

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На IX редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 12.07.2017. године, прихваћен је извештај ментора проф. др Гордане Матић и др Илијане Григоров о урађеној докторској дисертацији Ање М. Петровић, истраживача сарадника на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, под насловом „Улога **HMGB1** протеина у модификацији и интеграцији сигналних путева апоптозе и аутофагије у ћелијама јетре пацова са индукованим дијабетесом“ и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу проф. др Гордана Матић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Илијана Григоров, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и др Горан Познановић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Ање М. Петровић под насловом „Улога **HMGB1** протеина у модификацији и интеграцији сигналних путева апоптозе и аутофагије у ћелијама јетре пацова са индукованим дијабетесом ” урађена је на Одељењу за молекуларну биологију на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, уз финансијску подршку Министарства за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије (кандидаткиња је истраживач сарадник на пројекту 173020).

Докторска дисертација садржи 161 страну. Подељена је на уобичајена поглавља: **Увод** (51 страна); **Хипотеза и циљеви истраживања** (3 стране); **Материјал и методе** (19 страна); **Резултати** (51 страна); **Дискусија** (14 страна); **Закључци** (2 стране); **Литература** (21 страна). Дисертација садржи 63 слике (20 у поглављу Увод, 3 у поглављу Материјал и методе и 40 у поглављу Резултати) и 7 табели (1 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјали и методе и 5 у поглављу Резултати). У поглављу Литература су цитиране 252 библиографске јединице. Дисертација садржи и Сажетке на српском и енглеском језику, Информације о менторима и члановима комисије, Захвалницу, Садржај као и Листу скраћеница. На крају дисертације су приложена следећа документа: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

## Анализа докторске дисертације:

У поглављу **Увод** кандидаткиња Ања М. Петровић даје јасан и систематичан преглед података из научне литературе који се односе на проблематику докторске дисертације. Кандидаткиња нас најпре упознаје са општим карактеристикама дијабетеса и његовим поделама. Описани су начини и значај продукције реактивних кисеоничних врста и улога оксидативног стреса у настанку ткивних оштећења и дијабетичних компликација. Посебан нагласак стављен је на јетру која представља један од циљних органа деловања инсулина и трпи последице поремећаја метаболизма глукозе. Поремећени метаболизам глукозе у дијабетесу доводи до оштећења јетре услед активације алтернативних путева метаболизма глукозе и појаве оксидативног стреса који, кроз оштећења на нивоу ДНК, протеина и липида, доводи до различитих поремећаја у ћелијском метаболизму што за последицу може имати поремећену пролиферацију ћелија јетре као и ћелијску смрт. Како ови догађаји леже у основи свих патолошких промена морфологије и функције јетре током дијабетеса, у другом делу **Увода** описани су типови ћелијске смрти и молекуларни механизми њиховог настанка. Детаљно су описани спољашњи и унутрашњи пут активације апоптозе, улога протеина фамилије *Bcl-2* у њеној регулацији и значај протеолитичког сечења *PARP-1* ензима током апоптозе. У одговор на ДНК оштећења изазвана присуством оксидативних радикала, *PARP-1* постаје хиперактиван што има за последицу смањену продукцију *ATP*, енергетску катастрофу у ћелији и некротску смрт. Иако се сматра да аутофагија представља тип програмиране ћелијске смрти повезан са апоптотским догађајима у истој ћелији, приказани су новији литературни подаци који указују на њену протективну улогу. Сматра се да и у дијабетесу, уклањањем оксидованих протеина, аутофагија може представљати други ниво антиоксидативне заштите у ћелији чиме би омогућавала њено преживљавање. Међутим, услови и молекуларни механизми одговорни за контрадикторну улогу аутофагије у регулацији преживљавања и смрти ћелија још увек нису у потпуности познати. У делу који описује повезаност апоптозе и аутофагије приказани су литературни подаци који говоре у прилог постојања заједничке регулације ових процеса сличним сигналним путевима, ангажовањем заједничких органела, и коришћењем истих иницијаторских и ефекторских молекула. Веза између ова два фундаментална ћелијска процеса није једноставна и у многоме зависи од типа ћелије и стреса коме је ћелија изложена. За кључног регулатора везе између апоптозе и аутофагије сматра се *Beclin 1* протеин и његове интеракције са протеинима међу којима је и *HMGB1*. Како је у фокусу ове докторске дисертације *HMGB1* протеин и његова улога у ћелијама јетре током дијабетеса, у последњем поглављу посебна пажња је посвећена функцијама *HMGB1* протеина сходно његовом присуству у једру, цитоплазми или ванћелијској средини у коју доспева након оштећења ћелија, смрти ћелија некрозом или из активираних имунских ћелија. Описани су рецептори за које се везује, сигнални путеви који се њима активирају, његова повезаност са активностима *PARP-1* и *Beclin 1*. Посебан нагласак је стављен на улоге *HMGB1* који, по литературним подацима, у нижој ванћелијској концентрацији стимулише имунски одговор којим се ограничава ткивно оштећење и промовише ткивна регенерација, док прекомерно увећање нивоа *HMGB1* доводи до неконтролисаног инфламаторног одговора, ткивних и органских оштећења.

На основу приказаних литературних података, у поглављу **Хипотеза и циљеви истраживања** представљена је **Хипотеза** према којој се у дијабетесу највероватније активира перзистентан процес отпуштања *HMGB1* протеина из ћелија јетре, као одговор на активацију ћелијских стресогених сигнала оксидативним стресом, и њихова поновна активација паракриним дејством *HMGB1*, што указује на могућност да *HMGB1* може бити

важан медијатор дисфункције јетре у дијабетесу. Сходно Хипотези постављен је **Општи циљ** истраживања ове докторске дисертације - испитати улогу *HMGB1* протеина у регулацији различитих типова ћелијске смрти у јетри пацова са дијабетесом, и на који начин то доприноси патолошким променама у јетри. За непосредне **Циљеве** истраживања одређено је да се на модел систему дијабетеса индукованог стрептозотоцином, код мужјака пацова соја *Wistar*, испитају корелације између степена оштећења јетре пацова са дијабетесом, оксидативног стреса, типова присутне ћелијске смрти и ванћелијске и цитоплазматске присутности *HMGB1* протеина; интеракције *HMGB1* са *TLR4* и *RAGE* рецепторима ћелија јетре у дијабетесу, и промене које настају у присуству мелатонина као антиоксиданса или етил пирувата као инхибитора активне секреције *HMGB1* протеина; корелације између дијабетесом индукованих интеракција између *HMGB1* и *TLR4* и њима покренутих про-и анти-апоптотских сигналних путева; дијабетесом индуковане промене у експресији и активности протеина одговорних за формирање аутофагозома и допринос цитоплазматског *HMGB1* протеина; однос између негативних (про-апоптотских и про-некротских) и позитивних (у протективној аутофагији) ефеката *HMGB1* протеина у дијабетесу.

У поглављу **Материјал и методе** најпре су наведене хемијске супстанце којима су третирани мужјаци пацова соја *Wistar*, а потом су описане експерименталне групе и третмани. Модел експерименталног дијабетеса индукован је интраперитонеалном ињекцијом стрептозотоцина (65 mg/kg). Хронично смањење нивоа оксидативног стреса код једне групе дијабетичних пацова изазвано је свакодневним интраперитонеалним ињектирањем мелатонина (0.2 mg/kg). Смањење активне секреције *HMGB1* протеина код друге групе дијабетичних пацова, изазвано је свакодневним ињектирањем етил пирувата (80 mg/kg). Третман је започет десетог дана од индукције дијабетеса и трајао је до краја експерименталног периода. Затим су детаљно описане све коришћене биохемијске и молекуларно-биолошке методе. Оне су обухватале: методе за биохемијску анализу серума (одређивање концентрације глукозе, активности серумских аминотрансфераза (*AST*, *ALT*), ензимски имуноесеј за одређивање серумске концентрације инсулина); спектрофотометријске методе за одређивање параметара оксидативног статуса јетре (одређивање нивоа водоник пероксида, супероксид анјон радикала, малондиалдехида, активности ензима каталазе, супероксид дисмутазе и глутатион-С-трансферазе); „комет“ анализу као метод за одређивање степена ДНК оштећења; методе за одређивање присуства протеина и квантитативне промене у њиховој заступљености у укупним хомогенатима, цитоплазматској и митохондријалној фракцији (изолација протеина укупног хомогената и субћелијских фракција, имуноблот анализа); методе за испитивање протеин-протеин интеракција (имунопреципитација, колокализациона анализа хистолошких препарата). За анализу патолошких промена и потврду присуства различитих типова ћелијске смрти у јетри коришћене су методе светлосне и трансмисионе електронске микроскопије хистолошких препарата, као и *in vivo* метод за детекцију апоптозе коришћењем *APO-TRACE* молекула. У завршном делу овог поглавља описан је начин статистичке обраде добијених података.

У поглављу **Резултати** добијени експериментални подаци су подељени у логично организоване целине, јасно приказани сликама и табелама уз примену одговарајуће статистичке обраде. У првом одељку овог поглавља изнети су резултати протективног ефекта третмана дијабетичних пацова са мелатонином и етил пируватом. Оба третмана доводе до 100% преживљавања дијабетичних пацова, смањеног губитака телесне масе и нормализације структурног и функционалног стања јетре. За третман са мелатонином

показано је да значајно смањује ниво оксидативног стреса у јетри и степен ДНК оштећења. У другом одељку изнети су резултати хистолошке анализе препарата јетре пацова са дијабетесом који указују на присуство дегенеративних промена и некрозе која се значајно смањује у присуству мелатонина. Ове промене потврђују анализе присуства некротских фрагмената *PARP-1* и промене нивоа *HMGB1* протеина у серуму и укупним хомогенатима јетре. У трећем одељку приказани су резултати истраживања присуства апоптозе у јетри пацова са дијабетесом као и резултати истраживања учешћа *HMGB1* протеина у активацији унутрашњег, митохондријалног пута апоптозе посредством интеракција *HMGB1* са *TLR4*. Показано је да увећано присуство апоптозе у јетри дијабетичних пацова корелише са увећаним нивоом ванћелијског *HMGB1*, његовим интеракцијама са *TLR4*, активацијом *JNK*, увећаним присуством проапоптотског *Bax* протеина на митохондријама, увећаним присуством *Cytochrome C* у цитоплазми, активацијом *Caspase 3*, увећаним односом *Bax/Bcl-2* и присуством апоптотског *p85 PARP-1* фрагмента. Смањење нивоа ванћелијског *HMGB1* било третманом са мелатонином или третманом са етил пируватом смањује ниво интеракција са *TLR4* и стишава активацију унутрашњег апоптотског пута што води смањењу *Bax/Bcl-2* односа, и изостанку протеолитичког сечења *PARP-1*. Приказане промене присуства и активности компоненти митохондријалног пута апоптозе јасно корелишу са присуством *HMGB1* протеина и његовим интеракцијама са *TLR4* и указују на то да је *HMGB1* један од учесника у апоптотским путевима током дијабетеса. Смањење активације *JNK* сигналног пута изазваног смањењем присуства ванћелијског *HMGB1* протеина и његових интеракција са *TLR4*, има за последицу одржање активности *Akt* киназе која је важна компонента сигналних путева укључених у преживљавање ћелија. Из приказаних резултата произилази да перманентно увећање присуства *HMGB1* протеина у ванћелијској средини доприноси увећаној присутности апоптозе у јетри пацова са дијабетесом.

У четвртном одељку анализирано је присуство аутофагије у јетри пацова са дијабетесом најпре коришћењем трансмисионе електронске микроскопије којом је уочено присуство унутарћелијских оштећења, пре свега митохондрија, и присуство аутофагозома, главне морфолошке карактеристике активираних процеса аутофагије. Активација аутофагије корелише са увећањем нивоа интеракција ванћелијског *HMGB1* са *RAGE*, активацијом *ERK* киназе, смањењем интеракција *Beclin 1* са *Bcl-2* и са успостављењем интеракција са акумулираним цитоплазматским *HMGB1*. Међутим, истовремено присуство значајних оштећења у јетри као и акумулација *p62*, супстрата аутофагозома, указала су на присуство дефектне аутофагије у дијабетесу. Овакав закључак потврђен је резултатима који су добијени након третмана дијабетичних пацоваса мелатонином, током којег побољшање структуре и функције јетре прати увећана активација аутофагије са значајно мањим нивоом *p62* и увећаном количином аутофагозома. Приказани резултати говоре у прилог учешћа *HMGB1* протеина у реализацији процеса аутофагије преко активације сигналних путева покренутих са *RAGE* рецептора и преко учествовања у формирању аутофагозома. Такође, резултати указују да од нивоа ванћелијског *HMGB1* зависи интензитет аутофагије. У прилог овом закључку говоре опречни резултати третмана добијени са дијабетичним групама третираним мелатонином или етил пируватом. Третман мелатонином је довео до мањег смањења ванћелијске присутности *HMGB1* протеина у поређењу са третманом етил пируватом, што је било праћено увећањем присуства аутофагије у јетри пацова са дијабетесом. Добијене разлике прати различита активација *ERK*, *JNK* и *Akt* киназа које су контролисане активацијом са *TLR4* рецептора. На крају резултата дат је шематски приказ потенцијалног модела заједничке регулације путева апоптозе и аутофагије од стране *HMGB1* протеина у ћелијама јетре током дијабетеса, у коме су сумирани резултати истраживања приказани у оквиру докторске дисертације. Из приказане шеме произилази да интензитет апоптозе и

аутофагије у јетри током дијабетеса, зависи од односа интеракција ванћелијског *HMGB1* са *TLR4* и *RAGE* рецепторима. Веће присуство интеракција са *RAGE* води активацији аутофагије, док веће присуство интеракција са *TLR4* активацији апоптотских путева.

У оквиру поглавља **Дискусија** кандидаткиња је дала критички осврт на своје резултате користећи постојеће литературне податке из дате области. Кандидаткиња је најпре дискутовала значај улоге *HMGB1* као некротског маркера у праћењу патолошких појава и развоја дијабетичних компликација као и улогу ослобођеног *HMGB1* протеина у ограничавању претеране активности *PARP-1* ензима и настанку некрозе. Потом је дискутован допринос *HMGB1* као редокс осетљивог протеина, профили ћелијске смрти у јетри израженом кроз однос апоптозе и аутофагије. С тим у вези, истакнуто је да у условима оксидативног стреса присутног у нелеченом дијабетесу, *HMGB1* фаворизује путеве апоптозе и доприноси ћелијској смрти и оштећењу јетре, док у условима благо присутног оксидативног стреса, његово деловање је цитопротективно јер фаворизује активацију аутофагије и уклањање оштећених унутарћелијских структура. У тумачењу механизма оваквог деловања *HMGB1* током дијабетеса, дискутован је утицај оксидативних модификација овог протеина на ниво његових интеракција са *TLR4* и *RAGE*. Наводи се да оксидација *HMGB1* очигледно фаворизује *HMGB1/TLR4* интеракције, *JNK* сигнални пут и активацију апоптозе, а са друге стране има инхибиторно дејство на *Akt* сигнални пут и преживљавање ћелија. Третман антиоксидансом као што је мелатонин, смањујући степен оксидативног стреса смањује ниво оксидованог *HMGB1* чиме се фаворизује везивање редукованог *HMGB1* за *RAGE* и протективна аутофагија која уклања оштећене митохондрије као највећи извор реактивних кисеоничних врста у ћелији. Овим је дат допринос растветљавању молекуларних механизма анти-апоптотског деловања мелатонина који се очигледно остварује и преко регулације ванћелијске присутности *HMGB1*. Добар део дискусије односи се на објашњење присуства дефектне аутофагије у јетри пацова са дијабетесом и улоге *HMGB1*. Као главни разлог наводи се да, поред интеракције ванћелијског *HMGB1* са *RAGE* која води до иницијације аутофагије, *HMGB1* преко интеракције са *TLR4* активира *Caspase 3* која индукује протеолитичко сечење *Beclin 1* чиме се смањује његова способност да иницира аутофагију кроз интеракцију са цитоплазматским *HMGB1* и другим протеинима. Третман етил пируватом је показао да поред *HMGB1/RAGE*, и *HMGB1/TLR4* интеракција има двојаку улогу у модулацији аутофагије. Са једне стране инхибира иницијацију овог процеса кроз фаворизовање сечења *Beclin 1* протеина на фрагменте, а са друге стране учествује у његовом ослобађању од инхибитора, *Bcl-2*, кроз фаворизовање његове активације. Ови резултати први пут указују на то да у модулацији аутофагије не учествује искључиво *HMGB1* протеин везан за *RAGE* већ и фракција која је везана за *TLR4* рецепторе. На основу резултата из ове докторске дисертације истиче се да ванћелијско присуство као и могуће редокс стање *HMGB1* играју битну улогу у балансу између апоптозе и аутофагије у условима оксидативног стреса, што може имати битан утицај у равнотежи између ћелијске смрти и преживљавања ћелија јетре у болестима у чијој основи лежи оксидативни стрес, као што је то случај са дијабетесом.

У поглављу **Закључци**, изведени су јасни и логични закључци проистекли из резултата истраживања. Кандидаткиња је сумирала закључке на следећи начин: Јетру пацова са дијабетесом, карактеришу морфолошке и функционалне промене, присуство оксидативног стреса, увећан степен ДНК оштећења, смрт ћелија некрозом и апоптозом и дефектна аутофагија. Наведене промене су у корелацији са увећаним присуством *HMGB1* протеина у серуму и јетри и његовом акумулацијом у цитоплазми ћелија. Хронични третман пацова са дијабетесом мелатонином као антиоксидансом, индиректно смањује

ниво *HMGB1* протеина у серуму, јетри и цитоплазми ћелија, што је праћено нормализацијом структуре и функције јетре, смањењем ДНК оштећења, значајним смањењем присуства ћелијске смрти некрозом и апоптозом, и увећаним присуством протективне аутофагије, односно митофагије. Хронични третман пацова са дијабетесом етил пируватом, као инхибитором ослобађања *HMGB1* из ћелија, такође значајно смањује ниво *HMGB1* у серуму и јетри што је праћено нормализацијом структуре и функције јетре, смањењем активности унутрашњег апоптотског пута али и аутофагије. Активност унутрашњег пута апоптозе у јетри пацова са дијабетесом зависи од степена присутног оксидативног стреса, нивоа ванћелијског *HMGB1* протеина и његових интеракција са *TLR4* којима се регулише активација *JNK* киназе и сигналног пута који води активацији каспазе 3. Присуство дефектне аутофагије у јетри пацова са дијабетесом резултат је смањења интеракција *Beclin 1* протеина са цитоплазматским *HMGB1*, услед његовог протеолитичког сечења активираним *Caspase 3*. Смањење нивоа оксидативног стреса у јетри пасова са дијабетесом, и поред смањења нивоа ванћелијског *HMGB1* протеина, доводи до повећања интеракција присутног *HMGB1* са *RAGE* и смањења интеракција са *TLR4*. Ово води смањеној активацији *Caspase 3* и апоптозе, и омогућава да активирани *ERK* киназа са *RAGE* ресептора, ослободи *Beclin 1* од *Bcl-2* и учини га функционалним за интеракције са цитоплазматским *HMGB1* и за формирање аутофагозома. У регулацији активације аутофагије у јетри пасова са дијабетесом *HMGB1* протеин учествује на два начина, кроз интеракције ванћелијског *HMGB1* са *RAGE* и *TLR4* и активацију низводних сигналних путева који се укрштају, и кроз интеракције цитоплазматског *HMGB1* са *Beclin 1*. На основу молекуларних механизма деловања ванћелијског и цитоплазматског *HMGB1* протеина кандидаткиња је закључила да највећи утицај на модулацију односа између апоптозе и аутофагије, односно профил ћелијске смрти у јетри пасова са дијабетесом, има ванћелијски *HMGB1*, што овај протеин чини потенцијалном терапеутском метом. Оксидативним стресом условљене интеракције *HMGB1* са *RAGE* и *TLR4* рецепторима говоре у прилог постојања оксидативних модификација на *HMGB1* протеину и упућује на закључак да од његовог редокс стања зависи и његов допринос ћелијској смрти и/или преживљавању током дијабетеса. Закључено је да већи оксидативни стрес, и присуство оксидативних модификација на *HMGB1* чини да он фаворизује активацију апоптозе наспрам аутофагије, док у условима слабог оксидативног стреса и већег присуства редукованог *HMGB1*, овај *HMGB1* фаворизује протективну аутофагију.

Завршно поглавље дисертације садржи листу коришћене **Литературе** која има 252 библиографске јединице, од којих је велики број најновијег датума. Референце су адекватно и на одговарајућим местима цитиране у тексту ове докторске дисертације.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Anja Petrović**, Desanka Bogojević, Aleksandra Korać, Igor Golić, Sofija Jovanović Stojanov, Vesna Martinović, Svetlana Ivanović-Matić, Jelena Stevanović, Goran Poznanović, Ilijana Grigorov. Oxidative stress-dependent contribution of HMGB1 to the interplay between apoptosis and autophagy in diabetic rat liver. J Physiol Biochem (2017) DOI: 10.1007/s13105-017-0574-0 (**M22**)
2. Ilijana Grigorov, Desanka Bogojević, Sofija Jovanović, **Anja Petrović**, Svetlana Ivanović-Matić, Lidija Zolotarevski, Goran Poznanović, Vesna Martinović "Hepatoprotective effects of melatonin against pronecrotic cellular events in streptozotocin-induced diabetic rats" J Physiol Biochem (2014) 70 :441–450 (**M22**)

### Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. **M**
2. **M**

### Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Petrovic A**, Bogojevic D, Ivanovic-Matic S, Martinovic V, Jovanovic-Stojanov S, Stevanovic J, Blagojevic D, Grigorov I. (2016) Melatonin attenuates streptozotocin induced inflammation and oxidative stress in the rat liver by modulation of NF-kB and Nrf2 signaling. 2nd Joint meeting of Slovak and Serbian physiological societies "Physiology without frontiers". May 15-18, Bratislava, Slovakia. Book of abstracts, p39. (**M32**)
2. **Petrović A**, Bogojević D, Ivanović-Matić S, Martinović V, Korać A, Jovanović-Stojanov S, Stevanović J, Poznanović G, Grigorov I. (2015) Effects of melatonin on autophagic processes in the liver of diabetic rats. 3rd Congress of Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology: REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanism of disease. September 25-26, Belgrade, Serbia, Abstract Book, p. 33. (**M34**)

### Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Petrović A**, Martinović V, Bogojević D, Jovanović S, Ivanović-Matić S, Poznanović G, Grigorov I. Antinekrotski efekat melatonina u jetri dijabetičnih pacova. Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina, Drugi kongres SDMSRF, 28. septembar, Niš, Srbija. Knjiga sažetaka, strana 35. (**M62**)

## Мишљење и предлог Комисије:

Увидом у докторску дисертацију Ање М. Петровић, Комисија може истаћи да приказани резултати дају важан научни допринос разумевању етиологије настанка ткивних оштећења и поремећаја у дијабетесу, као и да отварају нове могућности за унапређење постојећих прогностичких и терапеутских приступа у лечењу дијабетичних компликација.

Стога, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри Ањи М. Петровић јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Улога НМGB1 протеина у модификацији и интеграцији сигналних путева апоптозе и аутофагије у ћелијама јетре пацова са индукованим дијабетесом**”.

## КОМИСИЈА:

---

Проф. др Гордана Матић  
редовни професор Биолошког факултета  
Универзитета у Београду

---

др Илијана Григоров  
научни саветник Института за биолошка  
истраживања „Синиша Станковић”

---

др Горан Познановић  
научни саветник Института за биолошка  
истраживања „Синиша Станковић”

У Београду, 14. 07. 2017. године



