

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Fakultet za fizičku hemiju

B e o g r a d

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FAKULTETA ZA FIZIČKU HEMIJU

Predmet: Izveštaj komisije za ocenu i odbranu urađene doktorske disertacije kandidata mastera fizikohemičara Magdalene Radović

Odlukom Nastavno-naučnog veća Fakulteta za fizičku hemiju, sa III redovne sednice održane 7. decembra 2016. godine, imenovani smo za članove komisije za ocenu i odbranu urađene doktorske disertacije kandidata **mastera fizikohemičara Magdalene Radović**, pod naslovom: **Magnetne nanočestice na bazi Fe₃O₄ obeležene radioaktivnim itrijumom za mogućnu primenu u hipertermijsko-radionuklidnoj terapiji tumora.**

Izrada doktorske disertacije pod navedenim naslovom odobrena je odlukom Nastavno-naučnog veća sa III redovne sednice od 11. decembra 2014. godine. Na osnovu te odluke, Veće naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu je na svojoj XXII sednici od 25. decembra 2014. godine dalo saglasnost da se prihvati predložena tema doktorske disertacije.

Kandidat Magdalena Radović je urađenu doktorsku disertaciju predala Fakultetu za fizičku hemiju 2. decembra 2016. godine. Na osnovu pregleda i analize te disertacije podnosimo Veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija master fizikohemičara Magdalene Radović napisana je na 115 strana kucanog teksta formata A4, proreda 1,5 i fonta TimesNewRoman (veličina 12) i sadrži sledeće celine: *Uvod* (3 strane), *Teorijski deo* (33 strane), *Predmet i cilj istraživanja* (1 strana), *Eksperimentalni deo* (14 strana), *Rezultati i diskusija* (42 strane), *Zaključak* (4 strane), *Literatura - 185 referenca* (14 strana), *Biografija* (1 strana), *Izjava o autorstvu* (1 strana), *Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije dokorskog rada* (1 strana), *Izjava o korišćenju* (1 strana). Disertacija sadrži 43 slike (od toga su 11 slika iz literature, a 32 slike predstavljaju vlastite rezultate) i 20 tabela (od toga su 2 tabele sa podacima iz literature, a 18 tabela sa vlastitim rezultatima).

U poglavlju *Uvod* ukratko je opisana tema istraživanja doktorske disertacije.

Poglavlje *Teorijski deo* se sastoji iz 9 delova. U prvom delu su opisane opšte karakteristike magnetnih nanočestica (MNČ) na bazi Fe_3O_4 i njihova mogućna primena u hipertermijsko-radionuklidnoj terapiji tumora. Drugi deo odnosi se na metode sinteze MNČ-a. U trećem delu opisuje se funkcionalizacija površine MNČ-a. Četvrti deo se odnosi na magnetne osobine nanočestičnih materijala u kome je opisana podela magnetika na osnovu tih svojstava, sa posebnim delom vezanim za superparamagnetizam. Peti deo ovog poglavlja opisuje metode karakterizacije MNČ-a. Šesti deo se odnosi na primenu radionuklida u terapiji tumora. U sedmom delu opisano je obeležavanje MNČ-a radionuklidima. Fizičko-hemijska ispitivanja MNČ-a obeleženih radionuklidom su opisana u osmom delu. Deveti deo se odnosi na biološka *in vivo* ispitivanja MNČ-a obeleženih radionuklidom.

U poglavlju *Eksperimentalni deo* opisane su korišćene hemikalije, postupci sinteze nanočestica Fe_3O_4 različitih oblika, kao i uređaji i metode primenjene za karakterizaciju sintetisanih materijala. Pored toga, navedeni su uslovi obeležavanja MNČ sa ^{90}Y , načini određivanja *in vitro* stabilnosti ^{90}Y -MNČ-a i eksperimentalni uslovi za praćenje biološke raspodele na eksperimentalnim životinjama ^{90}Y -MNČ-a.

Poglavlje *Rezultati i diskusija* podeljeno je na šest glavnih celina. Prva celina se odnosi na sintezu Fe_3O_4 MNČ-a i funkcionalizaciju površine različitim biokompatibilnim jedinjenjima. Druga celina opisuje karakterizaciju MNČ-a fizičko-hemijskim metodama, kojima je utvrđen uticaj modifikacije površine MNČ-a na veličinu čestica, morfologiju i površinsko naelektrisanje. Treća celina opisuje magnetne osobine sintetisanih MNČ-a bez i sa funkcionalizacijom površine, kao i njihovu mogućnost u primeni magnetne hipertermije na osnovu vrednosti specifične apsorpcije. U četvrtoj celini je opisana optimizacija uslova obeležavanja MNČ-a sa ^{90}Y . Peta i šesta celina se odnose na *in vitro* stabilnost i biodistribuciju ^{90}Y -MNČ-a.

U delu *Zaključak* sumirani su svi zaključci izvedeni iz rezultata dobijenih u doktorskoj disertaciji.

B. Opis rezultata teze

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije se sastoje iz dva dela. Prvi deo obuhvata sintezu i karakterizaciju MNČ-a obloženih biokompatibilnim materijalima. MNČ na bazi oksida gvožđa (Fe_3O_4) su sintetisane pomoću dve metode: oksidacionom hidrolizom i taloženjem iz vodenih rastvora. Za oblaganje nanočestica korišćeni su različiti materijali: polietilen glikol bis(karboksimetil) etar, Mn~600 (PEG600), limunska kiselina (CA), 2,3-dikarboksipropan-1,1-difosfonat (DPD) i albumin iz humanog seruma (HSA). Različiti načini sinteze obloženih MNČ-a su uticali na njihove magnetne osobine. Najbolje magnetne osobine imaju Fe_3O_4 -PEG600 MNČ sintetisane *in situ* taloženjem iz rastvora sa hloridima (70 emu/g) i sulfatima (59 emu/g), u poređenju sa Fe_3O_4 -DPD (42 emu/g) i Fe_3O_4 -CA (25 emu/g) MNČ-a, čije oblaganje je urađeno nakon sinteze magnetita. Mehanizam interakcije ovih jedinjenja sa površinom MNČ-a se razlikuje. CA i PEG600 se vezuju preko karboksilnih grupa, dok DPD koristi i karboksilne i fosfonatne grupe za vezivanje za površinu MNČ-a. Korišćenjem različitih jedinjenja za oblaganje površine Fe_3O_4 MNČ-a tokom ili nakon njihove sinteze smanjena je aglomeracija nanočestica i dobijene su stabilne koloidne suspenzije - ferrofluidi.

Osim modifikacije površine Fe₃O₄ MNČ-a oblaganjem različitim jedinjenjima, urađena je i inkapsulacija MNČ-a u HSA matriks, pri čemu nastaju MMSHA prosečne veličine 20 μm. Za njihovu sintezu je korišćena modifikovana emulzifikaciona metoda (voda u ulju - v/u), a stabilizacija je rađena denaturacijom proteina na visokoj temperaturi. Biodistribucija ovih čestica se zbog njihove mikrometarske veličine značajno razlikuje od biodistribucije MNČ-a veličine do 100 nm koje ulaze u njihov sastav. Zbog male količine inkapsuliranog magnetita u odnosu na količinu HSA, ove MMSHA imaju slabe magnetne osobine (M_S = 2 emu/g).

Drugi deo teze obuhvata optimizaciju uslova obeležavanja prethodno okarakterisanih biokompatibilnih MNČ-a radionuklidom ⁹⁰Y. Slobodne karboksilne i fosfonatne grupe na površini MNČ-a, čije je prisustvo dokazano FTIC spektroskopijom i merenjem ζ- potencijala, omogućavaju hemijsku vezu sa radionuklidom ⁹⁰Y³⁺. Visoki prinosi obeležavanja postignuti su kod ⁹⁰Y-Fe₃O₄-PEG600 (97,2 %) i ⁹⁰Y-Fe₃O₄-DPD MNČ-a (99,4 %) zahvaljujući prisustvu disosovanih karboksilnih (-COO⁻) i fosfonatnih grupa (PO₃²⁻) na njihovoj površini. Na osnovu prinosa obeležavanja (75,7 %) kod ⁹⁰Y-MMSHA i njihove *in vitro* stabilnosti u humanom serumu nakon 1 h (90 %) može se pretpostaviti da ⁹⁰Y nije vezan samo za površinu MMSHA već se nalazi i unutar njih, vezan za slobodne karboksilne grupe citratnog ferofluida, kao i da je delom zarobljen u HSA matriksu.

In vitro stabilnost MNČ-a obeleženih radionuklidom ⁹⁰Y ispitana je u fiziološkom rastvoru (FR) i humanom serumu (HS) na sobnoj temperaturi do 72 h od obeležavanja. Najbolju stabilnost u HS nakon 72 h imaju ⁹⁰Y-Fe₃O₄-DPD MNČ (95 %) i ⁹⁰Y-Fe₃O₄-PEG600 MNČ (93 %), usled vezivanja ⁹⁰Y³⁺ za negativno naelektrisane karboksilne i fosfonatne grupe koje se nalaze na njihovoj površini. ⁹⁰Y-Fe₃O₄ MNČ pokazuju najmanju stabilnost (79 %).

Biodistribucija i *in vivo* stabilnost MNČ-a obeleženih ⁹⁰Y praćeni su merenjem radioaktivnosti po organima, nakon njihove intravenske aplikacije u zdravim laboratorijskim životinjama (Wistar pacovima), a rezultati su prikazani kao procenat injektirane doze po gramu tkiva (% ID/g). Odgovarajuća hemija omotača na površini MNČ-a utiče na adsorpciju proteina, veličinu, oblik i naelektrisanje obloženih MNČ-a, pa samim tim i na *in vivo* distribuciju. ⁹⁰Y-MMSHA pokazuju visok stepen nakupljanja u plućima (94,13 %ID/g nakon 1 h) zahvaljujući veličini od 20 μm, dok se ⁹⁰Y-Fe₃O₄, ⁹⁰Y-Fe₃O₄-DPD i ⁹⁰Y-Fe₃O₄-PEG600 MNČ najviše nakupljaju u jetri (14,68 %ID/g, 11,28 %ID/g i 19,68 %ID/g nakon 1 h). ⁹⁰Y-Fe₃O₄ MNČ pokazuju i značajno nakupljanje u plućima (10,64 %ID/g nakon 1 h), jer zbog velikog odnosa površine i zapremine imaju tendenciju da se aglomerišu i stvaraju mikrometarske aglomerate. Funkcionalizacijom površine MNČ-a povećava se *in vivo* stabilnost, vreme zadržavanja u krvi (0,33 % ID/g za ⁹⁰Y-Fe₃O₄; 1,25 % ID/g za ⁹⁰Y-Fe₃O₄-DPD; 2,12 % ID/g za ⁹⁰Y-Fe₃O₄-PEG600 MNČ nakon 0,5 h) i vreme zadržavanja MNČ-a u jednom organu. Poređenjem rezultata biodistribucije MNČ-a obeleženih radionuklidom u toku određenog vremenskog perioda sa rezultatima biodistribucije samog nevezanog ⁹⁰Y, koji se dominantno akumulira u kostima (praćena je akumulacija u femuru), dobijeni su podaci o njihovoj *in vivo* stabilnosti. Ukoliko je veza između funkcionalizovanih MNČ-a i radionuklida ⁹⁰Y slaba, veoma brzo bi došlo do oslobađanja ⁹⁰Y *in vivo* i njegovog nakupljanja i neželjenog dejstva na kostima.

C. Uporedna analiza rezultata disertacije sa rezultatima iz literature

U mnoštvu materijala, koji se koriste u biosistemima nanočestice oksida gvožđa, zbog svojih pogodnih osobina i biokompatibilnosti, zauzimaju značajno mesto (C. Riggio, M. P. Calatayud, C. Hoskins, J. Pinkernelle, B. Sanz, T. E. Torres, M. R. Ibarra, L. Wang, G. Keilhoff, G. F. Goya, V. Raffa, A. Cuschieri, *Int. J. Nanomed.*, 7 (2012) 3155–3166). Zahvaljujući dimenzijama, uporedivim sa biološkim entitetima (ćelije, proteini, geni i sl.), terapija MNČ-ama može se ostvariti neposredno na ćelijskom i sub-ćelijskom (molekulskom) nivou (A. Mitra, A. Nan, B. R. Line, H. Ghandehari, *Curr. Pharm. Des.*, 12(36) (2006) 4729–4749). Zbog značajnog magnetnog momenta Fe-oksidne nanočestice imaju dodatnu prednost da mogu da se usmeravaju i pobuđuju spoljašnjim magnetnim poljem.

Metod dobijanja u mnogome određuje veličinu, raspodelu veličine i oblik MNČ-a, njihovu površinsku hemiju, koncentraciju strukturnih defekata i nečistoća, i njihovu raspodelu u čestici, pa samim tim i hemijske, magnetne, optičke i transporne karakteristike MNČ-a. (S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Mulle, *Chem. Rev.*, 108 (2008) 2064–2110; M. Faraji, Y. Yamini, M. Rezaee, *J. Iran. Chem. Soc.*, 7(1) (2010) 1–37). Za medicinsku primenu, Fe_3O_4 MNČ se najčešće koriste u obliku ferrofluida zbog njihove kompatibilnosti sa biosistemima (Y. Sahoo, A. Goodarzi, M. T. Swihart, T. Y. Ohulchansky, N. Kaur, E. P. Furlani, P. N. Prasad, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) 3879–3885). Takođe, primena MNČ u biološkim sistemima i medicini zavisi od njihove stabilnosti u fiziološkim rastvorima sa različitim pH vrednostima i, pre svega, od njihove biokompatibilnosti, pa se, shodno tim zahtevima, površina MNČ-a oblaže različitim organskim i neorganskim materijalima. U odsustvu jedinjenja kojima se oblaže površina MNČ-a, stvaraju se aglomerati kao posledica privlačnih *Van der Waals*-ovih sila koje destabilišu ferrofluid. Modifikacija površine MNČ-a biokompatibilnim ligandima ili polimerima, sprečava aglomeraciju MNČ-a, poboljšanja njihovu hidrofilitnost i omogućava prisustvo različitih funkcionalnih grupa na njihovoj površini preko kojih se mogu vezivati različiti ligandi i jedinjenja (N. Mizutani, T. Iwasaki, S. Watano, T. Yanagida, T. Kawai, *Curr. Appl. Phys.*, 10 (2010) 801–806). Takođe, razlozi funkcionalizacije gvožđe oksidnih nanočestica koje se koriste u biomedicinske svrhe su: postizanje stabilnosti koloidnih suspenzija MNČ-a, duže vreme zadržavanja u cirkulaciji i smanjeno dejstvo retikuloendotelnog sistema (RES). (M. Mahmoudi, A. Simchi, M. Imani, *J. Iran. Chem. Soc.*, 7(2) 2010 S1–S27). **Jedinjenja koja su korišćena za oblaganje MNČ-a su različita po strukturi i hemijskom sastavu i imaju funkcionalne grupe koje se s jedne strane vezuju za površinu Fe_3O_4 MNČ-a, a s druge strane služe za vezivanje radionuklida ^{90}Y . Ovaj deo istraživanja je značajan budući da DPD do sada nije korišćen kao jedinjenje za oblaganje MNČ-a. Sintetisani ferrofluidi (Fe_3O_4 -CA, Fe_3O_4 -PEG600 i Fe_3O_4 -DPD) su tamno-braon do crne boje sa vidljivim magnetnim osobinama u prisustvu (permanentnog) magneta i koloidne karakteristike zadržavaju i do nekoliko meseci nakon sinteze sa vrlo malim stepenom sedimentacije. Zahvaljujući prisustvu određenih funkcionalnim grupa na površini MNČ-a koje potiču od dodatnih jedinjenja za oblaganje, MNČ imaju izrazito negativno naelektrisanu površinu na pH=7 zbog čega su sintetisani ferrofluidi stabilni pri fiziološkim uslovima. Modifikacija površine MNČ-a moguća je i ubacivanjem MNČ-a u odgovarajući matriks (HSA, PLGA, silikat, smola itd.)**

(F. Caruso, *Adv. Mater.*, 13 (2001) 11-22). Na taj način se povećava njihova stabilnost i rastvorljivost u biološkim uslovima, biokompatibilnost, kao i mogućnost vezivanja drugih molekula ili radionuklida za MNČ (S. Bucak, D. A. Jones, P. E. Laibinis, T. A. Hatton, *Biotechnol. Prog.*, 19 (2003) 477-484). **Korišćenjem modifikovane emulzifikacione metode, Fe₃O₄-CA MNČ su uspešno ubačene u HSA matriks pri čemu su nastale magnetne mikrosfere humanog albumina (MMSHA).**

Radionuklidi se mogu koristiti za ispitivanje fizičko-hemijskih svojstava i biodistribucije novih, neispitanih nano i mikro čestica. U cilju dobijanja stabilnih *in vivo* radioobebeženih čestica, važno je ispitati postupak radioobebežavanja kojim se radionuklid ⁹⁰Y ireverzibilno vezuje za MNČ. Usled *in vivo* biodegradacije i reverzibilnog vezivanja ⁹⁰Y za MNČ dolazi do njegovog oslobađanja i nakupljanja u zdravim tkivima i organima. Nevezani ⁹⁰Y se u jonskom obliku nakuplja u kostima gde ostaje do kraja raspada i izaziva značajnu toksičnost (mijelosupresiju) (U. Häfeli, *Kluwer Academic Publishers*, (2001) 213-248). **U disertaciji su dizajnirane biokompatibilne MNČ odgovarajućih fizičko-hemijskih i magnetnih osobina koje su istovremeno pogodne i za radioobebežavanje. Zahvaljujući prisustvu karboksilnih i fosfonatnih funkcionalnih grupa na površini MNČ-a koje potiču od dodatih jedinjenja za oblaganje, sintetisane MNČ imaju izrazito negativno naelektrisanu površinu na pH = 5–6 što je veoma povoljno radi njihove dalje funkcionalizacije sa ⁹⁰Y koji se nalazi u obliku trovalentnog ⁹⁰Y³⁺ jona. Nije poznato da postoje literaturni podaci o obebežavanju MNČ-a obloženih PEG600-om i DPD-om, itrijumom-90. Takođe, ovi rezultati ukazuju na mogućnost primene ⁹⁰Y-DPD u terapijske svrhe, s obzirom da se DPD obebežen Tc-99m komercijalno koristi za scintigrafiju kostiju. Najveću *in vivo* stabilnost (mali procenat radioaktivnosti u femuru) imaju: ⁹⁰Y-Fe₃O₄-DPD (3,54 %ID/g nakon 72 h u femuru) i ⁹⁰Y-Fe₃O₄-PEG600 MNČ (6,10 %ID/g nakon 72 h u femuru), što ukazuje na slabo otpuštanje ⁹⁰Y sa površine MNČ-a pa samim tim i oštećenje okolnog zdravog tkiva bi bilo neznatno. Najmanje stabilne su ⁹⁰Y-Fe₃O₄ MNČ sa najvećim otpuštanjem ⁹⁰Y u toku vremena (18,6 %ID/g nakon 72 h u femuru).**

Albuminske mikrosfere kao nosači dijagnostičkih i terapijskih radionuklida već imaju značajnu kliničku primenu. Obebežene sa Tc-99 rutinski se koriste za perfuzionu scintigrafiju pluća (B. A. Rhodes, H. S. Stern, J. A. Buchanan, I. Zolle, H. N. Wagner, *Radiology*, 99 (1971) 613-621), dok obebežene sa Re-188 mogu biti korišćene za radioterapiju (G. Wunderlich, H. Hartmann, M. Andreeff, J. A. Kotzerke, *Appl. Radiat. Isot.*, 66 (2008) 1876-1880). Prilikom obebežavanja albuminskih mikrosfera sa Ga-67, Ga-68, Lu-177, Y-86 i Y-90 (D. J. Hnatowich, P. J. Schlegel, *J. Nucl. Med.*, 22 (1981) 623-626; S. J. Wagner, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.*, 20 (1979) 428-433; G. Wunderlich, E. Schiller, R. Bergmann, H. J. Pietzsch, *Nucl. Med. Biol.*, 37(8) (2010) 861-1014), površina mikrosfera se funkcionalizuje sa helatorima koji se naknadno kompleksiraju sa datim radionuklidom. **U disertaciji je opisan postupak direktnog obebežavanja sa Y-90 albuminskih mikrosfera koje u sebi sadrže magnetit. Na osnovu rezultata *in vitro* stabilnosti ⁹⁰Y-MMSHA-a u FR i HS nakon 72 h (82 i 79 %) može se zaključiti da ⁹⁰Y ostaje vezan za MMSHA dovoljno dugo za mogućnu *in vivo* primenu, iako ne postoji dodatna funkcionalizacija površine mikrosfera u vidu odgovarajućih helatnih liganada (DTPA, EDTA, DOTA).**

Biodistribucija nanočestica nakon injektiranja je pod velikim uticajem interakcija čestica sa biološkom sredinom i zavisi od fizičko-hemijskih svojstava čestica kao što su: veličina, površinsko naelektrisanje, morfologija, hidrofilnost itd. Među ovim faktorima, veličina čestica ima primarni značaj (*J. Tan, W. M. Saltzman, Biomaterials 25 (2004) 3593-3601*).

Osnovni razlog različite biodistribucije MNČ-a i MMSHA-a je razlika u veličini čestica. Različit *in vivo* profil MNČ-a ukazuje na važnost funkcionalizacije površine MNČ-a, u ovom slučaju sa polimerom PEG600 i ligandom DPD, koji poboljšavaju hidrofilnost površine MNČ-a sprečavajući njihovu aglomeraciju. Takođe, funkcionalizacijom površine MNČ-a povećava se *in vivo* stabilnost, kao i duže vreme zadržavanja datih MNČ-a u jednom organu što je veoma bitno za upotrebu MNČ-a u terapijske svrhe. Stavljanjem MNČ-a u HSA matriks, nastaju MMSHA koje zahvaljujući svojoj veličini mogu da se koriste za lokalnu radionuklidnu terapiju različitih vrsta tumora.

Primena MNČ-a u hipertermiji, koja se zasniva na zagrevanju tkiva na mestu injektovanja MNČ-a pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja, pokazala je veliki potencijal, posebno pri terapiji teško dostupnih tumora (*M. Shinkai, J. Biosci. Bioeng., 94(6) (2002) 606-613*). Radionuklidna terapija je klinički potvrđena metoda u terapiji, ali je nedovoljno efikasna i toksična po zdravo tkivo. Iako je poznato da bi istovremena primena obe metode dovela do sinergijskog delovanja, kombinovana metoda je i dalje slabo ispitana zbog nepostojanja pogodnog terapijskog agensa. **Visoki prinosi obeležavanja i zadovoljavajuća *in vivo* stabilnost $^{90}\text{Y-Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG600}$ i $^{90}\text{Y-Fe}_3\text{O}_4\text{-DPD}$ MNČ-a ukazuju na mogućnost njihove primene u radionuklidnoj terapiji tumora. Pored toga, SPA (200 W/g) $^{90}\text{Y-Fe}_3\text{O}_4\text{-PEG600}$ MNČ-a je najbliža vrednosti komercijalno dostupnih MNČ - MAGNO, što ukazuje na njihov značajan potencijal u kombinovanoj hipertermijsko-radionuklidnoj terapiji tumora.**

D. Naučni radovi i saopštenja u kojima su publikovani rezultati iz doktorske disertacije

M₂₁- Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima

1. **M. Radović**, S. Vranješ-Đurić, N. Nikolić, D. Janković, G. F. Goya, T. E. Torres, M. P. Calatayud, I. J. Bruvera, M. R. Ibarra, V. Spasojević, B. Jančar, B. Antić
“Development and evaluation of ^{90}Y -labeled albumin microspheres loaded with magnetite nanoparticles for possible applications in cancer therapy”
Journal of Materials Chemistry 22 (2012) 24017-24025.
2. **M. Radović**, M. P. Calatayud, G. F. Goya, M. R. Ibarra, B. Antić, V. Spasojević, N. Nikolić, D. Janković, M. Mirković, S. Vranješ-Đurić
“Preparation and *in vivo* evaluation of multifunctional ^{90}Y -labeled magnetic nanoparticles designed for cancer therapy”,
Journal of Biomedical Materials Research 103 (2015) 126-134.

M₃₃- Saopštenja sa međunarodnih naučnih skupova štampana u celini

1. **M. Radović**, P. Calatayud, D. Janković, B. Antić, V. Spasojević, G. F. Goya, S. Vranješ-Đurić
“Preparation and characterization of ^{90}Y -labelled magnetic nanoparticles”,
12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, September 22-26, 2014, Belgrade, Serbia, Proceedings, Volume II, p. 581-584

M₃₄- Saopštenja sa međunarodnih naučnih skupova, štampana u izvodu

1. S. Vranješ-Đurić, **M. Lazarević**, B. Antić, D. Janković, G.F. Goya, T. E. Torres, P. Calatayud, I. J. Bruvera, M. R. Ibarra, V. Spasojević, N. Nikolić
“In vivo evaluation of ^{90}Y -labeled albumin magnetic microspheres as a possible agent for tumor therapy”,
16th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (ESRR 2012), Nantes, France, April 26-29, 2012, in The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 56 (2) p. 29.
2. M. Bošković, S. Vranješ-Đurić, **M. Radović**, V. Spasojević, M. Lakić, P. Calatayud, G. F. Goya, T. Tores, B. Sanz, B. Antić
“Magnetic human serum albumin microspheres as a possible radionuclide delivery platform in cancer therapy”,
10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Dresden, Germany, June 10 -14, 2014, Book of Abstracts, p. 57.
3. **M. Radović**, P. Calatayud, B. Antić, V. Spasojević, M. Bošković, G. F. Goya, S. Vranješ-Đurić
“Multifunctional ^{90}Y -labelled Fe_3O_4 -PEG600 nanoparticles for possible application in combined radionuclide-magnetic hyperthermia therapy”,
10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Dresden, Germany, June 10 -14, 2014, Book of Abstracts, p. 139.
4. S. Vranješ-Đurić, **M. Radović**, D. Janković, N. Nikolić, G. F. Goya, P. Calatayud, V. Spasojević, B. Antić
“ ^{90}Y labeled magnetite nanoparticles for possible application in cancer therapy”,
18th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (ESRR 2016), Salzburg, Austria, April 07-10, 2016, Final Programme, p. 86.

E. Zaključak komisije

Na osnovu izloženog komisija zaključuje da rezultati kandidata master fizikohemičara Magdalene Radović prikazani u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju originalan i značajan naučni doprinos u oblasti fizičke hemije, posebno u domenu fizičke hemije materijala i radiohemije. Pored ostalog, on se ogleda u sintezi i karakterizaciji magnetnih nanočestica za mogućnu primenu u specifičnim terapijama tumora. Iz toga proizilaze i potencijalni praktični doprinosi ove teze. Delovi disertacije su publikovani u vidu dva rada u vrhunskim međunarodnim naučnim časopisima, kao i kroz četiri saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima štampana u izvodu i jedno u celini.

Shodno navedenom komisija pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju mastera fizikohemičara Magdalene Radović pod naslovom “**Magnetne nanočestice na bazi Fe₃O₄ obeležene radioaktivnim itrijumom za mogućnu primenu u hipertermijsko-radionuklidnoj terapiji tumora**” i predlaže Nastavno-naučnom veću Fakulteta za fizičku hemiju da prihvati ovu ocenu i odobri javnu odbranu disertacije, čime bi bili ispunjeni svi uslovi da kandidat stekne zvanje *doktor fizičko-hemijskih nauka*.

ČLANOVIKOMISIJE:

dr Šćepan Miljanić
redovni profesor Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu u penziji

dr Sanja Vranješ-Đurić
naučni savetnik Instituta za nuklearne nauke “Vinča” Univerziteta u Beogradu

dr Bratislav Antić
naučni savetnik Instituta za nuklearne nauke “Vinča” Univerziteta u Beogradu

dr Marko Daković
docent Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu

dr Ljiljana Damjanović
vanredni profesor Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu

U Beogradu, 30.01.2017.