

## НАУЧНОМ ВЕЋУ ИНСТИТУТА ТЕХНИЧКИХ НАУКА САНУ

Одлуком Научног већа Института техничких наука САНУ на седници одржаној 04.10.2018. године именовани смо за чланове Комисије за оцену испуњености услова за избор др Ненада Филиповића у звање научни сарадник. На основу поднете документације, Научном већу Института техничких наука САНУ подносимо следећи

### ИЗВЕШТАЈ

На основу члана 20, Правилника о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача ("Службени гласник РС", бр. 24/2016 и 21/2017) комисија подноси извештај који садржи следеће елементе:

#### I. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Ненад Филиповић је рођен 25.11.1984. године у Нишу, држава Србија. Основне студије је уписао школске 2003/04. године на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду и завршио их са просечном оценом 8.23 и дипломским радом "Термичка стабилност и кристализација аморфне легуре  $\text{Fe}_{89.8}\text{Ni}_{1.5}\text{Si}_{5.2}\text{B}_3\text{C}_{0.5}$ ". Мастер рад под насловом "Механизам првог кристалizacionог ступња аморфне легуре  $\text{Fe}_{89.8}\text{Ni}_{1.5}\text{Si}_{5.2}\text{B}_3\text{C}_{0.5}$ " је одбранио 2011. године на истом факултету. Исте године је уписао докторске студије, на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду, а докторску дисертацију под насловом "Синтеза и карактеризација биокомпозита поли ( $\epsilon$ -капролактон)/наночестице селена" је одбранио 2018. године.

У Институту техничких наука САНУ је запослен од новембра 2011. У звање истраживач сарадник први пут је изабран 10.10.2012. а потом реизабран 05.10.2015.

Области научно-истраживачког рада и интересовања: биоматеријали, полимерни материјали, нанотехнологија, наномедицина, контролисано отпуштање активних компоненти, ткивно инжењерство, микро- и наноносачи за тераностичке агенсе, биокомпатибилност материјала.

## II. АНГАЖОВАНОСТ НА ПРОЈЕКТИМА

Др Ненад Филиповић је ангажован на пројекту из интегралних и интердисциплинарних истраживања ИИИ 45004: "Молекуларно дизајнирање наночестица контролисаних морфолошких и физичкохемијских карактеристика и функционалних материјала на њиховој основи", финансираном од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Поред учешћа на националном пројекту кандидат је у претходном периоду активно учествовао и даље учествује на више међународних пројеката:

- "COST" акција (COST-European Cooperation in Science and Technology, Action TD1004) – *Theragnostics Imaging and Therapy: An Action to Develop Novel Nanosized Systems for Imaging-Guided Drug Delivery*, 2011-2015;
- Билатерални пројекат Института техничких наука САНУ са Универзитетом у Ерлангену-Нирнбергу у Немачкој (број 451-03-01858/2013-09/2; project ID 57060741; руководиоци др Магдалена Стевановић и проф. *Aldo R. Voccaccini*) – *Scaffolds with therapeutic functionality*, 2014-2015.
- Билатерални пројекат Института техничких наука САНУ са Националним институтом за биологију из Словеније (руководиоци др Магдалена Стевановић и проф. *Metka Filipič*) – *Biokompatibilne čestice i skafoldi projektovani za dostavu lekova i regenerativnu medicinu*, 2016-2017.
- Билатерални пројекат "Mobilita & Grande Relevanza" између Републике Србије и Републике Италије (руководиоци др Магдалена Стевановић и проф. *Giuseppe Digilio*) – *Imaging labeled biomaterials for cell-therapy follow-up by Magnetic Resonance Imaging*, 2016-2018.
- "COST" акција AMICI (COST Action CA-15114) – *Anti-Microbial Coating Innovations to prevent infectious diseases*, 2016-2019.

## III. КРАТКА АНАЛИЗА НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА

Научно-истраживачка активност кандидата Ненада Филиповића је фокусирана на истраживања из области науке о материјалима, прецизније биоматеријалима на бази биодеграбилних и биокомпатибилних алифатичних полиестара, који се користе за контролисано и циљано отпуштање терапеутских агенса. Системи за контролисану доставу обезбеђују изузетан терапеутски ефекат тако што одржавају концентрацију лека константном дужи временски период, при чему је ради боље адхезије и интеракције са ћелијама потребно да честице за контролисану доставу буду сферног облика, микро и нано димензија. С тим у вези,

кандидат је до сада успео да развије систем који се састоји од биодеградабилног полимера поли ( $\epsilon$ -капролактона) као носача у који су инкапсулиране наночестице селена као потенцијални антибактеријски и антиканцерогени агенс. Сама истраживања у дизајнирању оваквог иновативног система за контролисано отпуштање наночестица селена су подразумевала утврђивање утицаја различитих параметара синтезе на морфолошке и разне физикохемијске карактеристике добијених честица, као и разна биолошка испитивања у погледу њихове биокомпатибилности и активности значајне за потенцијалну примену овог система. Што се тиче самог полимерног носача поли ( $\epsilon$ -капролактона), кандидат је утврдио да се физикохемијском методом растварач/нерастварач могу добити униформне сфере, просечног пречника  $\sim 500$  nm уз употребу полиглутаминске киселине (PGA) као стабилизатора. У оквиру ових истраживања је показано да постоји оптимална концентрација овог стабилизатора која испољава позитиван ефекат на морфологију добијања полимерних сфера, као и да је параметар сусшења подједнако битан у постизању сферне морфологије као и величини сфера. Тако је у експериментима у којима је коришћена повишена температура и снижен притисак добијена порозна структура а применом лиофилизације величина честица је редукована на  $< 200$  nm. (Прилог 1, публикације 1 и 2. *Composites Part B: Engineering*, 45 (2013) 1471–1479; *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117 (2014) 414–24.).

Када су у питању истраживања синтезе аморфних наночестица селена, кандидат је такође дошао до нових и занимљивих резултата. Ова нова форма селена је у последњих 10-так година у жижи интересовања бројних научноистраживачких група по погледу појачане биолошке активности (антиканцерогене, антибактеријске, антивирусне итд.) уз смањење испољавања токсичног ефекта наспрам комерцијално доступних форми селена. Нова сазнања која су проистекла из кандидатових истраживања су утврђивање најоптималнијих параметара при редукацији натријум селенита ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) аскорбинском киселином: (а) утицај интеркације између стабилизатора (говешег серум албумина и полиглутаминске киселине) на морфологију и кристално уређење наночестица селена; (б) специфичан однос мола између прекурсора и редуционог средства 5:1. Синтетисане сферне, аморфне наночестице селена, величине  $\leq 80$  nm, су показале ефикасност у инхибицији Грам-позитивних бактеријских сојева *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923) и *Staphylococcus epidermidis* (АТСС 12228), који су најчешћи узрочници болничких инфекција. Због приказане антибактеријске активности наночестице селена су даље коришћене у истраживањима из области ткивног инжењерства. У овим истраживањима, вршеним у склопу билатералног пројекта са Немачком, специфичне порозне структуре на бази биостакла, тзв. скафолди (енгл. scaffold) су облагани наночестицама селена и честицама поли(лактид-ко-гликолида) у који су претходно инкапсулиране наночестице селена. Добијени системи су показали потенцијал као материјали за регенерацију

коштаног ткива уз превенцију бактеријске инфекције (Прилог 1, публикација 4. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 132 (2015) 208-215). Биолошка испитивања са наночестицама селена су вршена и у погледу антиканцерогене активности и њихове интернализације у канцерогеним ћелијама. Као ћелијски модел изабране су *HeLa* ћелије и кандидат је добио одличне резултати за антиканцерогено дејство наночестица селена.

Даља истраживања кандидата су била усмерена ка утврђивању оптималних параметара при којима се наночестице селена могу што ефикасније инкорпорирати унутар сферних честица поли ( $\epsilon$ -капролактона). Избором ацетона и етанола за систем растварач/нерастварач кандидат је успешно синтетисао микросфере поли ( $\epsilon$ -капролактона), величине 1-3  $\mu\text{m}$ , у које су инкорпориране наночестице селена са ефикасношћу од преко 90%. Деградација носача у системима за контролисано отпуштање је једна од његових најбитнијих особина како због саме контроле отпуштања терапеутског агенса тако и због биоресорпције и уклањања носача. Због тога се кандидат бавио детаљним испитавањем деградације микросфера поли ( $\epsilon$ -капролактона) и утврђивањем профила отпуштања наночестица селена у четири различита деградациона медијума:

1. пуфер фосфатних соли (PBS),
2. раствор липазе изоловане из панкреаса свиње у PBS-у,
3. 0,1 М хлороводонична киселина (HCl), и
4. суспензија ћелијског екстракта изолованог из бактеријског соја *Pseudomonas aeruginosa* (PAO1) у PBS-у.

Прва три медијума су изабрани тако да симулирају одговарајуће физиолошке услове: (1) екстрацелуларно окружење и изотоничну средину ( $\text{pH}=7.4$ ), (2) и (3) процесе дигестије. Четврти медијум је изабран тако да симулира одговарајуће патолошке услове, тј. бактеријску средину. Истраживања које је спровео кандидат су показала да након 660 дана микросфере поли ( $\epsilon$ -капролактона) са инкапсулираним наночестицама селена јако споро отпуштају селен у медијумима са физиолошким  $\text{pH}$ , док у киселом медијуму није забележено присуство отпуштеног селена. Са друге стране у бактеријском екстракту је забележено појачано отпуштање већ после првог дана али је након 7 дана достигнута максимална вредност од 29,2%. На основу детаљне физичкохемијске анализе узорака деградације, закључено је да је структура система полимерних микросфера са инкапсулираним наночестицама селена таква да су отпуштене само наночестице селена које су распоређене ближе површини микросфера или у аморфним сегментима полимера, као и да утицај медијума на говеђи серум албумин има битну улогу на отпуштање самих наночестица селена.

У склопу испитивања биокомпатибилности, кандидат се бавио и разним испитивањима цитотоксичности и генотоксичности као и индуковању настанка реактивних врста кисеоника (билатерални пројекат са Словенијом). Сви синтетисани ситеми су показали одличну биокомпатибилност, а као ћелијски модел за ова испитивања коришћене су НерG2 ћелије.

Такође, у оквиру билатералног пројеката са Италијом, кандидат се бавио и синтезом микросфера поли(лактид-ко-гликолида), величине 50-100 микрона, функционализованих хитозаном и са инкапсулираним гадолинијум флуоридом као контрастним агенсом, а у циљу побољшања дијагностике магнетном резонанцом. Овакв систем има велики потенцијал у такозваној ћелијској терапији, где би служио као потпора одговарајућим матичним ћелијама. Резултати ових истраживања су презентовани на конференцији ЕММ 2018, на којој је учествовало преко 700 партиципаната а презентација је награђена од стране Европског друштва за молекуларни имиџинг.

#### **IV. ЦИТИРАНОСТ**

Према индексним базама *Scopus* и *Web of Science*, на дан 03.10.2018. године, радови др Ненада Филиповића су цитирани 81 пут, од чега су 72 хетероцитати. Кандидатов Хиршов индекс ("h"-индекс) износи 4. Сви цитати су дати у прилогу 2.

#### **V. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ**

На основу упутства за разврставање и квантификацију индивидуалних научноистраживачких резултата датих у Прилогу 3. Правилника о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача ("Службени гласник РС", бр. 24/2016 и 21/2017), резултати кандидата др Ненада Филиповића су сумирани у табели 1.

Минимални услови за стицање звања научни сарадник прописани истим правилником - Прилог 4, су да је у наведеном периоду кандидат остварио бар 16 бодова, од чега бар 10 морају да потичу од збира вредности индикатора М10, М20, М31, М32, М33, М41 и М42, а бар 6 бодова од збира вредности индикатора М11, М12, М21, М22 и М23. У табели 2 дат је упоредни приказ прописаних услова и остварених резултата кандидата др Ненада Филиповића, на основу којих се види да је кандидат остварио знатно већи број бодова у обе категорије. Такође, значајна цитираност радова које је кандидат објавио у претходном периоду, потврђује

квалитет његовог научноистраживачког рада и указује на актуелност проблематике којом се бави.

**Табела 1. Научноистраживачки резултати кандидата др Ненада Филиповића**

Индикатор	Категорија	Вредност индикатора	Број радова	Сума
<b>M21a</b>	Рад у међународном часопису изузетних вредности	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>20</b>
<b>M21</b>	Рад у врхунском међународном часопису	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>32</b>
<b>M33</b>	Саопштење са међународног скупа штампано у целини	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>M34</b>	Саопштење са међународног скупа штампано у изводу	<b>0,5</b>	<b>19</b>	<b>9,5</b>
<b>M70</b>	Одбрањена докторска дисертација	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>Укупно</b>				<b>68.5</b>

**Табела 2. Минимални квантитативни захтеви за стицање звања научни сарадник и остварени резултати кандидата др Ненада Филиповића**

За звање научни сарадник		Потребан услов $\geq$	Остварено
<b>Укупно бодова</b>		<b>16</b>	<b>68.5</b>
<b>Обавезни (1)</b>	<b>M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42</b>	<b>10</b>	<b>62.5</b>
<b>Обавезни (2)</b>	<b>M11+M12+M21+M22+M23</b>	<b>6</b>	<b>52</b>

На основу свега изложеног може се извести следећи

## ЗАКЉУЧАК

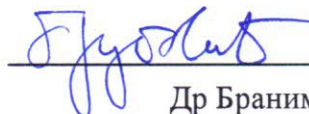
На основу увида у научноистраживачку активност др **Ненада Филиповића**, комисија закључује да је кандидат остварио значајне резултате из области науке о материјалима, биоматеријалима, контролисане доставе активних супстанци као и нанотехнологије. У протеклом периоду рада, кандидат је показао систематичност у раду, мултидисциплинарни приступ, жељу за константним усавршавањем, висок степен самосталности у извођењу научноистраживачког рада као и способност тимског рада на пројектним задацима. Значајан број публикација и учешћа на бројним међународним пројектима потврђују квалитет рада кандидата и указују на потенцијал његовог будућег рада у наведеним научним областима.

Имајући у виду да је кандидат испунио све услове прописане Правилником о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, комисија предлаже Научном већу Института техничких наука САНУ да усвоји овај извештај и предложи Матичном одбору за хемију захтев за избор др Ненада Филиповића у звање **научни сарадник**.

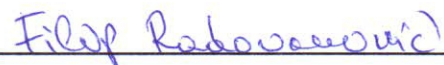
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:



Др Магдалена Стевановић  
Научни саветник Института техничких наука САНУ



Др Бранимир Југовић  
Научни саветник Института техничких наука САНУ



Др Филип Радовановић  
Виши научни сарадник Института техничких наука САНУ