

## ВЕЋУ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ

### ИЗВЕШТАЈ

#### О ЗАВРШЕНОЈ ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ КАНДИДАТКИЊЕ МИЛЕНЕ В. КОРЕНИЋ

Веће за студије при Универзитету у Београду, на седници одржаној 14. 07. 2025. године именovalo нас је у комисију за преглед и оцену докторске дисертације под насловом „Улога тенасцина-Це у адултној неурогенези у хипокампусу“, кандидаткиње Милене В. Коренић (мултидисциплинарске докторске студије при Универзитету, студијски програм: Биофизика). Након прегледа и анализе приложене докторске дисертације, подносимо Већу следећи извештај:

#### Основни подаци о кандидату

Милена В. Коренић је рођена 08. октобра 1991. година у Крушевцу, Република Србија. Завршила је основне студије смер Биохемија на Хемијском факултету у Београду, 2016. године. Исте године је уписала мастер академске студије на Биолошком факултету у Београду, модул Биофизика. 2017. године је завршила мастер рад под називом „Улога тенасцина Це у структурној пластичности хипокампуса и коре великог мозга миша“, који је експериментално урађен у Центру за ласерску микроскопију, Института за физиологију и биохемију, на Биолошки факултету, под менторством проф. др Павла Р. Анђуса. Мултидисциплинарске докторске студије уписује 2017. године на Универзитету у Београду, студијски програм Биофизика. Од децембра 2018. године је запослена на Биолошком факултету Универзитета у Београду на Катедри за општу физиологију и биофизику. Године 2019/2020. је била сарадник у настави на предмету Биофизичке основе опште физиологије, на основним академским студијама и учествовала у стручно-истраживачким пројектима. Године 2018. је у оквиру DAAD билатералног пројекта два пута боравила у Немачком институту за неуродегенеративне болести (DZNE) Универзитета у Келну, Немачка. Током 2022. и 2023. године је остварила сарадњу са „CELLS-ALBA Synchrotron light source“ институтом у Барселони, Шпанија. Била је ангажована на интернационалном HORIZON 2020 пројекту AUTOIGG у оквиру којег је боравила 2 месеца на Медипол Универзитету у Истанбулу, Турска, 2022. године. Тренутно је ангажована на PRIZMA националном пројекту NIMOSHIP. У оквиру докторске дисертације публиковала је 2 оригинална научна рада у врхунским међународним часописима категорије M21 и M22 и 2 ревијална рада категорија M21a и M21 и аутор је 8 саопштења на скуповима међународног значаја. Радови аутора су до јула 2025. године цитирани 72 пута у часописима са JCR листе (без аутоцитата).

Библиографија кандидаткиње обухвата следеће научне радове и конгресна саопштења из докторске дисертације:

## Научни радови из докторске дисертације:

### Оригинални радови

1. **Korenić, M., Korenić, A., Stamenković, V., Dučić, T., & Andjus, P. (2025).** SR-FTIR Biomolecular Characterization of the Hippocampus: The Role of Tenascin C in Adult Murine Neurogenesis in the Subgranular Zone. *Cells*, 14(6), 435. doi: 10.3390/cells14060435. (**M21, IF = 6.1**)
2. **Korenić, M., Korenić, A., Stamenković, V., Aysit, N., & Andjus, P. (2025).** The extracellular matrix glycoprotein tenascin-C supports the enriched environment-stimulated neurogenesis in the adult dentate gyrus of mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 152232. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.152232. (**M22, IF = 2.5**)

### Ревизијални радови

3. **Tucić, M., Stamenković, V., & Andjus, P. (2021).** The Extracellular Matrix Glycoprotein Tenascin C and Adult Neurogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 1106. doi: 10.3389/fcell.2021.674199. (**M21a, I.F. = 5.2**)
4. **Jakovljević, A., Tucić, M., Blažiková, M., Korenić, A., Missirlis, Y., Stamenković, V., & Andjus, P. (2021).** Structural and Functional Modulation of Perineuronal Nets: In Search of Important Players with Highlight on Tenascins. *Cells*, 10(6), 1345. doi: 10.3390/cells10061345. (**M21, I.F. = 6.1**)

### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу из дисертације (M34)

1. **Tucić M., Korenić A., Dučić T., Andjus P., (2023)** Biochemical composition of the subgranular zone, ESN-ISN Meeting, 08-12. avgust, Porto, Portugal
2. **Tucić M., Korenić A., Dučić T., Andjus P., (2024)** Linking biochemical composition and adult neurogenesis, ESN Satellite Meeting, 24. jun, Beč, Austrija, p.30-36
3. **Tucić M., Korenić A., Stamenković V., Dučić T., Andjus P., (2024)** The role of Tenascin C in the biomolecular and cellular composition of adult subgranular zone, FENS Forum 2024, 25-29 jun, Beč, Austrija, PS02-26PM-283
4. **Tucić M., Korenić A., Dučić T., Andjus P., (2024)** SR-FTIR characterization of the hippocampus: the role of tenascin C in adult neurogenesis in the subgranular zone, 10th Regional Biophysics Conference (RBC 2024) & 15th International Summer School of Biophysics, 26-30 avgust, Split, Hrvatska, p.86, **Награда за најбољи постер**

### Предмет и циљеви докторске дисертације

**Предмет** истраживања ове докторске дисертације био је испитивање улоге молекула ванћелијског матрикса (даље: ВЋМ) тенасцина Це (ТнЦ) у адултној неурогенези у хипокампусу миша. Поменуто истраживања треба да пружи одговоре како одсуство ТнЦ утиче на биомолекулски

састав неурогене нише у хипокампусу – субгрануларне зоне (СГЗ) и понашање ћелија у истом региону, односно пролиферацију и диференцијацију. Предмет рада ове дисертације је подељен на два основна циља. Први циљ је да се употребом инфрацрвене спектроскопије синхротронске радијације са Фуријеовом трансформацијом (SR-FTIR) прате биомолекулске промене у СГЗ у одсуству ТнЦ у стандардним условима гајења (СС), као и у стимулативним условима обogaћене средине (ОС). Други циљ је утврђивање да ли су примећене биомолекулске промене везане за одређени тип ћелија у СГЗ, односно да ли ТнЦ утиче на популацију пролиферишућих ћелија или незрелих неурона у СС или ОС. Ова два главна циља су подељена на додатне подциљеве и задатке.

**Први циљ:** Зарад испитивања биомолекулских промена у СГЗ у различитим условима помоћу SR-FTIR спектроскопије, најпре је било потребно потврдити употребу методе у циљу карактеризације СГЗ. Сличности и разлике између СГЗ, ГЗ, СА1 и СА3 слојева у биомолекулском саставу леже у основи њихових различитих функција, тако да је у оквиру овог циља окарактерисана СГЗ у саставу липида, протеина и нуклеинских киселина. С обзиром на карактеристичне временске и просторне обрасце експресије ТнЦ у мозгу код одраслих мишева, детаљно је испитана дистрибуција ТнЦ у дентатној вијуги где се одвија сазревање нових неурона. Испитано је како одсуство ТнЦ обликује састав СГЗ и да ли долази до додатних промена услед услова који стимулишу адолтну неурогенезу, односно услед изложености ОС.

**Други циљ:** Испитивање утицаја ТнЦ на популације пролиферишућих ћелија и незрелих неурона који су најзаступљенији типови ћелија у СГЗ. Овај циљ је даље разрађен кроз квантификацију броја пролиферишућих ћелија у СГЗ у одсуству ТнЦ и у условима изложености ОС. Такође, утицај ТнЦ на популацију незрелих неурона са делимично развијеним дендритским стаблима у истим условима је испитан квантификацијом броја ћелија и анализом морфологије дендритских стабала.

#### Кратак опис садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Милене В. Коренић под насловом „Улога тенасцина-Ц у адолтној неурогенези у хипокампусу“, написана је на српском језику на **90 страна** и структурирана кроз следећа поглавља: **Увод** (стр. 1-18), **Циљеви истраживања** (стр. 19), **Материјал и методе** (20-35), **Резултати** (36-53), **Дискусија** (54-68), **Закључци** (стр. 69) и **Литература** (70-90) која садржи укупно 224 библиографске јединице наведене по абecedном реду. Дисертација садржи **22 слике** (7 у поглављу Увод, 3 у поглављу Материјал и методе и 12 слика у поглављу Резултати) и **9 табела** (5 табела у поглављу Материјал и методе и 4 табеле у поглављу Резултати). Дисертација има укупно **109 страна** рачунајући уобичајене уводне и завршне елементе са неопходним информацијама о докторској дисертацији: Насловну страницу на српском језику, Насловну страну на енглеском језику, Страну са подацима о менторима и члановима комисије, Страну са изјавама захвалности, Сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику, и Садржај. На крају докторске дисертације се налазе Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

У поглављу **Увод**, које садржи седам потпоглавља је дат преглед досадашњих сазнања из литературе која детаљније објашњавају контекст студије и експериментални дизајн. На почетку уводног поглавља је дат хронолошки преглед научних открића која су претходила савременим

истраживањима у области адултне неурогенезе, као и околностима у научној заједници која су утицала на њено развијање. Даље је описано који су принципи на физиолошком нивоу који омогућавају одвијање адултне неурогенезе, односно појам неуронске пластичности, и уједно је објашњено зашто се хипокампус убраја у веома пластичне регионе мозга, и представља једну од две неурогене нише код одраслих. Описани су ћелијски процеси који прате сазревање нових неурона у одраслом хипокампусу, као и начини на које је процес регулисан, првенствено у складу са потребама организма као одговор на спољашње услове што је усклађено са регулацијом на нивоу неурогене нише и ванћелијског матрикса (ВћМ) који окружује ћелије. Даље је дат преглед литературе везане за регулаторни протеин ТнЦ који је експримиран у ВћМ у одраслом мозгу, као и његове протеинске структуре која омогућава разноврсне функције. Описане су његове улоге у регулацији пролиферације, ћелијске адхезије и миграције у другим ткивима, на основу којих се може претпоставити његова улога у поменутим процесима у одраслом хипокампусу. У последњем поглављу је описана употреба напредне технике SR-FTIR спектроскопије у анализи ткива хипокампуса која омогућава праћење промена на нивоу биомолекулског састава.

У поглављу **Материјал и методе** кандидаткиња детаљно описује све протоколе и истраживачке методе коришћене у изради експеримената у оквиру ове докторске дисертације. На почетку су наведене хемикалије, раствори и пуфери коришћени у експериментима у виду табеларног приказа. Даље су описане главне поставке експеримента — модел мишева са недостатком ТнЦ на којима је испитиван ефекат одсуства ово молекула, на основу чега је претпостављана улога ТнЦ у одређеним процесима; поставка ОС где су гајене животиње у циљу повећања сензорне, моторичке и социјалне активности. У наставку су описани експериментални протоколи, инструменталне поставке и припреме узорака за примењене експерименталне методе. Поред тога описани су начини анализе и интерпретација података адекватни за резултате добијене том методом. SR-FTIR спектроскопија са мултиваријантном анализом је коришћена за праћење садржаја липида, протеина и нуклеинских киселина у ткиву. Са друге стране, ласерска скенирајућа микроскопија је коришћена за квантификацију броја имунофлуоресцентно обележених ћелија, док је ласерска скенирајућа микроскопија са супер-резолуцијом (*AiryScan*) коришћена за испитивање морфологије имунофлуоресцентно обележених ћелија. На крају је објашњена статистичка обрада података у складу са типом података и експерименталном поставком.

У поглављу **Резултати** кандидаткиња је јасно и прегледно приказала резултате својих истраживања у оквиру 5 потпоглавља груписаних у оквиру две основне тематске целине. Резултати су јасно и прегледно приказани уз помоћ релевантних микрографија, графичких и табеларних приказа (11 панелних слика). Прва целина се бави сличностима и разликама између слојева хипокампуса у погледу биомолекулског састава, као и специфичностима СГЗ и променама које се дешавају услед одсуства ТнЦ или изложености ОС. Друга целина описује промене које се дешавају на нивоу ћелија у СГЗ у стадијуму пролиферације или незрих неурона, у истим експерименталним условима.

Поглавља су у потпуности усклађена са дефинисаним циљевима дисертације и омогућавају јасно извођење закључака.

Поглавље **Дискусија** започиње сажетком остварених резултата, након чега се систематично развија кроз 10 потпоглавља у којима се критички разматрају добијени резултати у поређењу са постојећом релевантном литературом у овој области. У првом делу овог поглавља резултати везани за биомолекулски састав су објашњени на нивоу метаболичких процеса у оквиру ћелије. Описано је како се добијени резултати везани за утицај ОС уклапају у досадашње податке о њеном утицају на хипокампус. Такође, описане су функције ТнЦ које се повезују са запаженим променама на нивоу протеина и нуклеинских киселина. Даље је објашњено како се забележене промене на нивоу биомолекула одражавају на популације пролиферишућих и диференцираних ћелија у СГЗ, уз физиолошки контекст који обухвата интеракцију срединских и генетичких фактора.

У складу са постављеним циљевима докторске дисертације, а на основу резултата експерименталног истраживања и њиховог сагледавања у светлу релевантних и актуелних научних података, кандидаткиња је извела **Закључке**. Главни закључци су били да слојеви СГЗ, ГЗ, СА1 и СА3 у хипокампусу одраслог миша, показују суптилне разлике у биомолекулском саставу као наставак интензивних промена током одрастања које се устаљују са почетком одраслог доба, док се СГЗ издваја као неурогена ниша у хипокампусу одраслих мишева. ТнЦ има карактеристичну дистрибуцију у ДГ одраслог миша, показујућу своје присуство у слоју дуж СГЗ, али једним делом и у унутрашњем слоју ГЗ околу ћелија. Одсуство ТнЦ у интеракцији са обогаћеном средином доводи до промена у биомолекулском саставу СГЗ на нивоу протеина и нуклеинских киселина. Иако ТнЦ не учествује у регулацији броја пролиферишућих и диференцираних ћелија у хипокампусу одраслих мишева, у интеракцији са обогаћеном средином остварује свој ефекат на број незрелих неурона у хипокампусу одраслих мишева. Да би обогаћена средина остварила позитиван ефекат на број незрелих неурона у хипокампусу, потребна је повећана експресија ТнЦ, што указује на његову улогу у регулисању неурогенезе у овим условима.

У одељку **Литература**, кандидаткиња је навела 224 библиографске јединице, што сведочи о студиозном и темељном приступу у проучавању тематике докторске дисертације.

#### **Остварени резултати, оцена докторске дисертације и научни допринос**

Научни допринос ове докторске дисертације се огледа кроз више аспеката примене напредних техника SR-FTIR спектроскопије, као и супер-резулционих микроскопије. Показано је да код одраслих мишева постоје суптилне разлике у биомолекулском саставу различитих слојева, и по први пут је ова спектроскопска техника употребљена за карактеризацију танког слоја СГЗ. Примена ове методе за истраживање СГЗ отвара даљи пут за праћење промена директно у ткиву, које као биолошки узорак боље осликава физиолошке услове у организму од изолованих ћелија. У овој дисертацији је на нивоу биомолекулског и ћелијског састава СГЗ показано да постоји интеракција између ОС као спољашњег фактора и ТнЦ као регулаторног молекула. Другим речима, показано је да се регулација адултне неурогенезе одвија као одговор организма на спољашње факторе и да је тај одговор регулисан преко ТнЦ.

### Закључак и предлог

Анализа докторске дисертације кандидаткиње Милене Коренић под насловом „Утицај тенасцина-Це на адултну неурогенезу у хипокампусу“ показује да је кандидаткиња у својој докторској дисертацији успешно реализовала постављене циљеве истраживања кроз свеобухватан и адекватно конципиран експериментални рад. Ова докторска дисертација представља оригиналан научно-истраживачки рад у области биофизике који истражује тему адултне неурогенезе на различитим нивоима, применом SR-FTIR спектроскопије на ткиву хипокампуса и танком слоју СГЗ, као и ласерске скенирајуће микроскопије. Кандидаткиња је овим истраживањем показала самосталност у раду, научну зрелост и креативност који потврђују спремност за даљи самостални научно-истраживачки рад и сарадњу са мултидисциплинарним научним тимовима. У спроведеном истраживању је коришћен савремен и мултидисциплинаран приступ, доследно су примењене научне методе, а произведени резултати имају висок научни значај.

Резултати добијени експерименталним радом који су представљени у овој докторској дисертацији су оригинални и значајни, као и адекватно представљени, анализирани и протумачени. На основу свега наведеног, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Већу за студије при Универзитету да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње Милене В. Коренић под насловом „Улога тенасцина-Це у адултној неурогенези у хипокампусу“ и одобри јавну одбрану.


**КОМИСИЈА:**

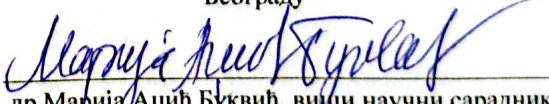
У Београду, 22. 07. 2025. године

 **DUCIC TANJA** Digitally signed by DUCIC  
TANJA - Y2939405L  
Date: 2025.08.07 20:20:31  
+02'00'

---

др Тања Дучић, научни саветник,  
„CELLS-ALBA Synchrotron light source“  
Барселона, Шпанија

  
Проф. др Марко Даковић, ванредни професор,  
Факултет за физичку хемију, Универзитет у  
Београду

  
др Марија Аћић Буквић, виши научни сарадник,  
Биолошки факултет, Универзитет у Београду