

Научном већу Института за физику у Београду

Извештај комисије за избор Мирјане Милетић у звање истраживач сарадник

На седници Научног већа Института за физику у Београду, одржаној 17.12.2019. године, именовани смо за чланове комисије за избор Мирјане Милетић у звање истраживач сарадник.

Прегледом материјала који нам је достављен, као и на основу личног познавања кандидаткиње и увида у њен рад, Научном већу Института за физику у Београду подносимо овај извештај.

1. Стручно - биографски подаци о кандидаткињи

Мирјана Милетић је рођена 29.10.1985. у Горњем Милановцу, где је завршила основну школу и гимназију. Биолошки факултет Универзитета у Београду завршила је у јуну 2015. године, са просечном оценом 8.59 и оценом 10 на дипломском раду „Детекција изоформи естрогенског рецептора бета (ER β) имунопреципитацијом и Рамановом спектроскопијом“, стекавши звање дипломирани молекуларни биолог и физиолог. У новембру 2015. је уписала докторске студије на Биолошком факултету Универзитета у Београду, на модулу Молекуларна биологија еукариота. Положила је све испите предвиђене програмом докторских студија са оценом 10. Научно-наставном већу Биолошког факултета пријавила је тему под називом „Ефекти метал-оксидних наночестица на еукариотске ћелије проучавани вибрационом спектроскопијом и микроскопијом на бази атомских сила“ децембра 2019. На Институту за физику је запослена од 10.1.2018. у Лабораторији за наноструктуре и Центру за физику чврстог стања и нове материјале. Ангажована је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја „Физика наноструктурних оксидних материјала и јако корелисаних система“. Провела је шест месеци на Лајбницовом институту за фотонске технологије у Јени, Немачка, у групи Спектроскопија и спектроскопско осликавање (децембар 2017-мај 2018) као добитник DAAD стипендије за кратке истраживачке боравке. Мирјана Милетић је била члан српског тима у COST акцији „Biomedicine and Molecular Biosciences Raman-based applications for clinical diagnostics (Raman4clinics)“ - Raman4clinics (2014-2018), која се на интердисциплинарни начин бавила применом различитих модалитета раманске спектроскопије као метода за брзу и неинвазивну клиничку дијагностику. Била је полазник летње школе за клиничку биофотонику (Clinical Biophotonics) у Коимбри, Португал,

организовану у оквиру дате COST акције октобра 2018. У децембру 2019. године добила је стипендију за истраживачки боравак у лабораторији синхротрона Елетра у Трсту, Италија, где ће радити на експерименту инфрацрвене спектроскопије и осликавања еукариотских ћелија третираних наночестицама.

2. Преглед научне активности

Централно поље истраживачког рада Мирјане Милетић обухвата праћење и анализу промена на туморским ћелијама еукариота након интеракције са метал-оксидним наночестицама методом раманске спектроскопије. Познато је да метал-оксидне наночестице могу смањити раст ћелија и индуковати ћелијску смрт различитим механизмима и у различитом степену, зависно од физичко-хемијских параметара самих наночестица, односно средине у којој се интеракција између наночестица и ћелија одвија. Такве промене се у пракси типично прате биолошким и биохемијским методама за које су најчешће неопходни обележивачи и реагенси, и које су дизајниране тако да прате промену једног одређеног ћелијског параметра/молекула. За разлику од њих, раманска спектроскопија, која користи ефекат нееластичног расејања светлости на вибрацијама молекулских веза за добијање информације о молекулском саставу и структури, не захтева употребу обележивача и може се извести тако да не наруши интегритет проучаваних ћелија или биолошких молекула. Циљ рада Мирјане Милетић је испитивање могућности примене раманске спектроскопије за проучавање цитотоксичности метал-оксидних наночестица и дизајнирање општег модела за класификовање интеракција између ћелија и метал-оксидних наночестица вибрационом спектроскопијом.

У досадашњем раду, Мирјана Милетић је тестирала цитотоксичност честица CeO_2 , TiO_2 и BiFeO_3 на ћелијама меланома (линија A375) и карцинома грлића материце (линија HeLa). Радилa је на оптимизовању доза наночестица и времена инкубације са ћелијама којима се постиже умерено цитотоксичан ефекат, као и на оптимизацији метода за дисперговање наночестица. На основу резултата биолошких тестова цитотоксичности, за коришћење у Раман експериментима одабрала је две врсте наночестица церијум-диоксида (CeO_2 , обложене декстраном и необложене) и HeLa ћелије као модел-систем. Мирјана је овладала методом раманске спектроскопије и експериментално и теоријски у раду на Институту за физику, такође је на докторским студијама положила испит Физичкохемијске методе у биомедицини чији се садржај већим делом односио на раманску и инфрацрвену спектроскопију. Користила је две оптичке конфигурације за снимање раманских спектра ћелија инкубираних са наночестицама а након тога фиксираних формалдехидом које је затим анализирала помоћу метода мултиваријантне статистике (анализа главних компонената, енгл. PCA, парцијална регресија методом

најмањих квадрата, енгл. PLS, линеарна дискриминатна анализа, енгл. LDA) у програмском језику R. Посебну под-област њеног научног интересовања представља и развијање алгоритама за статистичку обраду и класификацију великог броја вибрационих спектра у овом програмском језику. Резултате анализе раманских спектра Мирјана корелише са биолошким тестовима ћелијског раста и вијабилности (бојењем сулфородаминоом и трипан плавим) и анализе ћелијског циклуса и апоптозе проточном цитометријом. На тај начин, се вишестрано прате ефекти интеракција наночестица са ћелијама и истовремено тестира степен самосталности вибрационе спектроскопије у проучавању датих ефеката. Резултати добијени у овој студији су представљени у раду који је послат на рецензију у часопис категорије M21 и у саопштењима на конференцији Photonica и летњој школи. У наведеним публикацијама је показано да се раманском спектроскопијом могу детектовати промене у ћелијском садржају ДНК, липида и протеина, као и варијације у секундарној структури протеина, и да се разлике у ефектима две врсте наночестица церијум-диоксида могу одредити суптилније и прецизније него стандардним биолошким тестовима цитотоксичности. Као додатну методу за праћење ефеката наночестица на ћелије Мирјана Милетић користи микроскопију на бази атомских сила (AFM), којом се карактеришу морфолошке промене на ћелијској мембрани, једру и другим структурама. Досадашња мерења су показала значајне модификације ових структура код третираних ћелија, у сагласности са њиховим раманским спектрима.

Мирјана је учествовала у анализи фотокаталитичке активности наноструктура $\text{Eu}^{3+}:\text{Pr}(\text{OH})_3$ у разграђивању органских загађивача и вибрационих особина ових наноструктура. Спектрофотометријским мерењима концентрација загађивача након третмана наноструктурама уз присуство светлосне побуде у ултраљубичастом делу спектра и анализом датих мерења одредила је динамику фотокаталитичке разградње азо-боје (загађивача). У истраживању је показано да Eu^{3+} површинска стања, NO_3^- групе као акцептори и дефектна стања кисеоничних ваканција доприносе фотокаталитичкој активности, јер спречавају брзу рекомбинацију електрон-шупљина парова, а да се промена њихових концентрација може искористити за појачавање адсорптивних или фотокаталитичких особина $\text{Pr}(\text{OH})_3$ наноструктура. Резултати овог истраживања објављени су у раду у часопису *Physical Chemistry Chemical Physics*.

Као стипендиста немачке академске организације DAAD, Мирјана Милетић је шест месеци боравила на Институту за фотонске технологије у Јени, Немачка (децембар 2017 - мај 2018). У оквиру овог истраживачког боравка, Мирјана је имала прилику да ради са ћелијским културама и непосредно се бави биолошким тестовима ефеката наночестицама CeO_2 на ћелијске линије THP-1 и HeLa. Истовремено је обављала мерења раманских спектра третираних ћелија "home-built" Раман микроскопу, специјално прилагођеном за мерења на ћелијама. У току овог истраживачког боравка Мирјана Милетић је користећи

раманску спектроскопију мапирала садржај наночестица у третираним ћелијама и тиме потврдила њихово присуство у цитоплазми третираних HeLa ћелија.

Мирјана Милетић је такође узела учешће у студији могућности употребе Раманове спектроскопије у дијагностици и праћењу акутних компликација дијабетеса типа 2, која се спроводи у сарадњи Института за физику са Метаболичком и Коронарном јединицом Ургентног центра Клиничког центра Србије. У студији су мерени и анализирани рамански спектри крвне плазме и серума дијабетичара у стању кетоацидозе, хипрегликемијског хиперосмоланог стања, као и након акутног инфаркта миокарда. Анализа је показала груписање спектра које се у извесној мери подудара са њиховом класификацијом на основу биохемијских и клиничких карактеристика. Планирано је да се ова студија у наредној години настави, а досадашњи резултати су представљени на међународној конференцији PHOTONICA радом „Study of acute complications of diabetes mellitus type II by Raman spectroscopy“.

Списак објављених радова

Радови у врхунским међународним часописима (M21):

[1] S. Aškračić, V. D. Araújo, M. Passacantando, M. I. B. Bernardi, N. Tomić, B. Dojčinović, D. Manojlović, B. Čaliја, **M. Miletić**, Z. D. Dohčević-Mitrović, Nitrate-assisted photocatalytic efficiency of defective Eu-doped Pr(OH)₃ nanostructures, Phys. Chem. Chem. Phys. 19, 31756 (2017).

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

[1] **M. Miletić**, S. Aškračić, I. Schie, J. Rüger, L. Korićanac, A. S. Mondol, B. Vasić, Z. Dohčević-Mitrović, Effects of cerium-dioxide nanoparticles in cervical cancer cells studied by Raman spectroscopy, PHOTONICA 2019, Vinča Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, pp. 132-132, isbn: 978-86-7306-153-5, Belgrade, Serbia, 26-30. Aug, 2019.

[2] **M. Miletić**, S. Askračić, D. Popović, M. Djordjević, I. Mrdović and Z. Dohčević-Mitrović, Study of acute complications of diabetes mellitus type II by Raman spectroscopy, PHOTONICA 2017 VI International School and Conference on Photonics, Belgrade, Institute of Physics Belgrade, pp. 109-109, isbn: 978-86-82441-46-5, Belgrade, Serbia, 27-31. Aug, 2017.

Радови послати на рецензију:

[1] **M. Miletić**, S. Aškračić, J. Rüger, B. Vasić, L. Korićanac, A. S. Mondol, J. Dellith, J. Popp, I. Schie, Z. Dohčević-Mitrović, Combined Raman and AFM detection of changes in HeLa cervical cancer cells induced by CeO₂ nanoparticles – molecular and morphological perspective, на рецензији у часопису категорије M21.

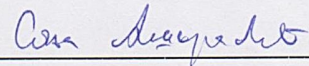
3. Закључак

Мирјана Милетић испуњава све услове за избор у звање истраживач сарадник предвиђене Правилником Министарства просвете, науке и технолошког развоја о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача.

Узимајући у обзир квалитет истраживачког рада кандидаткиње и њену мултидисциплинарну компетенцију коју је развила током досадашњег рада предлагемо Научном већу Института за физику да изабере Мирјану Милетић у звање истраживач сарадник.

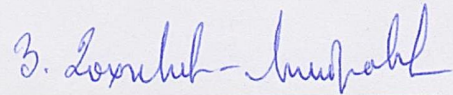
У Београду, 24. 12. 2019. године

Чланови комисије:



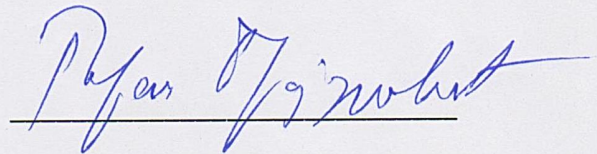
Др Соња Ашкрабић

научни сарадник, Институт за физику, Универзитет у Београду



Др Зорана Дохчевић-Митровић

научни саветник, Институт за физику, Универзитет у Београду



Др Горан Брајушковић

редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду