

Биолошки факултет
Број захтева: 33/138-1
Датум: 12.6.2015.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ: **Андреј В. Коренић**

студент докторских студија на студијском програму Биологија, Неурофизиологија са биофизиком .

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Улога аутофагије у алтернативном енергетском метаболизму астроцита гајених у различитим метаболичким условима *in vitro*“.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 24.04.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-1920/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro*“.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 17.04.2015. год, одлуком Факултета под бр. 33/80-17.04.2015. год. у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Лидија Раденовић	редовни професор	неуробиологија	Универзитет у Београду- Биолошки факултет
2.	др Павле Анђус	редовни професор	физиологија животиња и човека, биофизика	Универзитет у Београду- Биолошки факултет
3.	др Невена Зоговић	научни сарадник	неуробиологија	Универзитет у Београду- Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Наставно-научно веће факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној 12. јуна 2015. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Прилог: 1. Реферат комисије са предлогом.

2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању реферата

3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид у јавности, уколико је таквих примедби било.

4. Електронска верзија.



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

33/138-12.6.2015.

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 VIII редовној седници одржаној 12.6.2015. године, донело је

О Д Л У К У

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

Андреја Коренића, под називом:

„Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro*“.

Универзитет је дана 24.04.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-1920/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

Korenić A, Boltze J, Deten A, Peters M, Andjus P, Radenović L. (2014) Astrocytic Mitochondrial Membrane Hyperpolarization Following Extended Oxygen and Glucose Deprivation. *PlosOne*, 9(2):e90697. IF 4.015 M21

Korenic A, Andjus P, Radenovic L, Spasojevic I. (2015) The role of autophagy and lipolysis in survival of astrocytes under nutrient deprivation. *Neurosci Lett*, 595:128-133. *IF 2.201*

Korenic A, Andjus P, Radenovic L, Spasojevic I. (2015) The role of autophagy and lipolysis in survival of astrocytes under nutrient deprivation. *Neurosci Lett*, 595:128-133. *IF 2.201 M23*

Декан Биолошког факултета

Доставити:

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

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 17.04.2015. године, прихваћен је извештај ментора проф. др Лидије Раденовић, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду о урађеној докторској дисертацији **Андреја Коренића**, истраживача-сарадника, у Центру за ласерску микроскопију Биолошког факултета, под насловом „**Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro***“. На истој седници одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Лидија Раденовић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду – ментор, др Павле Анђус, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду – члан и др Невена Зоговић, научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду – члан.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Андреја Коренића** под насловом „**Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro***“ садржи следеће целине: Насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору и члановима Комисије, Захвалницу, Сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област, Ужа научна област и УДК број), Садржај, Скраћенице, текст рада по поглављима, као и прилоге – Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије дисертације, Изјаву о коришћењу и Биографију аутора. Докторска дисертација написана је на 82 стране, илустрована је са 15 слика, 16 графикана, и подељена је у 7 поглавља: Увод (20 страна), Циљеви истраживања (1 страна), Материјал и методе (11 страна), Резултати (23 стране), Дискусија (12 страна), Закључци (2 стране) и Литература (13 страна).

Анализа докторске дисертације:

У **УВОДУ**, кандидат Андреј Коренић, кроз рационално осмишљене целине, користећи најновија научна сазнања, даје јасан преглед актуелних истраживања која се односе на проблематику докторске дисертације. Увод докторске дисертације написан је у шест целина. У делу „*Исхемија – осетљивост мозга на недостатак кисеоника и глукозе*“ описан је појам, узроци и и типови мождане исхемије, као и могући механизми настанка оштећења можданог ткива у стању смањеног протока крви кроз мозак са акцентом на

значај кисеоника и глукозе, као и поређење *in vivo* и *in vitro* модела мождане исхемије. У делу „Улога астроцита у централном нервном систему“ дати су литературни подаци о значају и улози астроцита у енергетској хомеостази мозга, како у потрошњи, тако и у производњи енергије и подршци коју пружају неуронима у њиховој функцији. Део „Отпорност астроцита на метаболички стрес“ сумира досадашња сазнања о разликама у отпорности на недостатак кисеоника и глукозе које постоје између неурона и астроцита када се пореде *in vivo* и *in vitro* услови. Овај део детаљно приказује податке из литературе о ефекту депривације кисеоника, глукозе, кисеоника и глукозе на преживљавање астроцита у култури. У делу „Метаболизам глукозе у астроцитима – улога у енергетици мозга“ дат је преглед литературних података о механизмима метаболизма глукозе у астроцитима, од разноврсности супстрата које астроцити могу да користе у производњи енергије, преко гликолитичког метаболизма, до синтезе гликогена што је специфично за астроците као начин складиштења глукозо-6-фосфата. У делу „Оксидативна фосфорилација“ описан је појам транс-мембранског потенцијала митохондрија астроцита, услова који доводе до хиперполаризације/деполаризације, као и ефекти депривације кисеоника, глукозе, посебно и заједно на овај потенцијал. Део „Улога аутофагије и липолизе у преживљавању астроцита током депривације нутријената“ се бави улогом ових процеса у преживљавању астроцита. Познато је да астроцити преживљавају дуже излагање депривацији кисеоника и глукозе (OGD, од енгл. *Oxygen-glucose deprivation*) мерено у данима без нутријената у поређењу са изразито осетљивим неуронима. Смањена осетљивост астроцита може бити последица коришћења алтернативних ванћелијских извора енергије, као и унутарћелијских залиха енергије у циљу одржања мембранског потенцијала митохондрија. Стратегија преживљавања астроцита током таквих метаболичких изазова и даље није јасна.

Полазећи од ових основа, кандидат је поставио циљ својих истраживања. У поглављу **Циљ рада** он је сведен на радну хипотезу да ниво глукозе и кисеоника у медијуму има пресудни значај на преживљавање астроцита, отпочињање аутофагије, као и за одржавање и хиперполаризацију мембранског потенцијала митохондрија. Овај научни циљ разложен је на низ непосредних експерименталних задатака: *а)* испитивање поларизације мембране митохондрија у астроцитима који преживе 6 и 8 часова комбиноване депривације кисеоника и глукозе (OGD модел исхемије *in vitro*); *б)* испитивање осетљивости митохондрија астроцита на деполаризацију изазвану накнадном инхибицијом респираторног ланца и АТФ-азе натријум азидом (модел хемијски индуковане исхемије/хипоксије *in vitro*); *в)* испитивање ефекта депривација глукозе на поларизацију мембране митохондрија астроцита; *г)* испитивање ефекта депривације кисеоника која следи након депривације глукозе, као и испитивање постојања синергистичког ефекта између депривације кисеоника и депривације глукозе; *д)* испитивање преживљавања астроцита у условима депривације нутријената уз хемијску инхибицију процеса аутофагије и липолизе; *ђ)* испитивање ефекта повраћаја нутријената на спасавање астроцита у култури.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**, кандидат јасно и детаљно описује експерименталне услове и методе које је применио. Детаљно је описан поступак рада

односно добијања примарне културе кортикалних астроцита пацова *Wistar* соја, набројане су хемикалије коришћене током израде докторске дисертације, описани коришћени протоколи (депривација кисеоника или глукозе или оба, хемијске хипоксије - NaN_3 и оксидативног стреса - H_2O_2) и дизајн сваког појединачног експеримента. Карактеристике културе астроцита су провераване применом имуноцитохемијских метода и потом анализиране применом конфокалне микроскопије. Ефекат инхибиције аутофагије и липолизе на вијабилност астроцита тестиран је применом адекватних инхибитора - хлорокина односно орлистата. Вијабилност астроцита је проверавана применом флуоресцентне микроскопије након бојења са acridin orange бојом и пропидијум јодидом. Промене мембранског потенцијала митохондрија ($\Delta\psi_m$) праћене су бојењем астроцита JC-1 бојом. Након овог бојења за микроскопију су коришћена два микроскопска система. Први систем је био на бази Nikon Eclipse Ti-E инвертованог микроскопа са Plan Fluor 10x објективом. Други систем је био LSM 510 конфокални ласерски скенирајући микроскоп (Carl Zeiss) са Achroplan 40x/0,8 W објективом. Вредности интензитета флуоресценција, једне пореклом од агрегатног (црвено) и друге пореклом од мономерног (зелено) стања JC-1 боје, прво су нормализоване у односу на одговарајућу контролу, а затим је израчунат њихов количник као мера релативне промене $\Delta\psi_m$. На крају овог поглавља изложене су методе статистичке анализе и обраде, као и графичког приказа добијених експерименталних резултата.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ**, кандидат добијене експерименталне податке класификује у логично организоване целине, јасно графички и илустративно приказује, уз примену одговарајуће статистичке обраде. Најважнији резултати су сумирани у даљем тексту:

Утицај OGD и накнадне хемијске хипоксије на мембрански потенцијал митохондрија астроцита – У циљу испитивања промене $\Delta\psi_m$ при OGD астроцити су изложени овом третману у трајању од 6 часова, након чега су враћени у нормоксичне услове у трајању од 10 минута уз промену медијума, обојени су флуоресцентом бојом JC-1 и потом снимљени флуоресцентним микроскопом. Ефекат хемијске хипоксије испитиван је у условима симулиране реперфузије која је следила након 6 сати депривације кисеоника у медијуму са сниженом глукозом. Контролни астроцити су инкубирани у нормоксичним условима у медијуму са високом концентрацијом глукозе. Није било значајних разлика између астроцита у контролној и OGD групи. Ипак, након третмана са 5 и 10 mM NaN_3 дошло је до значајног смањења ц/з количника JC-1 сигнала код третираних контролних астроцита у поређењу са нетретираним контролом. Са друге стране, астроцити који су били изложени 6 сати OGD и након тога третирани са 5 mM NaN_3 нису показали значајне промене у ц/з количнику JC-1 сигнала у односу на контролни ниво. То уједно значи да је третман 5 mM NaN_3 контролних астроцита и астроцита током симулиране реперфузије довео до значајних разлика између ове две групе. Иако је овај тренд поновљен у групама третираним са 10 mM NaN_3 , међу њима нису пронађене значајне разлике.

Хемијска хипоксија насупрот оксидативном оштећењу астроцита: ефекат NaN_3 vs. H_2O_2 - циљ је био да се упореде ефекти NaN_3 и H_2O_2 на $\Delta\psi_m$ астроцита. Астроцити су изложени различитим концентрацијама NaN_3 и H_2O_2 , првим третманом симулирани су

услови престанка рада ланца транспорта електрона, док је другим симулирано појачано оксидативно оштећење. Дозно-зависно и значајно смањење ц/з количника ЈС-1 сигнала забележено је и за NaN_3 и за H_2O_2 .

Утицај нивоа глукозе током депривације кисеоника на промене мембранског потенцијала митохондрија астроцита - Испитиван је ефекат OGD на $\Delta\psi_m$ тако што је продужено трајање OGD на 8 сати, односно астроцити су били изложени хипоксији у медијуму са мало глукозе или потпуно без глукозе. Такође је праћен ефекат излагања овим медијумима у нормоксичним условима. Састав коришћених медијума показао се значајан. Резултати су показали значајно повећање ц/з количника ЈС-1 сигнала код астроцита изложених 8 сати нормоксичним условима у медијуму без глукозе, док астроцити изложени медијуму са мало глукозе и OGD у трајању од 8 сати нису показали статистички значајну промену $\Delta\psi_m$.

Утицај прекондиционирања астроцита депривацијом глукозе на накнадни ефекат депривације кисеоника – испитиван је ефекат прекондиционирања астроцита условима са смањеном глукозом или сасвим без глукозе у трајању од 12 часова, после чега су астроцити били изложени дејству OGD додатних 6 часова. Астроцити који су били изложени медијуму са мало глукозе, а затим излагани OGD показали су значајно повећање ц/з количника ЈС-1 сигнала у поређењу са астроцитима изложеним нормоксичним условима. Излагање медијуму без глукозе такође је довело до значајног повећања количника флуоресценције у поређењу са излагањем медијуму са смањеном глукозом. Астроцити без глукозе изложени OGD показали су још веће повећање количника флуоресценције које је било статистички значајно у односу на све три преостале групе.

Ефекат продуженог прекондиционирања астроцита депривацијом глукозе - астроцити су прво били изложени нормоксичним условима у трајању од 48 часова у високој или у ниској глукози. Затим су те две групе подељене на још две (под)групе где је једна подгрупа остала у нормоксичним условима, док је друга подгрупа излагана хипоксији и потпуном уклањању глукозе. Астроцити у нормоксичним условима који су били изложени медијуму са ниском глукозом показали су статистички значајно повећање ц/з количника ЈС-1 сигнала у поређењу са астроцитима изложеним нормоксичним условима при високој глукози. Астроцити у високој глукози изложени OGD такође су показали повећање количника флуоресценције у поређењу са нормоксичним условима. Највеће повећање количника флуоресценције показали су астроцити у OGD групи који су били прекондиционирани медијумом са ниском глукозом.

Утицај депривације нутријената на вијабилност астроцита - значајан пад вијабилности астроцита постао је евидентан након 4. дана од почетка депривације глукозе.

Утицај дуготрајне инхибиције аутофагије на вијабилност астроцита - инхибиција аутофагије хлорокином је трајала више од 12 часова у експерименталним растворима који су се разликовали у присуству глукозе и серума. У овим огледима уочено је да постоји постепено смањење ћелијске смрти и степена оштећења ћелија индукованих хлорокином током 8-12 часова излагања растворима само са глукозом, односно глукозом и серумом.

Стога је закључено да додавање нутријената одлаже ћелијску смрт индуковану продуженом инхибицијом аутофагије хлорокином.

Утицај инхибиције липолизе на вијабилност и промену мембранског потенцијала митохондрија астроцита – орлистат, инхибитор липолизе, није показао утицај на смртност ћелија до 20 часова третмана у условима без нутријената. Третман астроцита орлистатом у условима депривације нутријената спречио је повећање ц/з количника JC-1 сигнала. Орлистат није показао ефекат ни на $\Delta\psi_m$ ни на морфологију митохондрија у условима када су астроцити били изложени раствору са глукозом и серумом.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, кандидат тумачи резултате и пореди их са досадашњим научним сазнањима о механизмима преживљавања астроцита у условима хипоксије и без глукозе. У односу на неуроне астроцити показују ефикасније коришћење глукозе, док су неурони ефикаснији у коришћењу пирогрођане и млечне киселине. У дискусији кандидата истиче се да резултати представљени у овој дисертацији показују да потенцијал мембране митохондрија као индикатор ћелијског енергетског метаболизма астроцита гајених у култури може бити маркер оксидативног стреса и ћелијског преживљавања. .

Отпорност астроцита на дужа излагања комбинованој депривацији кисеоника и глукозе и на накнадну симулирану реперфузију, дискутована је у светлу добијених резултата са становишта промена у функционисању митохондрија, поготову промене $\Delta\psi_m$. Кандидат истиче да астроцити преживљавају тако што неко време одржавају респирацију и продукцију енергије узимајући супстрат из унутарћелијске средине, односно ванћелијске средине током симулиране реперфузије, пре него што наступе иреверзибилна оштећења која воде ћелијској смрти. Одржавање мембранског потенцијала митохондрије представља везу између гликолизе која се одвија у цитоплазми и оксидативне фосфорилације која се одвија у митохондријама и представља основу за подмиривање метаболичких захтева за синтезом АТФ и одржавањем високог количника унутарћелијских концентрација АТФ и АДФ.

Кандидат даље дискутује да недостатак два основна супстрата - глукозе као донора и кисеоника као акцептора електрона, доводи или до прекида у ланцу транспорта или до његовог неисправног функционисања, што има за последицу губитак транс-мембранског потенцијала, односно *деполаризацију* мембране митохондрије, па тиме и прекид оксидативне фосфорилације. То даље води смањењу продукције АТФ, што доводи до слабљења одржања електро-хемијског градијента активношћу Na^+/K^+ -АТФ-азе. Такав колапс може довести до бубрења ћелије (услед осмотског стреса), отварања поре за промену пермеабилности митохондрије, ослобађање цитохрома *C* из унутрашње мембране митохондрије, затим активације каспаза и коначно апоптозе или некрозе.

Кандидат истиче да *хиперполаризација* зауставља ланац транспорта електрона, што је механизам који штити ћелију од апоптотске смрти. Тај релативни пораст $\Delta\psi_m$ је повезан са дефектом у размени АТФ и АДФ између цитосола и митохондрија што кандидат у даљој дискусији образлаже.

У вези са претходним резултатима ове дисертације показују да астроцити одржавају $\Delta\psi_m$ током излагања хипоксији у медијуму без глукозе у присуству ограничене количине алтернативних нутријената без последица по вијабилност и промене $\Delta\psi_m$. Хемијска инхибиција ланца транспорта електрона и АТФ-азе током симулиране реперфузије показала је да је равнотежа померена у смеру хиперполаризације мембране митохондрија након излагања астроцита OGD. Депривација глукозе доводи до хиперполаризације (пораста $\Delta\psi_m$) и, уколико претходи хипоксији, има са њом синергистичан утицај на повећање $\Delta\psi_m$.

Кандидат даље дискутује да би за добијање унутарћелијског супстрата за производњу енергије, различита једињења (шећери, липиди и протеини) требало да се разграђују у процесу аутофагије. Наиме у овој дисертацији показано је да и хлорокин, инхибитор аутофагије и орлистат, инхибитор липаза, остварују своје дејство у астроцитима, доводе до смањења вијабилности и $\Delta\psi_m$ у условима депривације нутријената. Додатак глукозе само делимично спасава ћелије од смрти, док додатак серума и глукозе остварује значајније побољшање преживљавања и одржање $\Delta\psi_m$ астроцита. Аутофагија може да одржава ћелије вијабилним и неколико недеља под условом да им је уклоњена природна могућност да уђу у апоптозу. Штавише, све док ћелије не уђу у апоптозу могу бити спасене и потпуно опорављене поновним додавањем фактора раста или специфичних нутријената.

Најзад дискусија кандидата указује на могућност да астроцити складиште и црпу енергију путем аутофагије у циљу подршке неуронима. Стога, способност астроцита да преживе дуже време без нутријената у присуству јако мале концентрације кисеоника, може представљати адаптацију која је блиско повезана са улогом астроцита у физиолошкој подршци неуронима.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** детаљно су сумирани добијени резултати из докторске дисертације и истакнути најважнији – а) астроцити одржавају мембрански потенцијал митохондрија хиперполаризованим током депривације нутријената и OGD, б) аутофагија и липолиза су есенцијалне за преживљавање астроцита током депривације нутријената, што може представљати адаптацију која је блиско повезана са улогом ових глијалних ћелија у физиолошкој подршци неуронима, в) ниво кисеоника и нутријената, посебно глукозе, у медијуму има пресудни значај за преживљавање астроцита, али и за отпочињање аутофагије, одржавање и хиперполаризацију мембранског потенцијала митохондрија и усмеравање астроцита ка ћелијској смрти.

Општи закључак је да ови резултати могу допринети бољем разумевању утицаја исхемичног стања мозга на ћелије астроглије, као и утицаја поменутих нивоа кисеоника и глукозе (нутријената) који се користе у студијама исхемије *in vitro*. На крају, ови резултати указују на могући протективни капацитет хиперполаризације мембранског потенцијала митохондрије против ћелијске смрти у условима комбиноване депривације кисеоника и глукозе и стављају фокус на улогу унутарћелијских извора нутријената у отпорности астроцита на модел исхемичне болести *in vitro*.

У поглављу **ЛИТЕРАТУРА** дата је листа од 156 библиографских јединица, која представља исцрпан преглед научне литературе у области релевантној за урађену дисертацију. Публикације су цитиране адекватно и на одговарајућим местима у тексту дисертације, тако да доприносе објашњењу и афирмацији добијених резултата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Радови у часописима међународног значаја

Рад у врхунском међународном часопису - M21 (8)

Korenić A, Boltze J, Deten A, Peters M, Andjus P, Radenović L. (2014) Astrocytic Mitochondrial Membrane Hyperpolarization Following Extended Oxygen and Glucose Deprivation. *PlosOne*, 9(2):e90697. *IF 4.015*

Рад у међународном часопису - M23 (3)

Korenić A, Andjus P, Radenovic L, Spasojevic I. (2015) The role of autophagy and lipolysis in survival of astrocytes under nutrient deprivation. *Neurosci Lett*, 595:128-133. *IF 2.201*

Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја - M34 (0.5)

1. **Korenić A**, Spasojević I, Andjus PR, Radenović L. Self-eating in stress conditions – mechanisms of survival in astrocytes during glucose deprivation and hypoxia *in vitro*. The 3rd Congress of Physiological Sciences – Molecular, cellular and integrative basis of health and disease: Transdisciplinary approach, 29-31.10.2014., Београд, Србија; P39
2. **Korenić A**, Boltze J, Deten A, Peters M, Andjus P, Radenović L. Maintenance of mitochondrial membrane potential following extended oxygen and glucose deprivation of mouse astrocytes in culture. 8th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair, 9-12.04.2014., Магдебург, Немачка; PPII-2-13 – **награда за најбољи апстракт**
3. **Korenić A**, Jaklin M, Peters M, Boltze J, Andjus P, Radenović L. Mitochondrial membrane hyperpolarization following normoxia/hypoxia in glucose - deprived mouse astrocytes in culture. SiNAPSA Neuroscience Conference '13 (SNC'13), 27-29.09.2013., Љубљана, Словенија; CEL-A02

Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја - M64 (0.2)

Korenić A, Jaklin M, Peters M, Boltze J, Andjus P, Radenović L. Hiperpolarizacija membrane mitohondrija mišijih astrocita u kulturi nakon normoksije / hipoksije u uslovima smanjene glukoze. VI Конгрес Друштва за неуронауке Србије са међународним учешћем, 14-16. новембара 2013., Београд, Србија. P5

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Радови у часописима међународног значаја

Рад у врхунском међународном часопису - M21 (8)

1. Nerlich, J, Kuenzel, T, Keine, C, **Korenic, A**, Rübsamen, R, Milenkovic, I. (2014) Dynamic Fidelity Control to the Central Auditory System: Synergistic Glycine/GABAergic Inhibition in the Cochlear Nucleus. *J Neurosci*, 34:11604-20. *IF* 7.648
2. Dekanski D, Selaković V, Piperski V, Radulović Ž, **Korenić A**, Radenović L. (2011) Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. *Phytomedicine*, 18:1137– 1143. *IF* 3.330

Рад у истакнутом међународном часопису - M22 (5)

Radenovic L, **Korenic A**, Maleeva G, Osadchenko I, Kovalenko T, Skibo G. (2011) Comparative ultrastructural analysis of mitochondria in the CA1 and CA3 hippocampal pyramidal cells following global ischemia in Mongolian gerbils. *Anat Rec*, 294:1057-1065. *IF* 1.718

Рад у међународном часопису - M23 (3)

Selakovic V, **Korenic A**, **Radenovic L**. (2011) Spatial and temporal patterns of oxidative stress in the brain of gerbils submitted to different duration of global cerebral ischemia. *Inter J Develop Neurosci*, 29(6):645-54. *IF* 2.425

Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја - M34 (0.5)

1. **Korenic, A**, Bataveljić D, Nerlich J, Andjus P. Ion currents in trigeminal neurons of gerbils induced by IgGs isolated from ALS patients. 5th Regional Biophysics Conference, 3-7. септембра 2012., Кладово, Србија. P41.S3
2. Rankovic S, **Korenic A**, Andjus P. Utilizing cluster analysis in modelling AQP-4 distribution in rat ALS model. 5th Regional Biophysics Conference, 3-7. септембра 2012., Кладово, Србија. P54.S4
3. Radenovic L, **Korenic A**, Maleeva G, Osadchenko I, Kovalenko T, Skibo G. Comparative ultrastructural analysis of mitochondria in the CA1 and CA3 hippocampal pyramidal cells following global ischemia in Mongolian gerbils. 8th FENS Forum of Neuroscience, 14–18. јула 2012., Барселона, Шпанија. C156.
4. Bataveljić D, **Korenić A**, Nikolić Lj, Todorović N, Moghaddam-Amiry M, Andjus P. The Demise of the Blood-brain Barrier in Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Role of Astrocytes. *GLIA*, 2011. вол. 59, Праг, Чешка, стр. S83-S83; P2 - 53

5. **Korenica A**, Bataveljic D, Amiry-Moghaddam M, Andjus P. Cluster analysis of AQP-4 in rat ALS model. SiNAPSA Neuroscience Conference, 22-25.9. 2011. Љубљана, Словенија. MOL-B14
6. Bataveljic D, **Korenica A**, Amiry-Moghaddam M, Andjus P. Alterations in astrocytic aquaporin 4 expression in the brain of hSOD1G93A ALS rat model. IBRO's 2011 World Congress of Neuroscience, 14-19.07. 2011. Фиренца, Италија.
7. Radenovic L, Nikonenko A, Maleeva G, **Korenica A**, Skibo G. Automatic stereological analysis of postischemic hippocampal mitochondrial volume fraction changes. Regional Biophysics Conference, 15-18. септембра, 2010. Примоштен, Хрватска. P58
8. **Korenica A**, Nikonenko A, Skibo G, Radenovic L. Automatic stereological analysis of postischemic hippocampal mitochondrial volume fraction changes. Међународни симпозијум – „Сто година београдске школе физиологије Ивана Ђаје“, 10-14. септембра, 2010. Београд, Србија. P150
9. Radenovic L, Nikonenko A, Maleeva G, **Korenica A**, Skibo G. The organization of the mitochondria in hippocampus after experimental ischemia – comparative analysis of CA1 and CA3 areas. COST Action B30, Neural Regeneration & Plasticity, NEREPLAS, 17-19. јуна 2010. Кармона, Шпанија. P2.1.
10. **Korenica A**, Radenovic L, Andjus P, Skibo G. Imaging and counting mitochondria from EM scans of ischemic synaptic terminals. Regional Multidisciplinary Biomedical Workshop (RMBW), 04-07. децембра 2008., Опатија, Хрватска. P17
11. **Korenica A**. Automatized Analysis of Biomedical Signals. 4th Serbian-Hungarian Symposium on Intelligent Systems, SISY, 29-30. октобра 2006., Суботица, Србија.

Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја - M64 (0.2)

1. **Коренић А**, Батављевић D, Анђус П. Анализа кластера аквапорина 4 (AQP4) у моделу амиотрофичне латералне склерозе пацова: изазови, методе и интерпретација резултата. Седма радионица фотонике 2014., 10-14. март 2014., Копаоник, Србија.

Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација кандидата **Андреја Коренића** под насловом „**Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro***“ представља оригиналан допринос разумевању механизма опстанка астроцита у поређењу са неуронима у условима исхемије, тако да добијени резултати поред фундаменталног, имају и клинички значај.

Чланови Комисије посебно истичу да је кандидат Андреј Коренић показао висок степен самосталности током израде дисертације, као и способност да изабере и на адекватан начин примени савремене методе и приступе, који су обезбедили резултате публиковане у међународним часописима. Анализа резултата у контексту постојеће литературе, као и њихова јасна интерпретација указују да кандидат поседује широко теоријско знање и разумевање области неуробиологије и мождане исхемије о чему сведоче како публикације и саопштења из саме дисертације, тако и из уже научне области. Кандидат Андреј Коренић је добитник бројних стипендија и награда, од тога је за њега најзначајнија стипендија за кратак студијски боравак у трајању од 4 месеца у Fraunhofer – Institut für Zelltherapie und Immunologie, Лајпциг, Немачка, као и награда за најбољи апстракт на Конгресу у Магдебургу, Немачка, а обе награде се односе на тему и резултате његове докторске дисертације.

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену Комисије и да одобри јавну одбрану докторске дисертације **Андреја Коренића** под насловом „**Механизми преживљавања астроцита пацова у медијуму без глукозе и у условима хипоксије *in vitro***“.

У Београду, 12.06.2015. године.

КОМИСИЈА:

др Лидија Раденовић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Биолошки факултет

др Павле Анђус, редовни професор,
Универзитет у Београду, Биолошки факултет

др Невена Зоговић, научни сарадник
Универзитет у Београду, Институт за биолошка
истраживања „Синиша Станковић“



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E DELL'INNOVAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE
UFFICIO VI ex DGPREV

Decreto legislativo 12 aprile 2001, n.206
Attuazione della Direttiva 98/81/CE del Consiglio che modifica la direttiva 90/219/CEE
concernente l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati

Il Ministero della Salute

VISTO il parere espresso in data 14/11/2011 dalla Commissione Interministeriale di valutazione di cui all'art.14 del decreto legislativo 206/2001;

VISTA la nota ministeriale n. 26422 del 23/11/2011 con cui è stato richiesto, ai sensi dell'art. 3 comma 2 del Decreto del Ministero della Salute 2 maggio 2001, il pagamento dei diritti di cui al punto 9 dell'allegato al medesimo decreto;

VISTO il versamento di tali diritti pervenuto in data 28/12/2011;

AUTORIZZA

ai sensi dell'art. 9 del predetto decreto legislativo, l'**International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology** con sede a Trieste – Area Science Park, Padriciano 99 all'impiego nell'impianto **TS/IC/IMP2/01-001** di microrganismi geneticamente modificati di classe 3 oggetto della notifica **TS/IC/OP2/11-001**.

Il Centro sopraspecificato in ogni caso è tenuto ad ottemperare a quanto previsto dall'art. 12, comma 1, ogniqualevolta se ne verifichi la condizione.

Roma, 9/01/2012

IL CAPO DIPARTIMENTO
dott. Fabrizio Oleari

Il direttore dell'Ufficio VI°
e responsabile del Procedimento
Dr.ssa Grazia Ballacci

Grazia Ballacci