



Српско друштво за имунологију,  
молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ  
СРПСКИ  
КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ  
МЕДИЦИНЕ  
THE SECOND  
SERBIAN  
MOLECULAR  
MEDICINE  
CONGRESS  
КЊИГА  
САЖЕТАКА  
ABSTRACT  
BOOK**

Фоча, 2023  
Foca, 2023

Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**  
**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR MEDICINE CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**

**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR  
MEDICINE CONGRESS**

**Издавач:**  
Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину, Крагујевац

**Publisher:**  
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine, Kragujevac

**За издавача:**  
Небојша Арсенијевић

**For the publisher:**  
Nebojsa Arsenijevic

**Уредник:**  
Небојша Арсенијевић

**Editor:**  
Nebojsa Arsenijevic

**Штампа:**  
Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину

**The press:**  
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine

**Тираж:** 30

**Circulation:** 30

ISBN 978-86-904000-2-7





Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ THE SECOND  
СРПСКИ SERBIAN  
КОНГРЕС MOLECULAR  
МОЛЕКУЛСКЕ MEDICINE  
МЕДИЦИНЕ CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**КЊИГА САЖЕТАКА  
ABSTRACT BOOK**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

# АНТИГУМОРСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ БИНУКЛЕАРНИХ ЈЕДИЊЕЊА ГВОЖЂА СА ИЗОЦИЈАНИДНИМ ЛИГАНДОМ

Екатарина Михајловић<sup>1\*</sup>, Сања Јелача<sup>1</sup>, Лоренцо Бјанкалана<sup>2</sup>, Лоренцо Кјаверини<sup>2</sup>, Сања Мија-  
товић<sup>1</sup>, Стефано Закини<sup>3</sup>, Фабио Марчети<sup>2</sup>, Данијела Максимовић-Иванић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Београд; Србија

<sup>2</sup>Одељење за хемију и индустријску хемију, Универзитет у Пизи, Пиза; Италија

<sup>3</sup>Одељење за индустријску хемију „Тозо Монтианари“, Универзитет у Болоњи, Болоња; Италија

## САЖЕТАК

Лекови на бази метала се деценијама користе у терапији рака. Нажалост, њихова ефикасност је обично праћена значајном токсичношћу и због тога постоји стална потреба за развојем лекова са побољшаним безбедносним профилем. Гвожђе је важан елемент са строго регулисаним метаболизмом и игра кључну улогу у многим физиолошким процесима у организму, попут раста и развоја, што је посебно важно када су у питању ћелије рака. Пошто имају повећане потребе за гвожђем у односу на здраве ћелије, може се очекивати да ћелије рака буду осетљивије на третман једињењима гвожђа од здравих ћелија. У овој студији, испитан је цитотоксични ефекат бинуклеарних једињења гвожђа са изоцијанидним лигандом (Xyl-NC, XylNC+DMAP, Ind-NC) на ћелијама рака хуманог порекла: A2780 рак јајника, MCF-7 рак дојке и HCT116 колоректални карцином *in vitro*. Третман испитиваним једињењима је смањивао вијабилитет свих ћелија рака, док су A2780 одабране за даље истраживање као најосетљивије. Показало се да третман ћелија рака јајника бинуклеарним једињењима гвожђа са изоцијанидним лигандима индукује фероптозу, ћелијску смрт изазвану липидном пероксидацијом зависном од гвожђа. Изненађујуће, фероптоза је праћена инхибицијом продукције радикала који узрокују оксидативни и нитрозативни стрес - водоник пероксида и пероксинитрита. Поред тога, показало се да третман свим једињењима узрокује аутофагију ћелија рака јајника. Третман у комбинацији са инхибитором аутофагије 3-метил аденином додатно смањује вијабилитет ћелија, што сугерише да детектована аутофагија има цитопротективну улогу. Такође, третман испитиваним једињењима значајно је инхибирао пролиферацију ћелија рака јајника. Резултати добијени у овој студији указују да би бинуклеарна једињења гвожђа са изоцијанидним лигандима могла постати обећавајући агенси за лечење рака и стога захтевају додатну пажњу и детаљнија биолошка истраживања.

**Кључне речи:** рак јајника, једињења гвожђа, фероптоза, цитопротективна аутофагија

**Истраживање је финансирано средствима:** Истраживање је финансирано средствима Министарства науке, технолошког развоја и иновација, бр. 451-03-47/2023-01/200007.

# ANTITUMOR POTENTIAL OF DIIRON COMPOUNDS WITH ISOCYANIDE LIGANDS

Ekatarina Mihajlović<sup>1</sup>, Sanja Jelača<sup>1</sup>, Lorenzo Biancalana<sup>2</sup>, Lorenzo Chiaverini<sup>2</sup>, Sanja Mijatović<sup>1</sup>, Stefano Zacchini<sup>3</sup>, Fabio Marchetti<sup>2</sup>, Danijela Maksimović-Ivanić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković" – National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade; Serbia

<sup>2</sup> Department of Chemistry and Industrial Chemistry, University of Pisa, Pisa; Italy

<sup>3</sup>Department of Industrial Chemistry "Toso Montanari", University of Bologna, Bologna; Italy

## ABSTRACT

Metal-based drugs have been used as cancer therapeutics for decades. Unfortunately, their efficacy usually comes with significant toxicity and there is a constant need for the development of drugs with improved safety profile. Iron is an important element with tightly regulated metabolism and plays crucial role in many physiological processes in the body, like growth and development, which is particularly important for cancer cells. Since they have increased iron demands compared to healthy cells, it is expected that they could be more susceptible to treatment with iron compounds than healthy cells. In the present study, the cytotoxic effect of diiron compounds with isocyanide ligands (Xyl-NC, XylNC+DMAP, Ind-NC) was investigated on human cancer cell lines: A2780 ovarian cancer, MCF-7 breast cancer, and HCT116 colorectal carcinoma *in vitro*. Treatment with experimental compounds decreased the viability of all cancer cell lines, while A2780 was selected for further investigation as the most sensitive one. It was shown that treatment of A2780 cells with diiron compounds with isocyanide ligands caused ferroptosis, cell death induced by iron-dependent lipid peroxidation. Surprisingly, ferroptosis was accompanied by the scavenging of radicals causing oxidative and nitrosative stress - hydrogen peroxide and peroxytrite. Additionally, all 3 compounds induced autophagy in A2780 cells. Co-treatment with the autophagy inhibitor 3-methyl adenine further decreased cell viability, suggesting that detected autophagy had cytoprotective role. Furthermore, treatment with investigated compounds significantly inhibited the proliferation of A2780 cells. Results obtained in this study indicate that diiron compounds with isocyanide ligands could become promising agents for cancer treatment and therefore, require additional attention and further biological assessment.

**Key words:** ovarian cancer, iron compounds, ferroptosis, cytoprotective autophagy

**Funding:** This study was supported by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation of the Republic of Serbia, Grant No. 451-03-47/2023-01/200007.