

Биолошки факултет  
Број захтева: 15/459-1  
Датум: 15.07.2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

### ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата: **Леле Р. Шурлан, дипломираног биолога.**

КАНДИДАТ: **Лела Р. Шурлан**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 26.04.2012. године, својим актом под бр. 02 Број: 06-18368/17-12 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата која је гласила:

**„Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“.**

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Леле Р. Шурлан**, образована је на VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 09.05.2014. год, одлуком Факултета под бр. 15/292-09.05.2014. год. у саставу:

Име и презиме члана Комисије	Звање	Научна област
1) Др Александра Кораћ	Редовни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет	Биологија ћелија и ткива
2) Др Иван Тулић	Редовни професор, Универзитет у Београду- Медицински факултет	Гинекологија и акушерство
3) Др Весна Оташевић	Виши научни сарадник, Универзитет у Београду- Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“	Биологија- Физиологија
4) Др Бато Кораћ	Ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет	Физиологија животиња и човека

**Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: Леле Р. Шурлан, на IX редовној седници одржаној 15. јула 2014. године.**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

**Прилог:**

- 1. Извештај Комисије са предлогом.**
- 2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја**
- 3. Потврда о раду**



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/459-15.07.2014.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на IX редовној седници одржаној 15.07.2014. године, донело је

### О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Леле Р. Шурлан, под називом:

**„Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“.**

Универзитет је дана 26.04.2012. године својим актом под бр. 02 Број: 06-18368/17-12 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

**Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

**Б1. Радови у часописима међународног значаја:**

- 1 Otašević V, Šurlan L, Vučetić M, Tulić I, Buzadžić B, Stančić A, Janković A, Veličković K, Golić I, Markelić M, Korać A, Korać B. *Different expression patterns of mitochondrial OXPHOS components and mitofusin 1/dynamin related protein 1 is associated with human embryo fragmentation*. *Reprod. Fert. Develop.* 24: **In press**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 09.05.2014. године, прихваћен је извештај ментора др Александре Кораћ, редовног професора Биолошког факултета универзитета у Београду и др Ивана Тулића, редовног професора Медицинског факултета, Универзитета у Београду, о урађеној докторској дисертацији **Леле Р. Шурлан**, ембриолога Клинике за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду, под насловом: **„Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“**, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Александра Кораћ, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Иван Тулић, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду, др Весна Оташевић, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и др Бато Кораћ, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и подноси Наставно-научном већу следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Леле Р. Шурлан**, ембриолога, под насловом **„Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“**, написана је на 78 страна и садржи 7 поглавља, 3 табеле, 5 схема, 16 слика, 1 график и 5 хистограма. Поглавља су подељена на: **Увод** (12 страна), **Циљ истраживања** (2 стране), **Материјал и методе** (13 страна), **Резултати** (32 стране), **Дискусија** (10 страна), **Закључци** (3 стране) и **Литература** (6 страна).

#### Анализа докторске дисертације

У **уводном делу** дисертације дат је општи приказ проблематике и систематизовани су литературни подаци релевантни за разумевање истраживања. Приказани су проблеми који прате асистирану, *in vitro* фертилизацију (IVF) код људи од самих почетака, седамдесетих година прошлог века и рођења прве „бебе из епрувете“ до данас. Посебна пажња посвећена је проблему смањења и/или губитка развојног потенцијала раног ембриона (застој развића – „*embryo arrest*“) фрагментацијом бластомера, и приказана је консензусом постигнута оцена ембриона по степену фрагментације. Фрагментација, као морфолошка појава мембранских телашаца испуњених цитоплазмом и/или органелама током првих деоба браздања сагледана је детаљно како са основног, биолошког, тако и са клиничког, практичног аспекта.

Кандидаткиња се дотакла подељених мишљења о развојном капацитету, способности опоравка фрагментисаних ембриона и истакла да је број студија које расветљавају детаље ове појаве и њену физиолошку основу неочековано оскудан, а да је ембриолозима и стручној јавности доступан изузетно мали број података о структури и ултраструктури раних ембриона. Наведени су разлози због којих неинвазивна, конвенционална морфолошка оцена раних ембриона даје само делимичну слику њиховог квалитета, не улазећи у очуваност молекулског наслеђа јајне ћелије и нарочито, биоенергетског потенцијала за даљи развој.

Посебна пажња посвећена је управо субћелијском и биоенергетском аспекту фрагментације раних ембриона који резултирају у застоју развића, као и митохондријама – органелама које у том процесу имају кључну улогу. С обзиром да ембрион целокупну митохондријалну популацију наслеђује од јајне ћелије, приказана су досадашња сазнања о улози митохондријалне популације у животу и смрти јајне ћелије, као и претпостављени молекулски механизми и регулатори расподеле митохондрија на бластомере, њихов метаболички, транскрипциони и траслациони потенцијал.

На крају, истакнут је значај обједињавања базичних и клиничких истраживања у области асистираних репродукције и проучавања свих нивоа развоја раних ембриона: молекулског, ћелијског и ембрионалног, како би се, са једне стране развиле нове, прецизније, неинвазивне методе за процену квалитета ембриона, а са друге, не мање важне стране, указало на могуће путеве интервенисања на нивоу гајења ембриона *in vitro* и спречавања фрагментације чиме би се подједнако допринело ефикаснијој селекцији најбољих ембриона за трансфер и већем броју живорођене деце.

У другом делу рада представљени су **циљ**, предмет, и хипотезе истраживања спроведеног у оквиру докторске дисертације. У овој целини дат је детаљан план рада и опис експерименталног приступа примењеног у описаном истраживању. Као појединачни циљеви рада постављени су: утврђивање присуства, морфологије и постојања градијента у дистрибуцији митохондрија између и унутар бластомера односно фрагмената; функционог стања митохондрија и постојања евентуалних разлика код квалитетних – нефрагментисаних, те ниско-фрагментисаних и високо-фрагментисаних ембриона; утврђивање укључености реактивних врста, тј. редокс-зависних механизма у фрагментацији и то пре свега на нивоу митохондрија ембриона; утврђивање постојања активних механизма репарације и компензовања раних поремећаја у периоду првих деоба браздања на нивоу митохондријалне популације ембриона и расветљавања улоге митохондрија у систему одржавања функционалне равнотеже раних ембриона и балансирања између наставка и застоја у развоју.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** кандидаткиња је дала опис коришћеног материјала и примењених експерименталних техника. Истраживање је укључило фрагментисане и нефрагментисане хумане преимплантационе ембрионе добијене поступцима IVF, у стадијуму Дан-2 до Дан-4 по добијању ооцита (дан пункције фоликула је Дан 0) и то искључиво ембрионе који су изостављени из поступка ембриотрансфера као сувишни или неквалитетни те као такви донирани у научно-истраживачке сврхе, по прибављању писане сагласности информисаних пацијената (пар укључен у поступак вантелесне оплодње). Ембриони су добијени технологијом биомедицински потпомогнутог оплођења (контролисана оваријална стимулација по стандардизованим клиничким протоколима, пункција фоликула са аспирацијом ооцита  $34 \pm 1$  сата по администрацији финалне инјекције hCG; култура

ооцита, сперматозоида, *in vitro* фертилизација и култура ембриона у комерцијално доступним медијумима и по стандардизованим процедурама ембриолошке лабораторије). Током култивације на ембрионима није вршена никаква нестандартна манипулација у смислу експеримента јер је њихова култивација законски дозвољена искључиво у сврхе зачећа и добијања детета. Све процедуре, поступци добијања и анализе одобрене су од стране Етичког одбора Клиничког центра Србије. Рани ембриони донирани у научно-истраживачке сврхе за потребе ове дисертације су у том смислу део исте кохорте и као такви подвргнути биолошком заустављању и даљим анализама.

Улога митохондрија у развоју, односно фрагментацији раних ембриона испитивана је праћењем митохондријалне динамике (структурне и метаболичке), као и продукцијом и локализацијом азот оксида (NO) (коришћењем специфичне флуоресцентне пробе, диамино-флуоресцеин-2-ацетат) у зависности од степена фрагментације ембриона, у циљу расветљавања улоге митохондрија и реактивних врста у овом патолошком процесу.

Окарактерисани су метаболички аспекти функционисања ембриона, пре свега метаболички статус митохондрија, нарочито током различитих фаза фрагментације, праћењем генске експресије компоненти респираторног ланца. Функциони статус митохондрија у различито фрагментисаним ембрионима, праћен је коришћењем катјонских флуоресцентних проба Mitotracker Green (MT-G) и Mitotracker Green Orange, које улазе у митохондрије независно, односно зависно од њиховог мембранског потенцијала, тиме обележавајући и „делећи" популацију митохондрија на активну и неактивну. Такође одређена је и количина митохондријалне ДНК у ембрионима са различитим степеном фрагментације.

С обзиром на значај детерминисања разлика између ниске и масивне фрагментације, поред разлике у количини и локализацији NO испитивано је и постојање евентуалних разлика у митохондријалној дистрибуцији у различито фрагментисаним ембрионима, као и између blastomera у ембриону. Такође, митохондријална редистрибуција током ембрионалног развоја праћена је и ради утврђивања њихове улоге у енергетској хомеостази током развоја ембриона. У циљу карактеризације маркера одбацивања ембриона, праћено је груписање митохондрија у кластере, као и колокализација митохондријалних кластера и ензима који продукују реактивне врсте, нарочито NO.

Редокс зависни сигнални путеви у фрагментацији, односно развоју ембриона у овом експерименталном моделу су дефинисани преко одговора на нивоу одабраних ензима кључних за продукцију  $O_2^{\cdot-}$ , NADPH оксидазе (NOX) те изоформи NO синтаза (NOS): ендотелијална, неуронална и индуцибилна NOS.

Да би остварила постављене циљеве, кандидаткиња је током истраживања користила спектар различитих методолошких приступа: имунохистохемијски и имуноцитохемијски, за одређивање присуства, специфичне локализације протеина, као и субћелијске колокализације одређених протеина; специфичне методе микроскопије (светлосна, електронска, конфокална), морфометријске и стереолошке анализе, и квантитативни q-PCR (*енгл.*, polymerase chain reaction) за праћење експресије гена.

Ради проналажења статистичких релација између експресионих профила анализираних молекула у различитим спупњевима фрагментације, примењен је GraphPad Software 3.03 и то ANOVA, па Tukey тест а ради утврђивања степена колокализације коришћен је Pearson-ов коефицијент.

Поглавље **Резултати** чини неколико засебних целина. У првој целини детаљно су испитане морфолошке одлике ембриона на нивоу светлосне и електронске микроскопије. Резултати су детаљно описани и богато илустровани фотографијама и

електрон-микрографијама. Утврђене су и описане фазе фрагментације, облик, број и распоред фрагмената и упоређен са морфологијом бластомера. Ови резултати указали су на митохондрије као главне органеле-учеснике у овом процесу, наиме, показано је присуство две различите популације митохондрија, у бластомерима и фрагментима, као и специфично удруживање митохондрија и проширеног ендоплазмског ретикулума (вакуола). Кластерисање и купловање митохондрија и ендоплазмског ретикулума прогресивно се увећава са степеном фрагментације, а митохондрије се релокализују ка периферији. Запажена је и појава избацивања митохондрија из очуваних, нефрагментисаних бластомера.

У циљу визуализације органела и места продукције NO, праћена је колокализација са митохондријама обележеним митотракером. Резултати су показали интензивну продукцију азот оксида у митохондријама фрагмената, што је у корелацији са високом имуноекспресијом ензима за продукцију NO, посебно неуроналном изоформом pNOS, чије присуство је детектовано и у митохондријама.

Друга целина овог поглавља посвећена је цитолошким и молекулским „покушајима“ ембриона да се опорави и настави развој. Показано је, по први пут у ембрионима, да бластомере остварују јединствен начин комуникације формирањем и секретовањем специфичних микровезикула-егзозома. Такође, у намери да се ослободи оштећених и нефункционисаних органела ембрион, односно бластомере активирају процес контролисане микро-аутофагије која поред митохондрија може да захвати и нуклеус.

Последња целина је конципирана да утврди молекулске механизме који леже у основи ремоделирања митохондријалне популације и доведе до застоја развића. Експресија иРНК компоненти респираторног ланца кодираних митохондријалним геномом показала је смањење код ниско фрагментисаних ембриона у односу на контролне и високо фрагментисане, што је било у сагласности са структурно-организационим променама митохондрија и њиховим функционисањем. Количина митохондријалне ДНК у ембрионима са различитим степеном фрагментације је такође у сагласности са променама генске експресије компоненти респираторног ланца, смањена код ниско фрагментисаних и значајно већа код високо фрагментисаних у односу на контролне ембрионе доброг квалитета.

У поглављу **Дискусија** разматрани су резултати истраживања, упоређени су са досадашњим доступним литерарним подацима и истакнут је њихов значај. И поред бројних студија објављених од 1980. године до данас, тачни морфолошки кораци током фрагментације, са финим детаљима ултраструктурне реорганизације бластомера и органела нису студирани. У овој тези јасно је показана улога митохондријалне популације у ултраструктурним и молекулским променама раног хуманог ембриона током фрагментације, а кандидат је све резултате дискутовао кроз призму везе са застојем развића и у контексту клиничких, патофизиолошких значаја резултата и могућност опоравка ембриона.

На крају, поглавље **Закључци** сажима најважније ставове изнете у дискусији. Фрагментација раног ембриона последица је поремећаја на нивоу митохондријане популација која се читава на ћелијском и молекулском нивоу као последица измењене генске и протеинске експресије компоненти оксидативне фосфорилације, АТФ синтазе, количине митохондријалне ДНК, протеина укључених у ремоделирање митохондрија, митофузина 1 (Mfn 1) и митофисина 1 (Drp1) и протеина (изоформе NOS) укључених у регулацију ремоделирања продукцијом NO. Због нарушене структуре и функције митохондрија, и тиме биоенергетике, ембрион покушава да се опорави укључивањем цитолошких репаративних механизма као што су митоптоза, одстрањивање

митохондрија и фрагмената, па и делова нуклеуса микро-аутофагијом, али и укључивањем специфичне комуникације између хелија формирањем егзозома.

У поглављу **Литература** наведене су референтне и коришћене публикације које обухватају 95 референци цитираних у тексту докторске дисертације.

## БИБЛИОГРАФИЈА

### Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

M14 Поглавље у монографији националног значаја

- 1 **Šurlan L**, Radunović N. 2013. Poglavlje: *Od normogeneze do onkogeneze i natrag: gde su okviri i granice?* U: *Novosti u hum.rep. - gde smo danas? Deo treći; Novine u HR*, monografija, Urednik N Radunović, Izdavač: Novi Astakos, Udruženje za HRS, Beograd, str. 63-68. ISBN 978-86-88525-09-1
- 2 **Surlan L**, Radunovic N. 2013. *Biomarkeri – od moćnih alatki do balasta – kako naći pravu meru?* U: *Imidžing i biomarkeri – perspektive i očekivanja*, Urednik N Radunović, Izdavač: Novi Astakos, Udruženje za perinatologiju, Beograd, str. 15-19. ISBN 978-86-88525-08-4
- 3 **Šurlan L**. 2012. *Od Mendelove genetike do epigenetike - da li je vreme za metagenetiku?* Novine u HR, monografija, Urednik N Radunović, Izdavač: Novi Astakos, Udruženje za HRS, Beograd, str. 16-19. ISBN 978-86-88525-03-9
- 4 Radunović N, **Šurlan L**. 2012. *Epigenetika i asistirane reproduktivne tehnologije – od neprepoznavanja do dijaloga*. Novine u HR, monografija, Urednik N Radunović, Izdavač: Novi Astakos, Udruženje za HRS, Beograd, str.9 -16. ISBN 978-86-88525-03-9
- 5 **Šurlan L**, Korać A, Radunović N. 2011. *Poglavlje 1: Sex Cross-Talk: Nastanak i opstanak polnosti*. U: *Cross Talk From cell to Human*. Urednik N Radunović, Udruženje za Humanu Reprodukciju Srbije, Beograd, 11-18. ISBN 978-86-88525-03-9
- 6 **Šurlan L**, Krstić A, Macanović B, Vuletić S, Stanković V, Radunović N. 2011. *Poglavlje 15: Izjednačen sistem procene embriona*. U: *Cross Talk From cell to Human*, Ed Radunović N, Udruženje za Humanu Reprodukciju Srbije, Beograd, 123-125. ISBN 978-86-88525-03-9
- 7 Ljubić A, Micić J, **Šurlan L**, Marković A. 2011. *Poglavlje 17: Očuvanje fertilitnosti cryo-prezervacijom*. U: *Cross talk From Cell to Human*, Urednik N Radunović, Udruženje za humanu reprodukciju Srbije, Beograd, 129-132. ISBN 978-86-88525-03-9
- 8 **Šurlan L**, Radunović N. 2011. *Osnovi Urgentne Perinatologije.Omics - veza između sistemske i “HD” biologije i perinatologije*. U: *Urgentna stanja u Perinatalnoj medicini*, Urednik N Radunović, Novi Astakos, Beograd, 9-15. ISBN 978-86-88525-01-5



M52 Радови у часописима националног значаја

- 1 **Šurlan L**, Radunović N. 2009. *Cryopreservation in ART: Principles, Obstacles and Future perspectives*. Acta Clinica: Assisted reproduction technology in infertility therapy. Gost urednik: N Radunović, Klinički Centar Srbije, Beograd, 9: 245-254. ISSN 1451-1134.

M34 Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

- 1 Stanković V, Protić I, **Šurlan L**, Tulić L, Micić D.J, Stojnić J, Spremović S, Vidaković S, Radunović N, Tulić I. *Koliko su "uspešne" normozoospermije iz programa vantelesne oplodnje na KGA "Višegradska"*. 8. Međunarodni simpozijum - Novosti u humanoј reprodukciji, Beograd, Srbija. 22-23 novembra 2013. U Poglavlje: PRILOZI - oralna saopštenja, pp208 - 210,
- 2 Stanković V, **Šurlan L**, Radunović N, Tulić I, Ljubić A, Vidaković S, Spremović S, Stojnić J, Micić J. *Značaj analize rezultata vantelesne oplodnje*. 6. Simpozijum sa međunarodnim učešćem; Novosti u humanoј reprodukciji, 2-3.decembra 2011, Beograd, Srbija, Poglavlje 30, pp 207
- 3 **Šurlan L**, Radunović N. *Cell and its environment: How we "see" them*. 5th International symposium Recent Advances in Human Reproduction. Beograd, Srbija, 19.-20.novembra 2010. U: Imaging in Human Reproduction, Ed: N Radunović, Beograd 2010, pp 13–19.
- 4 **Šurlan L**, Stanković V, Tulić I, Radunović N. *Koji vam je procenat? Upotreba i razumevanje IVF statistike*. 4. Simpozijum sa međunarodnim učešćem: Novosti u humanoј reprodukciji, Beograd, Srbija, 27-28.novembra 2009, pp 46-47.
- 5 **Šurlan L**. *Zalihe humanih oocita - nepovratna regresija kontra neo-oogenezi: novi koncepti u histologiji*. 3. Simpozijum sa međunarodnim učešćem: Novosti u humanoј reprodukciji, Beograd, Srbija, 5-6. decembra 2008, pp 83-84.
- 6 Stanković V, **Šurlan L**, Tošić T, Tulić I, Radunović N, Ljubić A, Vidaković S, Spremović S, Stojnić J. *Istovremena primena IVF i ICSI metode - da ili ne?* 3. Simpozijum sa međunarodnim učešćem: Novosti u humanoј reprodukciji, Beograd, Srbija, 5-6. decembra 2008, pp 92.
- 7 Tošić T, **Šurlan L**, Radunović N. *Povezanost dana embriotransfera sa osobinama embriona i ishodom postupka vantelesne oplodnje (pilot studija)*. 3. Simpozijum sa međunarodnim učešćem: Novosti u humanoј reprodukciji, Beograd, Srbija, 5-6. decembra 2008, pp 94.

M64 Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја штампана у изводу

- 1 **Šurlan L**, Golić I, Otašević V, Veličković K, Stanković V, Tulić I, Markelić M, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. *Aktivna uloga mitohondrijalne populacije u fragmentaciji blastomera ranih embriona*. Prvi kongres – Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini – perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P-25, pp. 65.
- 2 **Šurlan L**, Stanković V, Radunović N. *Osobine ćelija koje određuju uspešnost krioprezervacije*. Simpozijum: Vitifikacija – novi postupak u vitifikaciji oocita i

embriona. IGA KCS, Beograd, Srbija. 27-29.septembra 2007, O-2.

- 3 **Šurlan L**, Stanković V, Radunović N. *Odmrzavanje oocite, embriona ili blastociste – rizična karika u krioprezervaciji*. Simpozijum: Vitifikacija – novi postupak u vitifikaciji oocita i embriona. IGA KCS, Beograd, Srbija. 27-29. septembra 2007, O-7.
- 4 **Šurlan L**, Vuletić S. Radulović S. *Stem ćelije – pravci istraživanja i primena*. In Vitro Fertilization Update Workshop, 26. mart 2005, Beograd, Srbija, CD seminar book, 2005.

### Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

M21 Радови у врхунским часописима међународног значаја

1. Otašević V, **Šurlan L**, Vučetić M, Tulić I, Buzadžić B, Stančić A, Janković A, Veličković K, Golić I, Markelić M, Korać A, Korać B. *Different expression patterns of mitochondrial OXPPOS components and mitofusin 1/dynamin related protein 1 is associated with human embryo fragmentation*. *Reprod. Fert. Develop.* 24: **In press**

M34 Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

- 1 **Surlan L**, Otasevic V, Velickovic K, Golic I, Vucetic M, Stankovic V, Stojnic J, Radunovic N, Tulic I, Korac B, Korac A. *Exosomes as bioactive messengers in a critical time for preimplantation embryos – an ultrastructural study*. *Human Reproduction*, Vol.28, No S1 June 2013, i186
- 2 **Surlan L**, Tulic L, Micic D.J, Stojnic J, Stankovic V, Otasevic V, Tulic I, Korac A. *How to build a better platform for poor prognosis patients: clinical, molecular or interdisciplinary efforts for personalized approach?* 5th International IVI Congress Congress, Seville, Spain, 2013.
- 3 **Šurlan L**, Stankovic V, Micic JD, Stojnic J, Ljubic A, Radunović N, Tulić I. *We picked up 1, 2 or 3 oocytes. Have we done enough?* 1st Meeting on Oocyte: from Basic Research to Clinical Practice. Ovarian Club, Barcelona, Spain, 3.-6.novembar 2011. Subm. No. 1043856.
- 4 **Šurlan L**, Golić I, Otašević V, Veličković K, Stanković V, Micić JD, Tulić I, Grubić M, Korać B, Korać A. *Mitoptosis can contribute to the blastomeres fragmentation*. The 4th International IVI Congress. Valencia, Spain, April 7-9, 2011, P-13, pp. 65.

#### **The best abstract award.**

- 5 **Šurlan L**, Golić I, Tulic I, Otasevic V, Korać B, Korać A. *Mitochondrial distribution and nitric oxide production in partially fragmented human embryo*. 52nd Symposium of the Society for Histochemistry. Prague, 1.-4. septembar 2010, P-19, pp. 92.

M32 Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу

- 1 Golić I, **Šurlan L**, Otašević V, Korać B, Korać A. *Mitochondrial distribution and nitric*

*oxide production in partially fragmented human embryo*. Workshop “Mitochondria and reproduction” - Joint event of FP7 Project ReProForce and COST Action FA0602, Sofia, Bulgaria, June 2-3, 2010.

M63 Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини

- 1 Golić I, Šurlan L, Tulić I, Korać B, Otašević V, Korać A. *The correlative microscopy of partially fragmented human embryos*. Četvrti srpski kongres za mikroskopiju, 11-12. oktobar 2010, Beograd. Program i knjiga proširenih apstrakata, str. 117-118, 2010.

M64 Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја штампана у изводу

- 1 Otašević V, Korać A, Vučetić M, Šurlan L, Tulić I, Stančić A, Janković A, Buzadžić B, Veličković K, Markelić M, Golić I, Korać B. *Uloga mitohondrija u fragmentaciji ranih in vitro humanih embriona*. Drugi kongres – Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina. Niš, Srbija, 28. septembar 2013, P47, pp. 85, 2013.
- 2 Šurlan L, Golić I, Otašević V, Veličković K, Stanković V, Tulić I, Markelić M, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. *Aktivna uloga mitohondrijalne populacije u fragmentaciji blastomera ranih embriona*. Prvi kongres - Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive. 24. septembar 2011, Beograd, Srbija, P-25, pp. 65.

### Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација Леле Р. Шурлан, под насловом „Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“, представља веома значајан допринос изучавању ћелијских и молекулских аспеката и основа фрагментације раних хуманих ембриона гајених *in vitro*. Резултати ове докторске дисертације јасно су указали на значајну улогу митохондријалне популације у одржању ембриона *in vitro*, структурну и молекулску промену током фрагментације, указујући на тај начин и на путеве модулације који би омогућили успешнију асистирану репродукцију.

Студија је показала да свака неправилна транскрипциона (ин)активација митохондријално-кодираних компоненти оксидативне фосфорилације током раног развоја ембриона *in vitro* је повезана са смањењем митохондријалног мембранског потенцијала, смањењем митохондријалне активности, фрагментацијом ембриона и коначно, компромитованим развојем ембриона. Поред тога, резултати су показали да ембрион покушава да „опорави“ митохондријалну популацију током фрагментације, манипулишући садржајем митохондријалне ДНК, као и кључним регулаторима митохондријалног ремоделирања.

Резултати до којих је кандидаткиња дошла значајно продубљују сазнања о природи фрагментације као патолошком и/или регулаторном процесу на финијем биолошком нивоу и употпуњавају вишезначност појма „квалитет ембриона“. Такође, дисертација доприноси унапређивању техника асистиране репродукције, а тиме и већој успешности њихове примене: стопама имплантације и живорођених здравих IVF беба.

На основу изложене анализе докторске дисертације, Комисија закључује да су постављени задаци остварени и да су постигнути резултати оригинални. Стога, чланови Комисије са задовољством предлажу Наставно-научном већу Биолошког

факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације кандидата Леле Р. Шурлан, под насловом насловом „Молекулске и ултраструктурне промене током фрагментације преимплантационих хуманих ембриона: веза са застојем развића“.

**КОМИСИЈА:**

---

**др Александра Кораћ**, редовни професор  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

---

**др Иван Тулић**, редовни професор  
Медицински факултет, Универзитет у Београду

---

**др Весна Оташевић**, виши научни сарадник  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Универзитет у Београду

---

**др Бато Кораћ**, ванредни професор  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

У Београду, 30.06.2014. године