за превазилажење резистенције у односу на полазна једињења, артесунат и пиримидин. У оквиру биолошког дела истраживања које је спроведено у Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, испитан је ефекат различитих концентрација новосинтетисаних једињења на вијабилност неситноћелијског карцинома плућа и глиобластома (сензитивне ћелијске линије са ознакама NCI-H460 и U87 и вишеструко резистентне ћелијске линије са ознакама NCI-H460/R и U87-TxR) и нормалних плућних фибробласта (ћелијска линија са ознаком MRC-5) како би се утврдила селективност ка туморским ћелијама.

У првом делу, полазећи од различито супституисаних 2,4-дихлорпиримидина и одговарајућих арилборонских киселина, синтеза нових деривата пиримидина остварена је применом реакције Сузуки-Мијаура укрштеног купловања катализованог комплексним једињењима паладијума. У циљу даље дериватизације пиримидинског језгра, реакцијом нуклеофилне ароматичне супституције, различити амини, односно пиперазин и етилендиамин, уведени су у положај 2 пиримидинског језгра. У последњем кораку, реакцијом формирања амидне везе између артесуната и пиримидинских деривата који садрже етилендиамински, односно пиперазински фрагмент, омогућена је синтеза крајњих хибридних молекула који у својој структури обједињују три привилеговане фармакофоре. Применом одговарајућих инструменталних метода одређене су структуре свих синтетисаних деривата.

Синтетисаним једињењима је испитана антитуморска активност на ћелијама неситноћелијског карцинома плућа. Хибридна једињења артесуната и пиримидина са пиперазинским линкером испољила су већу селективност према туморским ћелијама неситноћелијског карцинома плућа у поређењу са одговарајућим хибридама код којих су артесунат и пиримидин повезани етилендиаминским линкером, као и у поређењу са артесунатом, што указује на значајан допринос пиперазинског структурног мотива у побољшању антитуморске активности. На основу „FAR“ вредности (однос флуоресцентне активности – израчунава се као однос средњег интензитета флуоресценције родамина 123 код резистентних ћелија третираних испитиваним једињењима и средњег интензитета флуоресценције родамина 123 код резистентних нетретираних ћелија, где је родамин 123 флуоресцентни супстрат за П-гликопротеин) показано је и да готово сва хибридна једињења са пиперазинским линкером показују израженију модулацију активности П-гликопротеина у

поређењу са одговарајућим хибридами са етилендиаминским линкером. Приказани су и резултати молекулског доковања одабраних хибридних једињења у циљу испитивања њихове интеракције са П-гликопротеином и поређења са експерименталним резултатима.

У другом делу ове докторске дисертације синтетисани су деривати артесуната који у својој структури садрже пиримидин, пиперазин и 1,2,3-триазол и испитана је њихова антитуморска активност на ћелијама 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. Кључна реакција у овом делу истраживања била је бакар(І)-катализована азид-алкин циклоадиција која је примењена за увођење 1,2,3-триазолског структурног фрагмента. Такође, синтетисани су и деривати пиримидина који не садрже пиперазински прстен у својој структури већ само пиримидин и 1,2,3-триазол. Имајући у виду значај концепта молекулске хибридизације природних производа, синтеза жељених артесунатских деривата, остварена је ковалентним повезивањем артесуната и пиримидинских деривата при чему су добијена једињења која садрже естарску, као и амидну везу.

Сва хибридна једињења показала су већу цитотоксичност према резистентним NCI-H460/R ћелијама, у односу на сензитивне NCI-H460, указујући на феномен колатералне сензитивности. За два једињења, која су се посебно издвојила, односно која су показала значајно већу цитотоксичност према резистентној ћелијској линији NCI-H460/R, у односу на сензитивну NCI-H460, испитана је улога П-гликопротеина у постизању наведене колатералне сензитивности комбиновањем једињења са дексверапамилом и тариквидаром који различитим механизмима инхибирају активност П-гликопротеина.

У последњем делу, испитана је антитуморска активност на ћелијама глиобластома (модел сензитивне ћелијске линије U87 и модел резистентне ћелијске линије U87-TxR) деривата пиримидина као и хибридних једињења артесуната који у својој структури садрже 1,2,3-триазол. Хибридна једињења артесуната су испољила потентнију антитуморску активност и на сензитивној и на резистентној ћелијској линији глиобластома, када се пореде са одговарајућим пиримидинским дериватима, али није уочен феномен колатералне сензитивности као у случају ћелија неситноћелијског карцинома плућа.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Рак представља један од водећих јавноздравствених проблема савременог друштва, при чему је рак плућа, као један од најчешће дијагностикованих тумора, водећи узрок смртности повезане са раком широм света.[1] Неситноћелијски карцином плућа представља његов

најзаступљенији облик, а успешност лечења је ограничена касним постављањем дијагнозе, израженом хетерогеношћу тумора и развојем резистенције на терапију.[2] Развој резистенције на примењену терапију представља један од кључних изазова у лечењу неситноћелијског карцинома плућа, при чему сложени механизми резистенције значајно ограничавају ефикасност постојећих терапијских приступа и указују на потребу за развојем нових стратегија за превазилажење резистенције.[3]

Један од најзначајнијих механизма настанка вишеструке резистенције на лекове је повећана експресија П-гликопротеина који активним ефлуksom антитуморских лекова смањује њихову интрацелуларну акумулацију и терапијску ефикасност.[4] Ограничена ефикасност и токсичност до сада испитиваних инхибитора П-гликопротеина указује на потребу за развојем нових једињења способних да превазиђу овај облик резистенције.[5]

Природа представља изузетно значајан извор биолошки активних супстанци и њихових прекурсора, при чему је готово 50% антитуморских лекова, који су нашли клиничку примену у периоду између 1940. и 2014. године, засновано на природним производима или инспирисано њима, укључујући и полусинтетске структуре.[6] Један од савремених приступа у развоју нових лекова је хибридизација природних производа. Овом методом се два или више фрагмената природних производа повезује ковалентним везама што омогућава настајање нових хибридних молекула унапређене биолошке активности који показују способност да превазиђу механизме резистенције на лекове.[7] Природни производ артемизинин, као и његови деривати, испољавају цитотоксичну активност према различитим типовима ћелија рака, укључујући и резистентне ћелијске линије.[8] Артесунат, семисинтетички дериват артемизинина, поред израженог антитуморског потенцијала поседује и структурне карактеристике које омогућавају његову дериватизацију и повезивање са другим биолошки активним молекулима. Ове карактеристике чине га погодном полазном структуром за развој хибридних једињења, што је примењено у оквиру ове докторске дисертације кроз његово повезивање са различито супституисаним дериватима пиримидина и испитивање антитуморске активности добијених хибрида, са посебним освртом на њихов потенцијал за превазилажење вишеструке резистенције. За дизајн хибрида артесуната, одабрани су пиримидински, пиперазински и 1,2,3-триазолски структурни мотиви, који због широке заступљености у биолошки активним једињењима и значаја у развоју антитуморских агенаса представљају важне фармакофорне елементе у медицинској хемији.

Значај природних производа и њихових структурно модификованих деривата у превазилажењу вишеструке резистенције код неситноћелијског карцинома плућа потврђен је у ранијим истраживањима на ћелијским линијама NCI-H460 и NCI-H460/R у којима је показана

антитуморска активност на сензитивним и резистентним ћелијама, као и способност модулације активности П-гликопротеина.[9] У том контексту, значајан резултат ове докторске дисертације представља уочени феномен колатералне сензитивности имајући у виду да су сва синтетисана хибридна једињења артесуната која у структури садрже 1,2,3-триазол показала већу цитотоксичност према резистентним NCI-H460/R, у односу на сензитивне NCI-H460 ћелије, што указује на њихов потенцијал у превазилажењу вишеструке резистенције.

Глиобластом представља најчешћи и најагресивнији примарни тумор централног нервног система, који се одликује израженом инвазивношћу, хетерогеношћу и лошом прогнозом упркос бројним напорима усмереним ка успостављању оптималних терапијских протокола.[10] У оквиру ове докторске дисертације испитана је антитуморска активност пиримидинских деривата и синтетисаних хибридних једињења артесуната који садрже 1,2,3-триазолски структурни мотив на ћелијским линијама глиобластома, сензитивној и резистентној. Показано је да су поједини хибридни деривати испољили израженију активност у односу на артемизинин, артесунат као и одговарајуће пиримидинске деривате, укључујући и повећану активност према резистентној U87-TxR ћелијској линији.

Значај молекулске хибридизације и синергијског ефекта фармакофора потврђен је чињеницом да су сва синтетисана хибридна једињења показала већу антитуморску активност у односу на одговарајуће прекурсорске деривате пиримидина, указујући на значај овог концепта за синтезу једињења са побољшаном биолошком активношћу. Посебно значајан допринос ове докторске дисертације представља потврда да структурне модификације уведене молекулском хибридизацијом могу довести до инхибиције активности П-гликопротеина и превазилажења вишеструке резистенције чиме се повећава осетљивост резистентних туморских ћелија и наглашава значај овог приступа у развоју нових антитуморских агенаса усмерених ка превазилажењу резистенције на лекове.

На основу остварених резултата приказаних у овој докторској дисертацији може се закључити да спроведено истраживање прати савремене правце у медицинској хемији усмерене ка развоју нових биолошки активних једињења заснованих на дериватизацији природног производа. Развијеним синтетским поступцима добијена је серија структурно разноврсних хибридних деривата, чија је биолошка евалуација омогућила успостављање односа између структуре и активности и идентификацију структурних карактеристика значајних за даљу оптимизацију антитуморске активности.

Литература:

- [1] Kratzer, T. B.; Bandi, P.; Freedman, N. D.; Smith, R. A.; Travis, W. D.; Jemal, A.; Siegel, R. L. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer* **2024**, *130* (8), 1330–1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>
- [2] Gridelli, C.; Rossi, A.; Carbone, D. P.; Guarize, J.; Karachaliou, N.; Mok, T.; Petrella, F.; Spaggiari, L.; Rosell, R. Non-small-cell lung cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15009. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.9>
- [3] Xiang, Y.; Liu, X.; Wang, Y.; Zheng, D.; Meng, Q.; Jiang, L.; Yang, S.; Zhang, S.; Zhang, X.; Liu, Y.; Wang, B. Mechanisms of resistance to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: promising strategies to overcoming challenges. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1366260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1366260>
- [4] Waghray, D.; Zhan, Q. Inhibit or evade multidrug resistance P-glycoprotein in cancer treatment. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (12), 5108–5121. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01457>
- [5] Zhang, H.; Xu, H.; Ashby, C. R., Jr.; Assaraf, Y. G.; Chen, Z.-S.; Liu, H.-M. Chemical molecular based approach to overcome multidrug resistance in cancer by targeting P-glycoprotein (P-gp). *Med. Res. Rev.* **2021**, *41* (1), 525–555. <https://doi.org/10.1002/med.21739>
- [6] Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661 <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- [7] Fröhlich, T.; Ndreshkjana, B.; Muenzner, J. K.; Reiter, C.; Hofmeister, E.; Mederer, S.; Fatfat, M.; El-Baba, C.; Gali-Muhtasib, H.; Schneider-Stock, R.; Tsogoeva, S. B. Synthesis of novel hybrids of thymoquinone and artemisinin with high activity and selectivity against colon cancer. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 226–234. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600594>
- [8] Crespo-Ortiz, M. P.; Wei, M. Q. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J. Biomed. Biotechnol.* **2012**, *2012*, 247597. <https://doi.org/10.1155/2012/247597>
- [9] Garcia, C.; Isca, V. M. S.; Pereira, F.; Monteiro, C. M.; Ntungwe, E.; Sousa, F.; Dinic, J.; Holmstedt, S.; Roberto, A.; Díaz-Lanza, A.; Reis, C. P.; Pesic, M.; Candeias, N. R.; Ferreira, R. J.; Duarte, N.; Afonso, C. A. M.; Rijo, P. Royleanone derivatives from *Plectranthus* spp. as a novel class of P-glycoprotein inhibitors. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 557789. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.557789>
- [10] Shergalis, A.; Bankhead, A., III; Luesakul, U.; Muangsinsin, N.; Neamati, N. Current challenges and opportunities in treating glioblastomas. *Pharmacol. Rev.* **2018**, *70* (3), 412–445. [https://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997\(24\)01261-4/fulltext](https://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997(24)01261-4/fulltext)

Г. Објављени и саопштени радови који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су два рада у међународним научним часописима са SCI листе (један рад категорије M21a и један рад категорије M22).

Рад објављен у водећем међународном часопису категорије M21a:

1. **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Selaković, M. Pajović, M. Novakovic, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, M. Zlatović, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novel pyrimidine-artesunate hybrids overcome multidrug-resistance in non-small cell lung carcinoma through collateral sensitivity, *Bioorg. Chem.*, **2026**, 168, 109307. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109307>

Рад објављен у међународном часопису M22:

1. **Lj. Koračak**, E. Lupšić, N. Terzić-Jovanović, M. Jovanović, M. Novakovic, P. Nedialkov, A. Trendafilova, M. V. Zlatovic, M. Pesic, I. Opsenica, Novel artesunate – pyrimidine-based hybrids with anticancer potential against multidrug-resistant cancer cells, *New J. Chem.*, **2023**, 47, 6844-6855. <https://doi.org/10.1039/D3NJ00427A>

M34 – Саопштења са међународног скупа штампана у изводу

1. I. Opsenica, **Lj. Koračak**, E. Lupšić, M. Jovanović, M. Novakovic, M. Pešić, "Synthesis of novel artemisinin derivatives with potent anticancer activities against multidrug-resistant cancer cells", 22nd European Symposium on Organic Chemistry, Ghent, Belgium, July 9th–13th, 2023, Book of Abstracts, P099, page 213.

2. A. M. Nikolić, **Lj. Koračak**, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, M. Pešić, I. M. Opsenica, "The use of pyrimidines in medicinal chemistry: Derivatives with artesunic acid", 20th Blue Danube Symposium on Heterocycles in Chemistry, Prague, Czech Republic, August 25th–28th, 2024, Book of Abstracts P_31, page 101; ISBN 978-80-907779-3-4.

3. **Lj. Koračak**, M. Selaković, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, Ž. Selaković, M. Novakovic, M. Pešić, I. M. Opsenica, "Synthesis of artesunate-pyrimidine hybrids and evaluation of their activity against multidrug-resistant cancer cells", XXVIII EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Rome, Italy, September 1st–5th, 2024, Book of Abstracts P336, page 345.

4. M. Pajović, A. Podolski-Renić, E. Lupšić, **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Selaković, M. Novakovic, I. M. Opsenica, M. Pešić, "Two novel pyrimidine-artesunate hybrids overcome multidrug-resistance in non-small cell lung carcinoma through collateral sensitivity", The 1st Regional SDIR-HDIR-MOKAD Congress, Belgrade, Serbia, October 8th – 10th, 2025, Book of Abstracts, P78, page 151.

5. Ž. Selaković, **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Selaković, E. Lupšić, M. Pajović, A. Podolski-Renić, M. Novakovic, M. Pešić, I. Opsenica, "New pyrimidine–artesanate hybrid compounds for countering multidrug resistance in non-small cell lung cancer through mechanisms of collateral sensitivity", XXIX EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Basel, Switzerland, September 6th –10th, 2026, Book of Abstracts P069, pg. 191.

M64 – Саопштења са скупа од националног значаја штампана у изводу

1. **Lj. K. Koračak**, E. Lupšić, M. Jovanović, M. Novakovic, M. Pešić, I. M. Opsenica, "Sinteza novih derivata artemizina sa antitumorskom aktivnošću na rezistentne ćelije raka", 59. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 1 – 2. jun **2023**, izvodi radova MH-3, str. 70; ISBN 978-86-7132-081-8.

2. **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Selaković, M. Pajović, M. Novaković, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, M. Pešić, I. M. Opsenica, "Sinteza novih derivata artesunate i njihova in vitro aktivnost prema ćelijama nesitnoćelijskog karcinoma pluća", 61. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 4 – 5. jun 2026, izvodi radova P-MH-6, str. 86; ISBN 978-86-7132-091-7.

3. M. Selaković, **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Pajović, M. Novaković, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, M. Zlatović, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novi hibridi artesunate suzbijaju rezistenciju posredovanu P-glikoproteinom u ćelijskoj liniji nesitnoćelijskog karcinoma pluća, 61. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 4 – 5. jun 2026, izvodi radova P-MH-10, str. 90; ISBN 978-86-7132-091-7.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације под називом „Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције“, кандидата Љиљане К. Корачак, мастер хемичара, констатујемо да утврђено подударање текста износи 26%.

Детаљном анализом извештаја установили смо да је највеће преклапање са радом кандидата:

1. **Lj. Koračak**, V. Ajdačić, M. Selaković, M. Pajović, M. Novakovic, E. Lupšić, A. Podolski-Renić, M. Zlatović, M. Pešić, I. M. Opsenica, Novel pyrimidine-artesanate hybrids overcome multidrug-resistance in non-small cell lung carcinoma through collateral sensitivity, *Bioorg. Chem.*, **2026**, 168, 109307. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109307>

Преклапање 20%.

У наведеном раду публиковани су резултати који су саставни део докторске дисертације кандидата и који представља један од два рада на основу којег се кандидат квалификује за одбрану докторске дисертације. Имајући у виду ове чињенице може се закључити да докторска дисертација представља оригинално дело кандидата. Преклапања са горе наведеним радом се односе на: преклапање са стандардном терминологијом из дате области на енглеском језику у апстракт, називе ћелијских линија коришћених у истраживању, добијене вредности приликом биолошких тестирања, реагенсе, ћелије и ћелијске културе коришћене у биолошким испитивањима, као и стереохемијске дескрипторе у називу синтетисаних једињења у оквиру ове докторске дисертације. Важно је напоменути да се највећи део утврђеног преклапања односи на податке добијене током карактеризације једињења који су наведени у експерименталном делу, а који произилазе из ове докторске дисертације. На основу свега наведеног, Комисија сматра да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције”, кандидат Љиљана К. Корачак, мастер хемичар, успешно одговорила на задате циљеве у оквиру којих је развила поступке за синтезу нових хибридних једињења заснованих на артезунату, деривату природног производа артемизинина, и различито супституисаним дериватима пиримидина. Добијена једињења била су предмет биолошких испитивања којима је утврђена њихова антитуморска активност и селективност према туморским ћелијама, као и способност појединих деривата да превазиђу резистентан фенотип неситноћелијског карцинома плућа. Посебан допринос дисертације представља утврђивање способности најпотентнијих хибрида за селективно елиминисање резистентних ћелија неситноћелијског карцинома плућа која је повезана са индукцијом реактивних кисеоничних и азотних врста и зависна од функционалног стања П-гликопротеина. На тај начин је потврђен значај молекулске хибридизације као приступа у развоју нових антитуморских агенаса усмерених ка превазилажењу П-гликопротеином посредоване вишеструке резистенције на лекове.

На основу свега наведеног, Комисија је закључила да се ова докторска дисертација уклапа у савремене токове истраживања из области органске и медицинске хемије, те сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да прихвати поднету докторску дисертацију Љиљане К. Корачак, под насловом „Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције”, и одобри њену јавну одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 07. 10. 2026. године

Комисија:

Др Марио В. Златовић, редовни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Академик Слободан М. Милосављевић, професор емеритус
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Живота Селаковић, доцент
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Академик Богдан А. Шолаја, професор
Универзитета у Београду – Хемијског факултета, у пензији

Др Милица Пешић, научни саветник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” –
Институт од националног значаја за Републику Србију,
Универзитет у Београду