

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG

sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr pharm Sehija Dizdarević**

2. Tema istraživanja: **«Računarsko dizajniranje, sinteza i ispitivanje *in vitro* antitumorske aktivnosti novih inhibitora humanih histon deacetilaza»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Miroslav Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
- **Prof. dr Zorica Vujić**, redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor
- **Doc. dr Nemanja Turković**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović





UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primijeno:	Org. jed.	Broj	Vrijednost
07.06.2024	meo	845	

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr pharm. Sehija Dizdarević
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	14/22
Ime i prezime roditelja	Šefćet i Resmija Dizdarević
Datum i mjesto rođenja	16.03.1995. godine, Bijelo Polje, Crna Gora
Adresa prebivališta	Ul. Kneza Miroslava br. 66, Bijelo Polje, Crna Gora
Telefon	069/418/834
E-mail	sehijabp@hotmail.com; sehija@ucg.ac.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Doktorske studije (Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, studijski program Farmacija): 2022 – i dalje Osnovne studije farmacije (Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, studijski program Farmacija – stekla zvanje doktor farmacije (dr pharm.)): 2014 – 2019, srednja ocjena „A“ (9.93) Srednje obrazovanje (Gimnazija „Miloje Dobrašinić“, Bijelo Polje): 2010 – 2014, odličan uspjeh (5.00) – Diploma „Luča A“
Radno iskustvo	Saradnik u nastavi (Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, studijski program Farmacija – predmeti: Farmaceutska hemija I, II i III): 2019 – i dalje Stručni saradnik u Odjeljenju za izdavanje dozvole za lijek (Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore): 2022 – i dalje Saradnik za regulativu i farmakovigilancu (CRO „Clinres farmacija“ d.o.o.): 2021 – 2022 Farmaceut (PZU „Meditas“): 2020 – 2020
Popis radova	1. Koautor poglavlja: <i>Biobemijska organizacija ćelije; Metabolizam ugljenih hidrata</i> u knjizi: Snežana Pantović: Osnovi biohemije za studente Visoke medicinske škole, izdavač: Univerzitet Crne Gore, Podgorica, 2020. 2. Vojinovic T, Jaukovic M, Potpara Z, Dizdarevic S, Zejnilovic R. The Determination of heavy metals in wine products in Montenegro in order to protect consumer health. Progress in Nutrition. 2020; 22(3). doi:https://doi.org/10.23751/pn.v22i3.9644. 3. Dizdarević S, Husović A, Nikezić A, Vojinović T, Potpara Z. CAR T-cell therapy as a new approach for tumor therapy, The Third

	Congress of Pharmacists of Montenegro, May 2019, Budva Montenegro. 4. Martinović S, Đurović M, Dizdarević S, Roganović M, Pantović S. Knowledge and attitudes of the montenegrin population about transplantation, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, April 2019, Zagreb, Croatia. 5. Roganovic M, Pantovic S, Dizdarevic S. Role of the oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. <i>Neurol Sci Neurophysiol.</i> 2019; 36(1): 1-8. 6. Dizdarevic S, Wagner KA, Hussain A, Alici E. Natural killer cell-derived exosomes as a new approach for tumor therapy. <i>Amgen Scholars Program Abstracts</i>, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2017, p.8. 7. Dizdarevic S, Wagner KA, Hussain A, Alici E. Natural killer cell-derived exosomes as a new approach for tumor therapy. <i>Amgen Scholars European Symposium</i>, September 2017, Cambridge University, United Kingdom. 8. Popović N, Radulović A, Cmiljanić O, Dizdarević S. Impact of web-based learning management systems on education at the Faculty of Medicine in Podgorica, Montenegro. <i>Zbornik radova-Informacione tehnologije</i>, 2017;70-74.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Računarsko dizajniranje, sinteza i ispitivanje <i>in vitro</i> antitumorske aktivnosti novih inhibitora humanih histon deacetilaza
Na engleskom jeziku	Computer-aided design, synthesis and <i>in vitro</i> testing of antitumor activity of new inhibitors of human histone deacetylases
Obrazloženje teme	
Tumori predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti širom svijeta¹. Iz tog razloga postoji stalna potreba za razvojem novih lijekova za liječenje malignih oboljenja. Mehanizam dejstva velikog broja trenutno dostupnih citotoksičnih lijekova jeste oštećenje DNK². Međutim, ovaj način liječenja prati visoka incidenca pojave neželjenih dejstava, s obzirom na to da pored ćelija tumora, nastaju oštećenja i zdravih ćelija³. Kako bi se pomenuti neželjeni efekti izbjegli, naučna istraživanja su fokusirana na razvoj lijekova koji djeluju na ključne tačke u životnom ciklusu ćelije, kao što je proces post-translacione modifikacije (PTM) proteina. Modulacija nivoa acetilacije lizina histonskih i nehistonskih proteina malim molekulima, inhibitorima histon deacetilaza (HDACi), predstavlja jednu od savremenih terapijskih strategija u liječenju tumora⁴. Trenutno je regulatorno odobrenje za liječenje tumora izdato za samo pet HDACi, a veliki broj se nalazi u različitim fazama kliničkih ispitivanja⁵. U studiji sprovedenoj od strane Ružić i sar., identifikovana su dva selektivna HDAC6 inhibitora kao i dva neselektivna HDAC inhibitora⁶, sa nanomolarnom inhibitornom aktivnošću. Cilj istraživanja je dizajn, sinteza i <i>in vitro</i> ispitivanje druge generacije neselektivnih HDACi, koji predstavljaju strukturne analoge potentnih HDACi razvijenih u prethodnom istraživanju⁶. (do 1000 karaktera)	
Pregled istraživanja	
Histon deacetilaze (HDAC) i inhibitori histon deacetilaze (HDACi)	

Posttranslacione modifikacije (PTM) histona mogu da izazovu značajne promjene u genskoj ekspresiji i strukturi hromatina. Funkcija histona je modulirana brojnim posttranslacionim modifikacijama, uključujući reverzibilnu acetilaciju ϵ -amino grupe lizina na histonima. Acetilacija histona i nehistonskih proteina je strogo kontrolisan i uravnotežen proces zahvaljujući enzimima koji imaju suprotne funkcije: histon acetiltransferaze (HAT), koji katalizuju transfer acetil grupe sa acetil koenzima A na ϵ -amino grupu lizina, i histon deacetilaza (HDAC), koje hidrolizuju acetilovane lizinske rezidue. Histon deacetilaze (HDAC) su jedni od ključnih regulatora ekspresije gena, i igraju važnu ulogu u epigenetskim modifikacijama.

Promjena u ekspresiji HDAC enzima je povezana sa brojnim bolestima, posebno tumorima i neurodegenerativnim poremećajima^{7,8}. Aberantna ekspresija HDAC enzima narušava ravnotežu između procesa acetilacije i deacetilacije histona koja je ključna za održavanje normalnih ćelijskih funkcija, što dovodi do izmijenjenih obrazaca ekspresije gena uključenih u kontrolu ćelijskog ciklusa, apoptoze, diferencijacije i DNK reparacije (npr. tumor supresorskih gena, onkogeni, gena zaduženih za reparaciju DNK) i doprinosi patogenezi različitih bolesti kao što su tumori, neurološke bolesti i inflamatorna stanja^{7,9}.

Kada su HDAC enzimi povećano eksprimirani, kao što je slučaj u tumorskim ćelijama, dolazi do povećanog stepena hidrolize acetil grupe sa lizina. Kao posljedica hiperdeacetilacije, lizini u histonima postaju pozitivno naelektrisani. Sa druge strane, zbog prisustva velikog broja fosfatnih grupa, DNK je negativno naelektrisan, pa uslijed formiranja jonskih veza, dolazi do modifikacije kompaktnosti („gušćeg pakovanja”) hromatina i nemogućnosti očitavanja koda odnosno ekspresije tumor supresorskih gena^{9,10}.

Postoji 18 humanih HDAC svrstanih u četiri klase. HDAC enzimi klase I (HDAC1-3, HDAC8) su pretežno lokalizovani u jedru i uključeni su u regulaciju progresije i diferencijacije ćelijskog ciklusa. HDAC enzimi klase IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7 i HDAC9) i klase IIb (HDAC6 i HDAC10) migriraju između jedra i citoplazme, utičući na razvoj ćelija i odgovor na stres. HDAC klase III, takođe poznati kao sirtuini (SIRT1-7), zahtijevaju NAD⁺ za aktivnost, imaju ulogu u ćelijskom energetskom metabolizmu. Klasa IV se sastoji od samo jednog enzima, HDAC11, sa manje definisanom ulogom. Za razliku od enzima klase III, koji za svoju aktivnost zahtijeva prisustvo NAD⁺, preostale tri klase pripadaju porodici cink-zavisnih metaloproteaza, jer je za njihovu katalitičku aktivnost neophodno prisustvo jona cinka (Zn²⁺)^{5,9,11}.

Inhibitori HDAC (HDACi) su razvijeni kako bi se spriječile posljedice patološke ekspresije HDAC enzima. Ovi mali molekuli dovode do promjena u genskoj ekspresiji kroz hiperacetilaciju histona, i na taj način utiču na rast i diferencijaciju ćelija i indukuju apoptozu u neoplazmama^{9,11,12}.

Razmatrajući strukturu HDAC inhibitora, može se uočiti karakteristična farmakofora koju čine:

1. cink vezujuća grupa (*eng. ZBG – zinc binding group*), najčešće je to hidroksamska kiselina;
2. heterociklus ili karbociklus koji intereaguje sa spoljašnjim obodom katalitičkog džepa enzima histon deacetilaza (*eng. CAP group – capping group*) i
3. aromatični ili alifatični linker koji povezuje CAP grupu i ZBG^{13,14,15}.

HDACi se na osnovu hemijske strukture mogu podijeliti u derivate hidroksamske kiseline (vorinostat, belinostat, panobinostat), derivate benzamida (tucidinostat) i derivate disulfida – ciklične peptide (romidepsin)^{13,16}.

Mehanizmi koji leže u osnovi terapijskih efekata HDACi su višestruki. Inhibirajući HDAC aktivnost, ova jedinjenja indukuju hiperacetilaciju histona i nehistonskih proteina, mijenjajući strukturu hromatina. Ova epigenetska modifikacija dovodi do promjena u ekspresiji gena, utičući na ćelijske procese poput zaustavljanja ćelijskog ciklusa, diferencijaciju, citotoksičnost i apoptozu^{9,17,18}.

Klinička primjena HDACi je veoma značajna, posebno u liječenju hematoloških tumora. Trenutno je odobreno pet neselektivnih HDACi. Vorinostat (ZolinzaTM) je odobren od strane FDA za liječenje kutanog T-ćelijskog limfoma (CTCL), Belinostat (BeleodaqTM) za liječenje perifernog T-ćelijskog limfoma (PTCL), dok su odobrene indikacije za lijek Romidepsin (IstodaxTM) CTCL i PTCL. Panobinostat (FarydakTM) je odobren od strane FDA i EMA za liječenje multiplog mijeloma (MM). Tucidinostat (chidamide) (EpidazaTM) je odobren od strane Kineske Agencije za hranu i lijekove (CFDA) za liječenje PTCL i upotrebu u liječenju postmenopauzalnog uznapredovalog karcinoma dojke u kombinaciji sa exemestanom, steroidnim inhibitorom aromataze. Trenutne studije istražuju potencijal HDACi u različitim tipovima tumora i u kombinovanoj terapiji kako bi se poboljšala efikasnost liječenja^{5,13,16}. Nekoliko HDAC inhibitora (selektivnih i neselektivnih) se trenutno nalazi u različitim fazama kliničkih ispitivanja za liječenje tumora dojke¹⁹. Međutim, na tržištu još uvijek ne postoji HDAC inhibitor koji ostvaruje antitumorski efekat na ćelijama tumora dojke. Iz tog razloga, postoji opravdana potreba za razvojem novih HDAC inhibitora za solidne tumore (tumor dojke). Istraživanje HDAC enzima i inhibitora je obećavajuća oblast ne samo u onkologiji već i u liječenju drugih bolesti kao što su neurodegenerativne bolesti²⁰.

Molekulski doking (molekulsko usidranje)

Molekulski doking je esencijalan dio računarskih alatki za dizajniranje lijekova²¹. Upotreba ove metode je počela 90-tih godina XX vijeka, u cilju predviđanja načina vezivanja aktivnih jedinjenja pretraživanjem velikog broja hemijskih struktura iz virtuelnih baza jedinjenja. Metoda je razvijena sa ciljem smanjenja troškova i ubrzanja procesa razvoja i dizajna lijekova zasnovanog na strukturi ciljnog mjesta djelovanja jedinjenja (*eng. Structure Based Drug Design – SBDD*)^{22,23}. Molekulski doking igra važnu ulogu u razvoju novih lijekova, otkrivanju interakcija proteina i liganda, kao i u strukturnoj biologiji. Ova računarska metoda predviđa pozu (trodimenzionalnu strukturu kompleksa ligand-ciljno mjesto djelovanja) i orijentaciju jednog molekula (obično liganda ili malog molekula) u vezivnom mjestu drugog makromolekula (obično protein ili nukleinska kiselina). Razumijevanje molekulske osnove interakcija protein-ligand je važno za dizajniranje efikasnih lijekova. Molekulski doking pruža prikaz trodimenzionalnog modela liganda unutar aktivnog mjesta biomolekula, dajući uvid u ključne interakcije kao što su vodonične veze, hidrofobne interakcije i elektrostatičke sile²⁴. Ovaj strukturni model pomaže u optimizaciji dizajna liganada u smislu poboljšanja afiniteta i selektivnosti njihovog vezivanja²⁵. U svakom programu za molekulski doking, implementirane su dvije vrste algoritama: algoritam za uzorkovanje (*eng. sampling*) vezivnih konformacija i algoritam za rangiranje (*eng. scoring*) predviđenih poza²⁴.

Algoritam za uzorkovanje generiše potencijalne vezivne poze, koje se rangiraju funkcijama vrednovanja. Algoritam za uzorkovanje predviđa konformacije liganda i receptora, optimizujući vezivne poze liganda. Računarski programi za molekulski doking najčešće tretiraju male molekule (ligande) kao fleksibilne, dok se proteini tretiraju kao rigidni. Nakon uzorkovanja vezivnih poza, program koristi algoritam vrednovanja za procjenu vezivne poze na osnovu energija i interakcija, odnosno predviđa afinitet vezivanja. Integracija algoritama uzorkovanja i vrednovanja omogućava efikasnu procjenu interakcija ligand-receptor odnosno afiniteta liganda za receptor, što doprinosi racionalnom dizajnu lijeka. Mogućnost predviđanja i analize interakcija između lijeka i ciljnog mjesta djelovanja, unaprijedila je put razvoja lijekova i pružila značajan doprinos racionalnom dizajnu i optimizaciji potencijalnih kandidata za lijekove^{24,26,27}. U svojoj osnovi, molekulski doking koristi algoritme za procjenu interakcija između liganada i ispitivanog biomolekula. Cilj je identifikovati energetski povoljne konformacije i predvidjeti afinitet vezivanja kompleksa. Algoritmi uzimaju u obzir različite parametre, uključujući geometriju, elektrostatiku, *van der Waalsove* sile i efekte solvatacije kako bi procijenili

vjerovatnoću i stabilnost interakcija koje se ostvaruju prilikom vezivanja liganda za ciljni molekul²⁸.

Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije će obuhvatiti primjenu molekuskog dokinga u dizajniranju novih inhibitora humanih histon deacetilaza kao potencijalnih antitumorskih jedinjenja. Pregled literature je pokazao da su Ružić i saradnici ispitivali antitumorsku aktivnost novosintetisanih jedinjenja pri čemu je jedinjenje označeno kao 8b pokazalo antitumorsku aktivnost na agresivnom obliku tumora dojke. Jedinjenje 8b je neselektivni HDACi sa benzhidrilnim piperazinom kao CAP grupom⁶. Zbog toksičnosti koja je primijećena u *in vivo* ispitivanjima cilj ove disertacije je dizajn analoga kako bi se dobili potencijalno bezbjedniji i potentniji HDACi. Planirano je da dizajn druge generacije HDAC inhibitora proistekne iz homologizacije osnovnog skeleta benzhidrilnog piperazina odgovarajućim CAP grupama, odnosno heterocikličnim fragmentima, vodeći računa o volumenu, odnosno molekulskoj zapremini CAP grupe i strukturnoj sličnosti.

Istraživanje podrazumijeva računarsko dizajniranje i sintezu novih, neselektivnih inhibitora humanih histon deacetilaza. Planirano je dizajniranje virtuelne baze novih jedinjenja i studije zasnovane na ispitivanjima intermolekulskih interakcija između novih inhibitora i trodimenzionalnih struktura nuklearnih i citoplazmatskih izoformi histon deacetilaza. Na ovaj način, u inicijalnim fazama istraživanja biće identifikovani potentni i neselektivni HDAC inhibitori i omogućen razvoj validiranih računarskih (*in silico*) modela za dizajn novih HDAC inhibitora. Molekulsko modelovanje će obuhvatiti inhibitore koji ostvaruju koordinativno-kovalentnu inhibiciju na izučavanim metaloenzimima, kao i pripremu specifičnih konfiguracionih protokola za ispitivanje koordinativnih metal-inhibitor interakcija. Kasnije faze istraživanja obuhvatiće sintezu i *in vitro* ispitivanje aktivnosti sintetisanih jedinjenja.

(do 7000 karaktera)

Cilj i hipoteze

Ciljevi:

1. Supstitucija difenilmetil (benzhidrilne) grupe novim heterocikličnim fragmentima – *in silico* dizajn novih derivata koristeći jedinjenje 8b kao model molekul
2. Priprema virtuelne (*in house*) baze HDAC inhibitora - Skiciranje struktura mogućih inhibitora koristeći dva alifatična i jedan aromatični linker
3. Molekulski doking na humanim izoformama enzima histon deacetilaze (HDAC1 i HDAC6)
4. ADMET analiza
5. Odabir kandidata za sintezu na osnovu rezultata molekuskog dokinga i ADMET analize
6. Sinteza novog/ih derivata hidroksamske kiseline i strukturna analiza (NMR, MS)
7. *In vitro* enzimsko testiranje
8. *In vitro* ćelijska testiranja

Hipoteze:

1. Računarskim dizajniranjem je moguće identifikovati drugu generaciju HDAC inhibitora koristeći inhibitor 8b kao model molekul.
2. Moguće je optimizovati broj sintetskih faza sa ciljem da se u većem prinosu dobiju HDAC inhibitori druge generacije.
3. Testiranjem novih jedinjenja na *in vitro* ćelijskim modelima tumora dojke moguće je identifikovati nove, potentne i bezbjednije HDAC inhibitore.

(do 700 karaktera)

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje će obuhvatiti računarske – *in silico* metode (I faza), laboratorijsku sintezu odabranog/ih jedinjenja (II faza) i *in vitro* ispitivanje aktivnosti sintetisanog jedinjenja (III faza).

I faza istraživanja:

1. Koristeći 21 CAP grupu i 3 različita linkera (alifatični linker sa 6 ili 8 ugljenikovih atoma, odnosno jedan aromatični linker) biće generisana virtuelna baza jedinjenja koja će se sastojati iz 63 jedinjenja. Jedinjenja će biti skicirana (2D strukture) koristeći računarski program ChemDraw v. 7.0.1. Za određivanje parametara jonizacije koristiće se računarski program MarvinSketch 6.1.0 dok će dalja optimizacija jedinjenja, za određivanje minimalne energije jonizacije i 3D strukture biti sprovedena u programu Chem3D Ultra 7.0.
2. Za izvođenje molekuskog dokinga biće korišćeni enzimi HDAC6 (PDB kod: 5EDU) i HDAC1 (PDB kod: 5ICN), dostupni u *online* bazi RCSB Protein Data Bank. Za optimizaciju i pripremu enzima biće korišćena PlayMolecule *online* platforma (<https://www.playmolecule.com>). Molekulski doking će biti sproveden u programu GOLD v.5.8.1, koristeći ChemScore kao funkciju za procjenu rezultata.
3. Jedinjenja koja u molekuskom dokingu budu imala najbolje vrijednosti ChemScore funkcije, a ostvarila su monodentatno ili bidentatno vezivanje za jon cinka (Zn^{+2}) u aktivnom centru enzima, biće odabrana za dalje ispitivanja ADMET osobina.
4. Za procjenu ADMET karakteristika odabranih jedinjenja koristiće se *online* dostupne platforme ADMETLab 2.0 (available at: <https://admetmesh.scbdd.com>) i admet_SAR (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>) kao i program MarvinSketch 4.1.13. ADMET analiza obuhvatiće *in silico* ispitivanje sljedećih parametara: Apsorpcija (bioraspoloživost, intestinalna apsorpcija), Distribucija (penetraciju kroz krvno moždanu barijeru – BBB, vezivanje za proteine plazme – PPB i volumen distribucije – Vd), Metabolizam (inhibicija CYP enzima, inhibicija P-gp proteina, inhibicija ABC transportera), Eliminacija (klirens) kao i Toksičnost (procjena mutagenosti korištenjem AMES testa i ispitivanje blokade hERG kanala). Pored navedenog dodatno će biti procijenjena fizičko-hemijska svojstva lijeka kao što su rastvorljivost, lipofilnost (logP i logD), pKa vrijednost kao i Lipinski pravilo 5. Na osnovu rezultata molekuskog dokinga i ADMET analize biće odabrano jedinjenje/a – kandidat/i za sintezu.

II faza istraživanja:

5. Jedinjenje/a će biti sintetisano/a po prethodno utvrđenom protokolu u laboratorijama Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Prvi sintetski korak obuhvatiće sintezu nove CAP grupe. Drugi korak će obuhvatiti alkilaciju CAP grupe odgovarajućim bromoalkil i/ili bromoaril derivatima hidroksamskih kiselina.
6. Za strukturnu analizu i procjenu dobijenih jedinjenja biće korišćene metode NMR (nuklearna magnetna rezonanca) i MS (masena spektroskopija), dostupne na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

III faza istraživanja:

7. *In vitro* enzimska testiranja na humanim HDAC izoformama će biti realizovana u laboratorijama eksterne kompanije (*outsourced*). Planirano je ispitivanje inhibicije humanih izoformi HDAC enzima na osnovu kojih će biti definisana inhibitorna koncentracija, IC_{50} . U zavisnosti od rezultata dobijenih računarskim i sintetskim putem i finansijske izvodljivosti i

opravdanosti ispitivanje će obuhvatiti najmanje dva izoenzima iz klase I i IIb (npr. HDAC1 i HDAC6).

8. *In vitro* ćelijska ispitivanja na humanim ćelijskim linijama tumora dojke (ćelije trostruko-negativnog tumora dojke: MDA-MB-231 i MDA-MB-468) će biti sprovedeno u laboratorijama Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Planirano je ispitivanje ćelijske vijabilnosti (MTT test), ispitivanje indukcije apoptoze u aneksinskom testu pomoću protočne citometrije, ispitivanje promjena u ćelijskom ciklusu kao i *wound healing* test za ispitivanje inhibicije migracije ćelija.

(do 7000 karaktera)

Očekivani naučni doprinos

S obzirom na to da je do danas samo pet neselektivnih HDACi dobilo regulatorno odobrenje za liječenje tumora, istraživanje daje izuzetan naučni doprinos oblastima farmaceutske hemije i epigenetske terapije.

Doprinos istraživanja ogleda se u boljem razumijevanju dizajna i strukture HDAC inhibitora kao i farmakofore odgovorne za inhibiciju aktivnosti HDAC enzima, koji su prekomjerno eksprimirani u tumorskim ćelijama.

Kako na tržištu ne postoji HDAC inhibitor odobren za liječenje tumora dojke, naučni doprinos istraživanja ogleda se u identifikaciji druge generacije HDAC inhibitora.

Inovativnost disertacije je u razvoju potencijalnog kandidata za liječenje solidnih tumora, a njegova aktivnost i inhibitorni potencijal biće procijenjeni *in vitro* testiranjima na modelima tumora dojke.

Doprinos disertacije se može uočiti i u oblasti sintetske hemije s obzirom da je jedan od postavljenih ciljeva optimizacija procesa sinteze. Kako bi se povećao prinos odabranih jedinjenja/kandidata proces sinteze će biti analiziran a broj sintetskih koraka optimizovan. Najveći doprinos doktorske disertacije ogleda se u identifikaciji novog, obećavajućeg farmakološkog agensa za onkološku terapiju. Rezultati dobijeni tokom istraživanja omogućiće da se upotpuni trenutno znanje i razumijevanje strukture i dizajna inhibitora HDAC, pružiće detaljniji uvid u mehanizam djelovanja i aktivnost ove klase jedinjenja uz razvoj HDACi koji će potencijalno biti potentniji i bezbjedniji agens za liječenje tumora dojke u odnosu na prvu generaciju jedinjenja.

(do 500 karaktera)

Spisak objavljenih radova kandidata

1. Koautor poglavlja: *Biobemijska organizacija ćelije; Metabolizam ugljenih hidrata* u knjizi: **Snežana Pantović: Osnovi biohemije za studente Visoke medicinske škole**, izdavač: Univerzitet Crne Gore, Podgorica, 2020.
2. Vojinovic T, Jaukovic M, Potpara Z, **Dizdarevic S**, Zejnilovic R. The Determination of heavy metals in wine products in Montenegro in order to protect consumer health. *Progress in Nutrition*. 2020; 22(3). doi:<https://doi.org/10.23751/pn.v22i3.9644>.
3. **Dizdarević S**, Husović A, Nikezić A, Vojinović T, Potpara Z. CAR T-cell therapy as a new approach for tumor therapy, The Third Congress of Pharmacists of Montenegro, May 2019, Budva Montenegro.
4. Martinović S, Đurović M, **Dizdarević S**, Roganović M, Pantović S. Knowledge and attitudes of the montenegrin population about transplantation, 15th International Biomedical Croatian Student Summit, April 2019, Zagreb, Croatia.

5. Roganovic M, Pantovic S, **Dizdarevic S**. Role of the oxidative stress in the pathogenesis of epilepsy. *Neurol Sci Neurophysiol*. 2019; 36(1): 1-8.
6. **Dizdarevic S**, Wagner KA, Hussain A, Alici E. Natural killer cell-derived exosomes as a new approach for tumor therapy. Amgen Scholars Program Abstracts, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2017, p.8.
7. **Dizdarevic S**, Wagner KA, Hussain A, Alici E. Natural killer cell-derived exosomes as a new approach for tumor therapy. Amgen Scholars European Symposium, September 2017, Cambridge University, United Kingdom.
8. Popović N, Radulović A, Cmiljanić O, **Dizdarević S**. Impact of web-based learning management systems on education at the Faculty of Medicine in Podgorica, Montenegro. *Zbornik radova- Informacione tehnologije*, 2017;70-74.

Popis literature

1. <https://www.who.int>
2. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15-25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
3. Rébé C, Ghiringhelli F. Cytotoxic effects of chemotherapy on cancer and immune cells: how can it be modulated to generate novel therapeutic strategies? *Future Oncol*. 2015;11(19):2645-2654. doi: 10.2217/fon.15.198.
4. Wiesel-Motiuk N, Assaraf YG. The key roles of the lysine acetyltransferases KAT6A and KAT6B in physiology and pathology. *Drug Resistance Updates*. 2020;53:100729. doi:10.1016/j.drug.2020.100729
5. Ho TCS, Chan AHY, Ganesan A. Thirty Years of HDAC Inhibitors: 2020 Insight and Hindsight. *J Med Chem*. 2020;63(21):12460-12484. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00830.
6. Ruzic D, Ellinger B, Djokovic N, Santibanez JF, Gul S, Beljkas M, Djuric A, Ganesan A, Pavic A, Srdic-Rajic T, Petkovic M, & Nikolic K. . Discovery of 1-Benzhydryl-Piperazine-Based HDAC Inhibitors with Anti-Breast Cancer Activity: Synthesis, Molecular Modeling, In Vitro and In Vivo Biological Evaluation. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2600 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122600> .
7. Falkenberg KJ, Johnstone RW. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2014;13(9):673-91. doi: 10.1038/nrd4360.
8. Lee JH, Yao Y, Mahendran A, Ngo L, Venta-Perez G, Choy ML, Breslow R, Marks PA. Creation of a histone deacetylase 6 inhibitor and its biological effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(39):12005-10. doi: 10.1073/pnas.1515882112.
9. Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(4):a018713. doi: 10.1101/cshperspect.a018713.
10. Verza FA, Das U, Fachin AL, Dimmock JR, Marins M. Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1664. doi: 10.3390/cancers12061664.
11. Dokmanovic M, Clarke C, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Mol Cancer Res*. 2007;5(10):981-9. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0324.
12. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2006;5(9):769-84. doi: 10.1038/nrd2133.
13. Ružić D, Đoković N, Nikolić K, Vujić Z. Medicinal chemistry of histone deacetylase inhibitors. *Arhiv za farmaciju*. 2021;71(2):73–100. <http://dx.doi.org/10.5937/arhfarm71-30618>.

14. Butler KV, Kalin J, Brochler C, Vistoli G, Langley B, Kozikowski AP. Rational Design and Simple Chemistry Yield a Superior, Neuroprotective HDAC6 Inhibitor, Tubastatin A. *J Am Chem Soc.* 2010;132(31):10842-6. doi: 10.1021/ja102758v.
15. Fischer F, Alves Avelar LA, Murray L, Kurz T. Designing HDAC-PROTACs: lessons learned so far. *Future Med Chem.* 2022;14(3):143-166. doi: 10.4155/fmc-2021-0206.
16. Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and novel molecules. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4577-4597. <https://doi.org/10.1111/bcp.14889>.
17. de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.* 2003;370(Pt 3):737-49. doi: 10.1042/BJ20021321.
18. Kouraklis G, Theocharis S. Histone deacetylase inhibitors and anticancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2002;2(4):477-84. doi: 10.2174/1568011023353921.
19. www.clinicaltrials.gov
20. Benedetti R, Conte M, Altucci L. Targeting Histone Deacetylases in Diseases: Where Are We? *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(1):99-126. doi: 10.1089/ars.2013.5776.
21. Dhorajiwala TM, Halder ST, Samant LR. Computer-aided docking studies of phytochemicals from plants *Salix subserata* and *Onion* as inhibitors of glycoprotein G of rabies virus. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ).* 2019;3(4):269.
22. Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. *Med Res Rev.* 1996;16(1):3-50.
23. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4574.
24. Brooijmans N, Kuntz ID. Molecular recognition and docking algorithms. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2003;32:335-73.
25. Guedes IA, de Magalhães CS, Dardenne LE. Receptor-ligand molecular docking. *Biophys Rev.* 2014;6(1):75-87. doi: 10.1007/s12551-013-0130-2.
26. Liu Z, Liu Y, Zeng G, Shao B, Chen M, Li Z, et al. Application of molecular docking for the degradation of organic pollutants in the environmental remediation: A review. *Chemosphere* 2018;203:139-150. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.179.
27. Kitchen D, Decornez H, Furr J. et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(11):935-49. doi: 10.1038/nrd1549. PMID: 15520816.
28. Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem* 2023; 154: 683-707. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>

(do 30 referenci)

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasna sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Zorica Vujić	<i>Zorica Vujić</i>
Drugi mentor	/	/
Doktorand	Selija Dizdarević	<i>Selija Dizdarević</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavila ni na jednom drugom fakultetu.



UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

U Podgorici,
(07.06.2024. godine)

Ime i prezime doktoranda
Selija Dizdarević

Selija Dizdarević