



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. Фоча

**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

# АНТИТУМОРСКИ ПОТЕНЦИЈАЛ ИЗОНИМЕСУЛИДА И ЊЕГОВИХ ДЕРИВАТА КАРБОРАНА

Теодора Комазец<sup>1</sup>, Лиридона Усеини<sup>2</sup>, Сања Мијатовић<sup>1</sup>, Евамарија Хеј-Хокинс<sup>2</sup>,  
Данијела Максимовић-Иванић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Сijanковић”,  
Национални институт Републике Србије, Универзитет у Београду, Београд; Србија

<sup>2</sup>Факултет за хемију и минералогију, Институт за неорганску хемију,  
Универзитет у Лајпцигу, Лајпциг; Немачка

## САЖЕТАК

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) у које између осталог спада нимесулид показали су анти туморски ефекат против различитих типова туморских ћелијских линија. Потенцијални цитотоксични ефекат изонимесулида, члана породице нимесулида, и његових деривата карборана одређен је на HT29, HCT116, MCF-7, A375 и A549 хуманим ћелијским линијама. Вијабилност свих тестираних ћелијских линија је дозно-зависно смањена, што је показано МТТ и CV тестовима. Селективност ових једињења према туморском фенотипу је показана на MRC-5 ћелијама и ћелијама перитонеалног ексудата миша, под идентичним експерименталним условима. Проточна цитофлуориметријска анализа је открила значајно смањење деобног потенцијала MCF-7 ћелија, након третмана изонимесулидом и његовим одабраним дериватима карборана (4a и 4b). Показано је да су карборански деривати изонимесулида изазвали снажну апоптозу која није била посредована активацијом каспазе. Са друге стране, изонимесулид је покренуо апоптозу посредовану активацијом каспаза и смањио пролиферацију знатно нижом стопом од његових карборанских деривата. У даљем истраживању апоптозу потврђујемо пропидијум јодид бојењем MCF-7 ћелија применом флуоресцентне микроскопије. Код третираних ћелија уочавамо интензивну апоптозу која се манифестује неправилним обликом једара и кондензацијом хроматина. Коначно, инхибирана производња реактивних врста кисеоника и азота примећена је само у случају деривата 4b. Нове карактеристике изонимесулида и његових деривата карборана огледају се у њиховом снажном анти туморском потенцијалу, што отвара бројне могућности за даља истраживања.

**Кључне речи:** канцер, изонимесулид, деривати карборана, анти туморски потенцијал

**Рад је публикован:** Isonimesulide and Its Carborane Analogues as Isoform-Selective COX Inhibitors and Antitumor Agents. *Advanced Therapeutics*. Useini L, Komazec T, Laube M, Lönnecke P, Schädlich J, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Pietzsch J, and Hey-Hawkins E. 2023, 2300117. doi.org/10.1002/adtp.202300117. Epub 24 May 2023. (IF=5,003)

**Истраживање је финансирано средствима:** Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-47/2023-01/200007), Лајбниц институт за биљну биохемију, Хале, из Немачке службе за академску размену (ДААД) и Хопштајнер (Simon H. Steiner Hopfen GmbH)

# ANTITUMOR POTENTIAL OF ISONIMESULIDE AND ITS CARBORANE DERIVATIVES

Teodora Komazec<sup>1</sup>, Liridona Useini<sup>2</sup>, Sanja Mijatović<sup>1</sup>, Evamarie Hey-Hawkins<sup>2</sup>,  
Danijela Maksimović-Ivanić<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Faculty of Chemistry and Mineralogy, Institute of Inorganic Chemistry, Leipzig University, Leipzig; Germany

## ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as nimesulide have shown antitumor effects against different types of tumor cell lines. The potential cytotoxic effect of isonimesulide, a member of the nimesulide family, and its carborane derivatives was determined against HT29, HCT116, MCF-7, A375, and A549 human cell lines. The viability of all tested cell lines was dose-dependently decreased as shown by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide and crystal violet assays. The selectivity of these compounds toward a tumor phenotype was demonstrated on MRC-5 and peritoneal exudate cells under identical experimental conditions. Flow cytometric analysis revealed a significant reduction in the division potential of MCF-7 cells treated with isonimesulide and two selected carborane derivatives (4a and 4b). Subsequently, isonimesulide carborane derivatives induced strong apoptosis which was not mediated by caspase activation. On the other hand, isonimesulide initiated caspase-mediated apoptosis and reduced proliferation at a significantly lower rate than its carborane derivatives. In further investigations, intensive apoptosis manifested with the irregular shape of nuclei, and chromatin condensation was confirmed by propidium iodide (PI) staining of treated MCF-7 cells using fluorescent microscopy. Finally, the inhibited production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) was observed only in the case of 4b. The new features of isonimesulide and its carborane derivatives are reflected in their strong antitumor potential, which opens numerous possibilities for further research.

**Key words:** cancer, isonimesulide, carborane derivatives, antitumor potential

**The paper is published:** Isonimesulide and Its Carborane Analogues as Isoform-Selective COX Inhibitors and Antitumor Agents. *Advanced Therapeutics*. Useini L, Komazec T, Laube M, Lönnecke P, Schädlich J, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Pietzsch J, and Hey-Hawkins E. 2023, 2300117. doi.org/10.1002/adtp.202300117. Epub 24 May 2023. (IF=5,003)

**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