

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Научно веће Медицинског факултета у Београду на седници одржаној 21.11.2023. године одредило је Комисију за утврђивање испуњености услова за реизбор у научно звање, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Трајковић, Медицински факултет Универзитета у Београду
2. В. Н. Сар. др Верица Пауновић, Медицински факултет Универзитета у Београду
3. Н. Сар. др Милица Косић, Медицински факултет Универзитета у Београду
4. В. Н. Сар. др Љубица Вучићевић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”
5. Н. Сар. др Маја Мисиркић Марјановић, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

Комисија је разматрала пријаву кандидата др Михајла Бошњака, доктора медицинских наука, за реизбор у звање **НАУЧНИ САРАДНИК** за област **МЕДИЦИНСКИХ НАУКА** и подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Михајло (Никола) Бошњак рођен је 25. 6. 1980. у Београду. Дипломирао је на Биолошком факултету Универзитета у Београду, студијска група Молекуларна биологија и физиологија, на смеру Генетички инжењеринг и биотехнологија 19. 6. 2009. године, са просечном оценом у току студија 8,69. Кандидат је од 1. 1. 2011. године запослен на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду. Од јануара 2011. године до 2019. године је био ангажован на пројекту под називом „Модулација сигналних путева који контролишу интрацелуларни енергетски баланс у терапији тумора и неуроимуно-ендокриних поремећаја“ (евиденциони број пројекта: ИИИ41025), којим је руководио проф. др Владимир Трајковић на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду. Од 2020. године је ангажован на пројекту Министарства науке, технолошког развоја и иновација (МНТРИ) Медицинског факултета у Београду (евиденциони број пројекта: 200110). Од јануара 2021. године до децембра 2022. године је био учесник на Пројекту Фонда за науку Републике Србије, у оквиру специјалног позива COVID-19, под називом „Улога аутофагије у имунској дисрегулацији проузрокованој SARS-CoV-2 инфекцијом“ (енгл. „*Targeting Autophagy to Combat SARS-CoV-2-induced Immune Dysregulation*“; акроним: ТАСТИЦИАН; евиденциони број пројекта: 7552006) којим је руководио проф. др Владимир Трајковић.

Докторске студије Медицинског факултета, Универзитета у Београду, смер Молекуларна медицина уписао је школске 2010/2011. године. Докторску дисертацију под називом „Улога аутофагије у антилеукемијском дејству цитарабина и идарубицина *in vitro*“ одбранио је 21. 12. 2017. године, чиме је стекао титулу доктор медицинских наука. Ментор докторске дисертације био

је проф. др Владимир Бумбаширевић, а коментор В. Н. Сар. др сци. Љубица Хархаји Трајковић. Просечна оцена током докторских студија била је 9,1.

Истраживачко звање Истраживач приправник у области Молекуларне медицине је стекао 2011. године, док је у истраживачко звање Истраживач сарадник у области Молекуларне медицине изабран 16. 6. 2014. године. Реизбор у исто звање одобрен је од стране Научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду 4. 7. 2017. године. Одлуком Комисије за стицање научних звања МНТРИ кандидат је 15. 7. 2019 стекао научно звање Научни сарадник у области медицинских наука - медицина.

БИБЛИОГРАФИЈА

РАДОВИ ПРЕ ОДЛУКЕ О ПРЕДЛОГУ ЗА СТИЦАЊЕ НАУЧНОГ ЗВАЊА

М21. Рад у врхунском међународном часопису (8 поена)

1. **Bosnjak M**, Ristic B, Arsikin K, Mircic A, Suzin-Zivkovic V, Perovic V, Bogdanovic A, Paunovic V, Markovic I, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Inhibition of mTOR-dependent autophagy sensitizes leukemic cells to cytarabine-induced apoptotic death. PLoS One. 2014; 9(4): e94374.

JCR impact factor: **3.730**

Biology, Multidisciplinary Sciences (7/55)

Број хетероцитата: 47

2. Kosic M, Arsikin-Csordas K, Paunovic V, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, **Bosnjak M**, Zogovic N, Mandic M, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic Anticancer Action of Lysosomal Membrane Permeabilization and Glycolysis Inhibition. J Biol Chem. 2016; 291(44): 22936-48.

JCR impact factor: **4.573**

Biochemistry & Molecular Biology (65/290)

Број хетероцитата: 10

3. Pantovic A, **Bosnjak M**, Arsikin K, Kosic M, Mandic M, Ristic B, Tosic J, Grujicic D, Isakovic A, Micic N, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. In vitro antiglioma action of indomethacin is mediated via AMP-activated protein kinase/mTOR complex 1 signalling pathway. Int J Biochem Cell Biol. 2017; 83: 84-96.

JCR impact factor: **3.905**

Biochemistry & Molecular Biology (72/289)

Број хетероцитата: 12

М22. Рад у истакнутом међународном часопису (5 поена)

1. Tovilovic G, Ristic B, Siljic M, Nikolic V, Kravic-Stevovic T, Dulovic M, Milenkovic M, Knezevic A, **Bosnjak M**, Bumbasirevic V, Stanojevic M, Trajkovic V. mTOR-independent autophagy

counteracts apoptosis in herpes simplex virus type 1-infected U251 glioma cells. *Microbes Infect.* 2013; 15: 615-24.

JCR impact factor: **3.101**

Immunology (62/139)

Број хетероцитата: 30

2. Ristic B, **Bosnjak M**, Arsikin K, Mircic A, Suzin-Zivkovic V, Bogdanovic A, Perovic V, Martinovic T, Kravic-Stevovic T, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Idarubicin induces mTOR-dependent cytotoxic autophagy in leukemic cells. *Exp Cell Res.* 2014; 326(1): 90-102.

JCR impact factor: **3.557**

Cell Biology (81/185)

Број хетероцитата: 32

3. Vilimanovich U, **Bosnjak M**, Bogdanovic A, Markovic I, Isakovic A, Kravic-Stevovic T, Mircic A, Trajkovic V, Bumbasirevic V. Statin-mediated inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells. *Eur J Pharmacol.* 2015; 765: 415-28.

JCR impact factor: **2.730**

Pharmacology & Pharmacy (92/255)

Број хетероцитата: 42

M34. Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (0,5 поена)

1. Vilimanovich U, **Bosnjak M**, Bogdanovic A, Markovic I, Isakovic A, Trajkovic V, Bumbasirevic V. Specific inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells but not normal human lymphocytes. 6th Balkan day of haematology, 6 November 2011, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 112

2. Vilimanovich U, **Bosnjak M**, Bogdanovic A, Markovic I, Isakovic A, Trajkovic V, Bumbasirevic V. Specific inhibition of cholesterol synthesis induces cytoprotective autophagy in human leukemic cells but not normal human lymphocytes. 17th Congress of the European Hematology Association, 14-17 June 2012, Amsterdam, the Netherlands, Abstract book, p. 375

3. Ristic B, **Bosnjak M**, Arsikin K, Mircic A, Paunovic V, Perovic V, Suzin Zivkovic V, Bogdanovic A, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Inhibition of autophagy sensitizes leukemic cells to cytarabine. 18th Congress of European Hematology Association, 13-16 June 2013, Stockholm, Sweden, Abstract book, p. 278.

4. **Bosnjak M**, Bogdanovic A, Markovic I, Isakovic A, Trajkovic V, Bumbasirevic V, Vilimanovich U. Cholesterol synthesis inhibition induces leukemia-specific cytoprotective autophagy via suppression of the AKT/mTOR signaling pathway. 18th Congress of the European Hematology Association, 13-16 June 2013, Stockholm, Sweden, Abstract book, p. 675

5. Ristic B, Tovilovic G, Siljic M, Nikolic V, Kravic Stevovic T, Dulovic M, Milenkovic M, **Bosnjak M**, Bumbasirevic V, Stanojevic M, Trajkovic V. mTOR independent autophagy counteracts

apoptosis in herpes simplex virus type 1 infected U251 glioma cells. 5th European Congress of Virology, 11-14 September 2013, Lyon, France, Abstract book, p. 143

6. Миленковић М., Товиловић Ковачевић Г., Ристић Б., Шилић М., Ђирковић В., Кравић Стевовић Т., Дуловић М., Кнежевић А., **Бошњак М.**, Бумбаширевић В., Станојевић М., Трајковић В., Herpes simplex virus тип 1 индукцијом аутофагије спречава апоптозу ћелија хуманог глиома, Светски дан имунологије – 2014, Београд, Србија, 29. Април 2014.

7. Kosic M, Arsikin-Csordas K, Paunovic V, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, **Bosnjak M**, Zogovic N, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic anticancer action of lysosomal membrane permeabilization and glycolysis inhibition. Third Congress REDOX MEDICINE, Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease, 25-26 September 2015, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 71

8. Tomic J, **Bosnjak M**, Vidicevic S, Stanojevic Z, Trajkovic V, Isakovic A.J., Antitumor effect of indomethacin on WHO grade IV glioblastoma multiforme (GBM), FENS Featured Regional Meeting, 7-10 October 2015, Thessaloniki, Greece, Abstract book, p. 36

9. Mandic, M, Vucicevic L, Misirkic Marjanovic, M, Jovanovic M, **Bosnjak M**, Perovic V, Latinovic N, Harhaji Trajkovic L, Trajkovic V. JNK and ERK dependent autophagy induction during phorbol myristate acetate differentiation of HL-60 leukemia cells. First Congress of Molecular Biologists of Serbia with International Participation, 20-22 September 2017, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 21

10. Ristic B, Kronic M, **Bosnjak M**, Mircic A, Tovilovic G, Zogovic N, Paunovic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Neuroprotective activity of GQD against SNP-induced toxicity are mediated by ROS/RNS scavenging and protective autophagy induction. 3rd Nordic Autophagy Society (NAS) Conference, 22-24 May 2019, Utrecht, the Netherlands, Abstract book, p. 40

11. Mandic M, Misirkic-Marjanovic M, Vucicevic Lj, Jovanovic M, **Bosnjak M**, Perovic V, Harhaji-Trajkovic Lj, and Trajkovic V. MAP kinase-dependent autophagy is involved in phorbol myristate acetate differentiation of HL-60 leukemia cells. 3th Nordic autophagy society conference (NAS), 22-24 May 2019, Utrecht, Netherlands, Abstract book p. 33

12. Paunovic V, Kosic M, Arsikin-Csordas K, Firestone RA, Ristic B, Mircic A, Petricevic S, **Bosnjak M**, Zogovic N, Mandic M, Bumbasirevic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. Synergistic antiglioma action of lysosomal membrane permeabilization and glycolysis inhibition, FENS, Regional Meeting, Serbian Neuroscience Society, 10-13 July 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 213

M70. Одбрањена докторска дисертација (6 поена)

1. **Бошњак М.** „Улога аутофагије у антилеукемијском дејству цитарабина и идарубицина in vitro“. Медицински факултет Универзитета у Београду. 21.12.2017. године.

РАДОВИ ПОСЛЕ ОДЛУКЕ О ПРЕДЛОГУ ЗА СТИЦАЊЕ НАУЧНОГ ЗВАЊА

M21 Рад у врхунском међународном часопису (8 поена)

1. Kronic M, Ristic B, **Bosnjak M**, Paunovic V, Tovilovic-Kovacevic G, Zogovic N, Mircic A, Markovic Z, Todorovic-Markovic B, Jovanovic S, Kleut D, Mojovic M, Nakarada D, Markovic O,

Vukovic I, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. Graphene quantum dot antioxidant and proautophagic actions protect SH-SY5Y neuroblastoma cells from oxidative stress-mediated apoptotic death. *Free Radic Biol Med.* 2021; 177: 167–180.

JCR impact factor: **8.101**

Biochemistry & Molecular Biology (45/297)

Број хетероцитата: 4

Број нормираних поена: **2,66**

2. Ristic B, Harhaji Trajkovic L, **Bosnjak M**, Dakic I, Mijatovic S, Trajkovic V. Modulation of Cancer Cell Autophagic Responses by Graphene-Based Nanomaterials: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cancers.* 2021; 13(16): 4145.

JCR impact factor: **6.639**

Oncology (51/243)

Број хетероцитата: 11

Број нормираних поена: **8**

3. Mandic M, Misirkic Marjanovic M, Vucicevic L, Jovanovic M, **Bosnjak M**, Perovic V, Ristic B, Ciric D, Harhaji-Trajkovic L, Trajkovic V. MAP kinase-dependent autophagy controls phorbol myristate acetate-induced macrophage differentiation of HL-60 leukemia cells. *Life Sci.* 2022; 297:120481.

JCR impact factor: **6.780**

Medicine, Research & Experimental (33/140)

Број хетероцитата: 8

Број нормираних поена: **5**

4. Paunovic V, Vucicevic L, Misirkic-Marjanovic M, Perovic V, Ristic B, **Bosnjak M**, Mandic M, Stevanovic D, Harhaji-Trajkovic L, Lalosevic J, Nikolic M, Bonaci-Nikolic B, Trajkovic V. Autophagy Receptor p62 Regulates SARS-CoV-2-Induced Inflammation in COVID-19. *Cells.* 2023; 12(9): 1282.

JCR impact factor: **7.666**

Cell Biology (51/195)

Број хетероцитата: 1

Број нормираних поена: **3,63**

5. Ristic B, **Bosnjak M**, Misirkic-Marjanovic M, Stevanovic D, Janjetovic K, Harhaji-Trajkovic L. The Exploitation of Lysosomes in Cancer Therapy with Graphene-Based Nanomaterials. *Pharmaceutics.* 2023; 15(7): 1846.

JCR impact factor: **6.525**

Pharmacology & Pharmacy (39/279)

Број хетероцитата: 0

Број нормираних поена: **8**

M22 Рад у истакнутом међународном часопису (5 поена)

1. Kotic M, Paunovic V, Ristic B, Mircic A, **Bosnjak M**, Stevanovic D, Kravic-Stevovic T, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic L. 3-Methyladenine prevents energy stress-induced necrotic death of melanoma cells through autophagy-independent mechanisms. J Pharmacol Sci. 2021;147(1):156-167.

JCR impact factor: **3.578**

Pharmacology & Pharmacy (142/279)

Број хетероцитата: 7

Број нормираних поена: **3,57**

M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (0.5 поена)

1. Mandic M, Misirkic Marjanovic M, Vucicevic Lj, **Bosnjak M**, Perovic V, Janjetovic K, Paunovic V, Stevanovic D, Kotic M, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. The role of ROS in MAPK-dependent autophagy involved in phorbol myristate acetate-induced macrophage differentiation of HL-60 leukemia cells. The sixth congress of the Serbian Association for Cancer Research with international participation - From Collaboration to Innovation in Cancer Research, 2-4 October 2023, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 104

2. Kotic M, Paunovic V, Ristic B, Mircic A, **Bosnjak M**, Stevanovic D, Mandic M, Stamenkovic M, Janjetovic K, Vucicevic Lj, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. Synergistic anticancer effect of glycolysis inhibition and oxidative phosphorylation suppression. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.203

3. Stevanovic D, Vucicevic Lj, Misirkic Marjanovic M, Paunovic V, Kotic M, Mandic M, Ristic B, **Bosnjak M**, Janjetovic K, Zogovic N, Tovilovic Kovacevic G, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. The opposite effects of trehalose on 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenylpyridinium induced oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.94

4. Ristic B, Krunic M, **Bosnjak M**, Paunovic V, Zogovic N, Tovilovic-Kovacevic G, Mircic A, Misirkic Marjanovic M, Vucicevic Lj, Kotic M, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. Graphene quantum dots protect SH-SY5Y cells from SNP-induced neurotoxicity by ROS/RNS scavenging. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18 June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 16

5. Paunovic V, Kotic M, Ristic B, **Bosnjak M**, Stevanovic D, Misirkic Marjanovic M, Mandic M, Mircic A, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. 3-methyladenine protects melanoma cells against energy stress-induced necrosis by autophagy-independent decrease in oxidative stress and partial involvement of

JNK. Annual meeting of Society for Free Radical Research Europe, 15-18th June 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p.221

6. Harhaji-Trajkovic Lj, Kosic M, Paunovic V, Ristic B, **Bosnjak M**, Zogovic N, Mandic M, Tovilovic G, Janjetovic K and Trajkovic V. Dual targeting of energy metabolism and lysosomes as an anticancer strategy; It is not all about autophagy. 5th congress of the Serbian association for cancer research with international participation, 3rd December, 2021, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 8

7. Mandic M, Misirkic-Marjanovic M, Vucicevic Lj, Jovanovic M, **Bosnjak M**, Perovic V, Harhaji-Trajkovic Lj, and Trajkovic V. MAP kinase-dependent autophagy is involved in phorbol myristate acetate differentiation of leukemia cells into macrophage-like cells. Immunology at the confluence of multidisciplinary approaches, 6-8 December 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 125

8. **Bosnjak M**, Krunic M, Ristic B, Zogovic N, Tovilovic-Kovacevic G, Todorovic-Markovic B, Markovic Z, Mircic A, Paunovic V, Trajkovic V, Harhaji-Trajkovic Lj. Graphene quantum dots protect SH-SY5Y cells from SNP-induced neurotoxicity by ROS/RNS scavenging. Redox Biology in the 21st Century: A New Scientific Discipline, 6-8 December 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 37

9. Misirkic Marjanovic M, Vucicevic Lj, Kosic M, Paunovic V, Arsikin-Csordas K, Ristic B, Maric N, **Bosnjak M**, Zogovic N, Mandic M, Kravic-Stevovic T, Martinovic T, Ciric D, Mircic A, Petricevic S, Bubmasirevic V, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. Dual role of mitochondrial damage in anticancer and antipsychotic treatment. 14th Conference on Mitochondrial Physiology, Mitochondrial function: changes during life cycle and in noncommunicable diseases, 13-16 October 2019, Belgrade, Serbia, Abstract book p. 29

10. Mircic A, **Bosnjak M**, Trajkovic V, Bumbasirevic V. Immunofluorescent analysis of C6 glioma cell lines after paclitaxel treatment. Proceedings from the 14th Multinational Congress on Microscopy, 15-20 September 2019, Abstract book, p. 203

M44 Поглавље у књизи M41 или рад у истакнутом тематском зборнику водећег националног значаја (2 поена)

1. Пауновић В, Мисиркић-Марјановић М, Вучићевић Љ, Стевановић Д, Ристић Б, **Бошњак М**, Мандић М, Трајковић В. Модулација аутофагије SARS-CoV-2 протеинима. COVID-19 пандемија: поруке, нова сазнања и дилеме. Зборник радова са научног скупа одржаног 4. јуна 2021. године. Београд, Србија, књига сажетака, стр. 212

M54 Домаћи часопис који се први пут категоризује (0.2 поена)

1. Harhaji-Trajkovic Lj, Paunovic V, Ristic B, **Bosnjak M**, Vucicevic Lj, Misirkic Marjanovic M, Mandic M, Stevanovic D, Bonaci-Nikolic B, Lalosevic J, Trajkovic V, Modulacija autofagije proteinima Sars-CoV-2 virusa. 49. simpozijum Stremljenja i novine u medicini, Specijalni broj časopisa „Medicinska istraživanja“, 6-10 decembar 2021., Beograd, Srbija, Knjiga sazetaka, str. 11

M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (0.2 поена)

1. Пауновић В, Вучићевић Љ, Мисиркић М, Перовић В, Ристић Б, **Бошњак М**, Мандић М, Стевановић Д, Лалошевић Ј, Николић М, Хархаји-Трајковић Љ, Боначи-Николић Б, Трајковић В. Улога аутофагног рецептора р62 у инфламаторном одговору у COVID-19. Светски Дан Имунологије 2023, 27 Април 2023, Београд, Србија, Књига сажетака, стр. 7

2. Stevanovic D, Paunovic V, Vucicevic Lj, Marjanovic-Misirkić M, Perovic V, Ristic B, **Bosnjak M**, Mandic M, Harhaji-Trajkovic Lj, Janjetovic K, Kosic M, Lalosevic J, Nikolic M, Bonaci-Nikolic B, Trajkovic V. Autophagy receptor p62 regulates SARS-COV-2-induced inflammation in COVID-19. Second Congress of Molecular Biologists of Serbia - CoMBoS2, 6-8 October 2023, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 76
3. Ristic B, Kronic M, Paunovic V, **Bosnjak M**, Tovilovic-Kovacevic G, Zogovic N, Mircic A, Vukovic I, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. Graphene quantum dots protect SH-SY5Y neuronal cells from SNP-induced apoptotic death. Second Congress of Molecular Biologists of Serbia - CoMBoS2, 6-8 October 2023, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 27
4. Mandic M, Misirkić Marjanovic M, Vucicevic Lj, **Bosnjak M**, Perovic V, Ristic B, Ciric D, Janjetovic K, Paunovic V, Stevanovic D, Kosic M, Harhaji-Trajkovic Lj, Trajkovic V. MAP kinases activate TFEB/FOXO-dependent autophagy involved in phorbol myristate acetate-induced macrophage differentiation of HL-60 leukemia cells. Second Congress of Molecular Biologists of Serbia - CoMBoS2, 6-8 October 2023, Belgrade, Serbia, Abstract book, p. 56
5. Пауновић В, Вучићевић Љ, Мисиркић М, Ристић Б, **Бошњак М**, Мандић М, Стевановић Д, Боначи-Николић Б, Лалошевић Ј, Николић М, Хархаји-Трајковић Љ, Трајковић В. Маркери аутофагије у серуму пацијената са COVID-19. Други конгрес клиничких биохемичара и специјалиста лабораторијске медицине Србије са међународним учешћем. 30. новембар – 2. децембар 2022., Београд, Србија, књига сажетак, стр. 17

АНАЛИЗА РАДОВА

Научно-истраживачка делатност др Михајла Бошњака у претходном периоду одвијала се у области ћелијске биологије и биологије тумора и везана је за *in vitro* изучавања нових приступа у терапији тумора. У објављеним радовима кандидат је испитивао молекуларне механизме аутофагије у диференцијационој терапији акутне мијелоидне леукемије, механизме антитуморског деловања различитих експерименталних супстанци, са посебним освртом на значај процеса апоптозе и некрозе у њиховом цитотоксичном ефекту. Поред тога, део истраживања кандидата из области неуробиологије се односио на испитивање дејства графенских квантних тачака у хуманом неуробласту док се део истраживања односио на употребу наноматеријала заснованих на графену у антитуморској терапији. Осим тога, научно-истраживачка делатност кандидата се односила и на испитивање улоге аутофагије у инфламацији изазваној SARS-CoV-2 вирусом у COVID-19 обољењу.

У раду под редним бројем 1, категорије M21, испитивани су молекуларни механизми протективног дејства графенских квантних тачака (ГКТ) у оксидативном стресу индукованом натријум нитропрусијидом SNP (енгл. *sodium nitroprusside*) у SH-SY5Y ћелијама хуманог неуробласта. ГКТ смањују цитотоксичност индуковану SNP, утичући на смањење митохондријалне деполаризације, активности каспазе-2 и апоптотске смрти SH-SY5Y ћелија хуманог неуробласта. Иако је третман ГКТ смањивао ниво азот (II) оксида (NO) након третмана SNP, третман супстанцама које везују NO нису имале значајан утицај на уочену протекцију SH-SY5Y ћелија. Показано је да неутрализација NO није кључан механизам у ГКТ индукованој заштити ћелија од цитотоксичности SNP. Третман ГКТ смањивао је ниво хидроксилног радикала (OH•), супероксидног радикала (O₂•⁻) и липидне пероксидације индуковане SNP. Третмани неселективним антиоксидансима, као и супстанцама са способношћу везивања OH• и јона гвожђа (Fe²⁺), указали су да ГКТ штите ћелије неутралишући OH• настао у реакцији Fe²⁺ јона ослобођених из SNP и водоник пероксида (H₂O₂). Интрацелуларна локализација ГКТ неопходна је за заштиту од оксидативног стреса индукованог SNP. Комбиновани третман ГКТ и SNP такође је индуковао

аутофагију инхибицијом Akt/PRAS40/mTOR сигналног пута. Индукција аутофагије показана је на транскрипционом и пост-транслационом нивоу. Антиоксидативне и проаутофагне карактеристике ГКТ нису међусобно условљене, с обзиром да третман антиоксидантима (N-ацетилцистеин и DMSO) није индуковао аутофагију у комбинованом третману са SNP. Третман фармаколошким инхибиторима ране (вортманин и 3-метиладенин) и касне фазе аутофагије (амонијум хлорид) смањио је протективно дејство ГКТ, што потврђује улогу аутофагије у овом процесу. Добијени резултати указују да ГКТ штите SH-SY5Y ћелије од неуротоксичности индуковане SNP делујући двоструко, као антиоксиданси и као активатори цитопротективне аутофагије. Испитивање ефеката ГКТ у овом моделу цитотоксичности могло би да допринесе разјашњавању молекуларних механизма који се налазе у основи њиховог неуропротективног дејства. Од нарочитог значаја у овом контексту је утицај модулације оксидативног стреса и аутофагије, као битних регулатора неуротоксичности са потенцијалном улогом у терапији неуродегенеративних и неуроинфламаторних обољења.

У ревијалном раду под редним бројем 2, категорије M21, дат је детаљан и критички преглед литературе која се односи на утицај структуре и активности наноматеријала заснованих на графену ГНМ (енгл. *graphene-based nanomaterials*) на модулацију аутофагије, као и њихов утицај на преживљавање/смрт туморских ћелија и антитуморски имунски одговор. ГНМ представљају љуспе графита које имају дебљину од једног до неколико атома угљеника са најмање једном латералном димензијом мањом од 100nm. Јединствена електронска структура, висок однос површине у односу на запремину и релативно мала токсичност чине ГНМ потенцијално корисним у туморској терапији. Наиме, показано је да су ГНМ потенцијални агенси у терапији тумора и тзв. наноносачи лекова. Показано је да наночестице графена и графен оксида, као и графенске квантне тачке и нановлакна, могу да индукују аутофагију у ћелијама тумора путем транскрипционих и пост-транскрипционих механизма који укључују оксидативни и ЕР стрес, АМПК, mTOR, MAP-киназу и сигнализацију рецептора сличних Toll-у. Ови ефекти су често били повезани са лизозомалном дисфункцијом и последичном блокадом аутофагног флукса, што је додатно повећало акумулацију медијатора аутофагије који су учествовали у апоптози, некрози или некроптотичкој смрти туморских ћелија и утицало на имунски одговор у борби против тумора. У овом ревијском раду детаљно су анализирани молекуларни механизми модулације аутофагије посредоване ГНМ и могуће импликације за употребу ГНМ у туморској терапији.

У раду под редним бројем 3, категорије M21, испитивани су механизми и улога аутофагије у диференцијацији HL-60 ћелија акутне мијелоидне леукемије (енгл. *acute myeloid leukemia*, AML) у макрофаге форбол-12-миристанат-13-ацетатом (енгл. *phorbol myristate acetate*, PMA), активатором протеин киназе Ц (енгл. *protein kinase C*, PKC). PMA је индуковао диференцијацију HL-60 ћелија у макрофаге, што је показано повећаном експресијом макрофагних маркера CD11b, CD13, CD14, CD45, EGR1 (енгл. *early growth response protein 1*), CSF1R (енгл. *colony stimulating factor 1 receptor*) и IL-8. Присуство аутофагије у диференцијацији HL-60 ћелија показано је детекцијом закишељавања цитоплазме, тачкастом дистрибуцијом LC3 и повећањем аутофагног флукса. Аутофагија је активирана уласком активатора аутофагије FOXO1/3 (енгл. *forkhead box protein O 1/3*) и TFEB (енгл. *transcription factor EB*) у једро HL-60 ћелија и повећањем експресије аутофагних гена. Активација аутофагије је независна од АМПК и mTORC1. Међутим, PMA је активацијом PKC довела до стимулације ERK (енгл. *extracellular signal-regulated-kinase*) и JNK (енгл. *c-Jun N-terminal kinase*). Фармаколошка и генска инхибиција ERK или JNK је смањила конверзију LC3, експресију ATG гена, премештање FOXO1/3 и TFEB у једро, дисоцијацију беклина-1 из комплекса са BCL-2 (енгл. *b-cell lymphoma 2*) и експресију макрофагних маркера CD11b, CD45, EGR1, CSF1R и IL-8. Фармаколошка или генска инхибиција аутофагије је такође спречила диференцијацију HL-60 ћелија у макрофаге. Ови резултати показују да ERK и JNK учествују у диференцијацији HL-60 ћелија у макрофаге под дејством PMA, активацијом аутофагије, што представља потенцијалну мету за побољшање терапије AML.

У раду под редним бројем 4, категорије M21, др Михајло Бошњак је учествовао у испитивању улоге аутофагије у инфламацији изазваној SARS-CoV-2 вирусом у COVID-19 обољењу. Аутофагија има важну улогу у одговору домаћина на вирусну инфекцију јер омогућава деградацију вируса у аутофаголизозомима и тиме регулише урођени и стечени имунитет. Међутим, неки вируси, укључујући и SARS-CoV-2, су развили различите механизме како би избегли деградацију и подредили процес аутофагије у своју корист. Стога су испитивани маркери аутофагије ЕЛИЗА (енгл. *enzyme-linked immunosorbent assay*)-тестом у крви 19 контролних субјеката и 26 пацијената са COVID-19, одмах након пријема и недељу дана након пријема у болницу. Нивои антивирусног IFN- α , проинфламаторних IFN- γ , TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33 и антиинфламаторног IL-10 цитокина су испитани тестом сличном ЕЛИЗИ предвиђеном за рад на проточном цитометром. Утврђено је да је дошло до повећања њихових нивоа код COVID-19 пацијената у обе временске тачке, док је IL-10 био повећан на дан пријема а IL-1 β недељу дана касније. Маркери аутофагије LC3 и ATG5 су били непромењени код COVID-19 пацијената. Насупрот томе, ниво аутофагног карго рецептора p62 био је значајно нижи и у позитивној корелацији са TNF, IL-10, IL-17 и IL-33 при пријему у болницу, враћајући се на нормалан ниво након једне недеље. Експресија SARS-CoV-2 протеина NSP5 или ORF3a у THP-1 моноцитима трансфектованих одговарајућим плазмидима изазвала је смањење интрацелуларног/секретованог p62 независно од аутофагије односно повећање интрацелуларног/секретованог p62 независно од инхибиције аутофагије, што је потврђено имуноблот/ЕЛИЗА тестом. Ефекти повећане експресије NSP5 протеина истовремено су утицали и на смањење нивоа информационе РНК (иРНК) за TNF и IL-10, док је повећана експресија ORF3a утицала на повећање нивоа иРНК за TNF/IL-1 β /IL-6/IL-10/IL-33. Генетско утишавање p62 малим интерферирајућим РНК опонашало је имуносупресивни ефекат NSP5, а повећање p62 у ћелијама са одсуством аутофагије одражавало је имуностимулативно дејство ORF3a. Ови резултати су од посебног значаја, ако се има у виду да је ниво проинфламаторног аутофагног рецептора p62 смањен код акутног COVID-19, а равнотежа нивоа p62, између смањења независног од аутофагије и повећања зависног од блокирања аутофагије може утицати на инфламацију изазвану SARS-CoV-2 вирусом.

У ревијалном раду под редним бројем 5, категорије M21, дата је критичка анализа потенцијалне употребе наноматеријала заснованих на графену ГНМ (енгл. *graphene-based nanomaterials*), укључујући графен, графен оксид, редуковани графен оксид и графенске квантне тачке, у директном антитуморском деловању или као тзв. наноносачи антитуморских лекова. ГНМ обично улазе у ћелије тумора путем ендцитозе и могу се акумулирати у лизозомима. Овај вид акумулације спречава лекове који су везани за ГНМ да стигну до својих мета у ћелији, супримирајући на тај начин њихово антитуморско деловање. Одређене хемијске модификације ГНМ су дизајниране тако да омогуће раздвајање антитуморских лекова од ГНМ на ниској лизозомалној рН вредности. Избегавање уласка антитуморских лекова у лизозоме може бити повезано са оксидативним стресом, пермеабиллизацијом нестабилних мембрана лизозома код туморских ћелија, ослобађањем лизозомалних ензима у цитоплазму, као и ћелијским умирањем. ГНМ могу спречити или стимулирати смрт туморских ћелија индукцијом протективне аутофагије или супресијом аутолизозомалне деградације, респективно. Осим тога, због тога што ГНМ спречавају везане флуоресцентне агенсе да емитују светлост, њихово раздвајање у лизозомима може омогућити идентификацију туморских ћелија и терапијски мониторинг. У овом ревијалном раду је објашњено како се карактеристике лизозомалне микросредине и специфичне одлике лизозома туморских ћелија могу искористити у антитуморској терапији заснованој на својствима ГНМ.

У раду под редним бројем 1, категорије M22, приказани су резултати који су допринели бољем сагледавању ефекта инхибитора аутофагије 3-метиладенина (ЗМА) на смрт туморских

ћелија изазвану истовременом инхибицијом гликолизе применом 2-деоксиглукозе (енгл. *2-deoxyglucose*, 2DG) и оксидативне фосфорилације употребом ротенона. Комбиновани третман 2DG и ротенона је смањивао ниво АТФ, довео до повећања продукције супероксидних анјона у митохондријама, оштећења митохондрија и некрозе U251 и B16 туморских ћелија, али не и примарних мезенхимских ћелија. Комбиновани третман 2DG и ротенона није повећао експресију Bcl-1 и није индуковао аутофагни флуks у туморским ћелијама, упркос активацији AMPK и инхибицији mTORC1. За разлику од других инхибитора аутофагије, који нису имали никакав ефекат, ЗМА је смањивао оштећење митохондрија, оксидативни стрес, АТФ деплецију и ћелијску смрт индуковану комбинованим третманом. Међутим, генетска инхибиција аутофагије није смањила цитотоксичност комбинације 2DG и ротенона, а такође није утицала ни на протективно деловање ЗМА. ЗМА је повећао активацију AMPK и mTORC1 у ћелијама третираним комбинованим третманом, али ни инхибиција AMPK, ни mTORC1 нису умањиле његов цитопротективни ефекат. Коначно, ЗМА је смањивао активацију JNK (енгл. *c-jun N terminal kinase*), а фармаколошка и генетска супресија JNK су попут ЗМА спречиле пропадање митохондрија и смрт туморских ћелија. У овој студији је показано да ЗМА независно од процеса аутофагије повећава преживљавање туморских ћелија тако што инхибира JNK, смањује оксидативни стрес, спречава оштећење митохондрија и повећава ниво АТФ у ћелији.

ЦИТИРАНОСТ

Утицајност научно-истраживачког рада др Михајла Бошњака огледа се у броју цитата у радовима других истраживача који према индексној бази SCOPUS без аутоцитата износи **204** и Хиршовом индексу који има вредност **8**. Коаутор је **12** радова објављених у међународним часописима.

ЕЛЕМЕНТИ ЗА КВАЛИТАТИВНУ ОЦЕНУ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА

Кандидат је добитник „Награде Веселина Лучића“ коју је 2023. године доделио Универзитет у Београду и Задужбина Веселина Лучића за најбоље научно остварење објављено у 2022. години за допринос у изради рада: *MAP kinase-dependent autophagy controls phorbol myristate acetate-induced macrophage differentiation of HL-60 leukemia cells*.

Кандидат је члан Српског друштва за молекуларну биологију (МолБиоС) које припада *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. У протеклом периоду, др Михајло Бошњак је резултате свог научно-истраживачког рада презентовао учешћем на међународним и домаћим скуповима чији су организатори *Society for Free Radical Research Europe (SFRR-E)*, Српско лекарско друштво Секција клиничке биохемије, Српско друштво истраживача рака (СДИР), Друштво имунолога Србије (ДИС) и МолБиоС.

Из детаљно изнетог прегледа рада кандидата, јасно се види значајна мултидисциплинарна активност у научно-истраживачком раду. Научно-истраживачка делатност кандидата у претходном периоду одвијала се у областима молекуларне биологије тумора, са акцентом на истраживању сигналних путева укључених у индукцију аутофагије, као и улоге аутофагије у антитуморском деловању. Велики део истраживачког рада кандидата заснован је на испитивању механизма антитуморског деловања различитих конвенционалних и експерименталних хемотерапеутика као и на испитивању улоге аутофагије у инфламацији изазваној SARS-CoV-2 инфекцији у COVID-19 обољењу.

У оквиру пројекта под називом „Модулација сигналних путева који контролишу интрацелуларни енергетски баланс у терапији тумора и неуроимуно-ендокриних поремећаја“ (евиденциони број пројекта: ИИИ41025), којим је руководио проф. др Владимир Трајковић на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду, кандидат је руководио пројектним задацима везаним за испитивање улоге аутофагног процеса у

антилеукемијском дејству цитарабина и идарубицина у *in vitro* условима. Осим тога, кандидат је учествовао на пројекту Фонда за науку у оквиру специјалног позива COVID-19 под називом „Улога аутофагије у имунској дисрегулацији проузрокованој SARS-CoV-2 инфекцијом“ (енгл. *Targeting Autophagy to Combat SARS-CoV-2-induced Immune Dysregulation*; акроним: TACTICIAN; евиденциони број пројекта: 7552006) којим је руководио проф. др Владимир Трајковић. Кандидат је руководио пројектним задацима у оквиру радних пакета (подпројеката) везаним за: оптимизацију ћелијске трансфекције помоћу плазида који кодирају SARS-CoV-2 протеине; утврђивањем ефеката SARS-CoV-2 протеина на аутофагију и имунски одговор у испитиваним ћелијама; испитивање молекуларних механизма аутофагије и модулације имунског одговора од стране SARS-CoV-2 протеина; дефинисање интеракције између аутофагије и имунског одговора у ћелијама које експримирају SARS-CoV-2 протеине; дефинисање молекуларних механизма аутофагно-имунске интеракције у ћелијама које експримирају SARS-CoV-2 протеине; подизање свести код научне заједнице и пацијената/шире јавности о улози аутофагије у COVID-19 и сродним имунским обољењима; координацију пројектних активности.

Др Михајло Бошњак је у свом научно-истраживачком раду публиковао **41** библиографску јединицу (радови и саопштења са научних скупова) од чега је **12** оригиналних научних радова. Након одлуке Научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду о предлогу за стицање звања научни сарадник, др Бошњак је публиковао **23** библиографске јединице од којих су **6** радова у М20 категорији. Истраживања у којима је кандидат учествовао проистекла су из домаћих сарадњи, што подразумева укљученост бројних институција и пројеката, а тиме и већи број аутора на радовима. На 1 раду има 17 коаутора (М21), на 1 раду има 13 коаутора (М21), на 1 раду има 10 коаутора (М21), на 2 рада има 6 коаутора (М21), на 1 раду има 9 коаутора (М22). Укупан број објављених радова је **6** са укупним бројем поена – **45**, и укупним бројем нормираних поена **30,86**. Укупан IF за публиковане радове је **39,289**.

ТАБЕЛА СА РЕЗУЛТАТИМА НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА

Ознака групе резултата	Врста резултата (М)	Број резултата	Вредност резултата	Нормирана вредност резултата
М20	М21 (8)	5	40	27,29
	М22 (5)	1	5	3,57
М30	М34 (0.5)	10	5	5
М40	М44 (2)	1	2	2
М50	М54 (0,2)	1	0,2	0,2
М60	М64 (0,2)	5	1	1
Укупно		23	53,2	39,06

ДЕЛАТНОСТ НА ОБРАЗОВАЊУ И ФОРМИРАЊУ НАУЧНИХ КАДРОВА

Др Михајло Бошњак је био коментор др Александру Пантовићу током израде докторске дисертације под називом „Улога аденозин-монофосфатом активираних протеин-киназа и *mTOR*

комплекса 1 у *in vitro* цитотоксичном дејству нестероидних анти-инфламаторних лекова на ћелије глиома“ која је одбрањена 29. 9. 2020. године. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Београду на седници одржаној 17.11.2022. године донело је одлуку да др Михајло Бошњак буде члан комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Молекуларни механизми протективног дејства графенских квантних тачака у *in vitro* моделу оштећења неуронских ћелија оксидативним стресом“ кандидата Матије Крунића. Др Михајло Бошњак је учествовао у подучавању студената основних и последипломских студија Медицинског факултета Универзитета у Београду молекуларно биолошких метода и техника током свог ангажмана на пројектима МНТРИ. Током 2021. године кандидат је био ментор и иностраним студентима Марини Воронцовой (*Marina Vorontcova*) и Козмину Сифи (*Cosmin Sifa*) који су похађали међународни програм размене студената медицине (*Standing Committee on Research Exchange (SCORE) of the International Federation of Medical Students' Associations (IFMSA)*) на пројекту „Модулација сигналних путева који контролишу интрацелуларни енергетски баланс у терапији тумора и неуроимуно-ендокриних поремећаја“ којим је руководио проф. др Владимир Трајковић на Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета у Београду.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

На основу приложене документације везане за научни рад и пратеће активности може се закључити да је др Михајло Бошњак способан да самостално и критички приступи истраживању и решавању научних проблема у областима молекуларне медицине, молекуларне биологије и фармакологије тумора. Кандидат у потпуности влада методологијом истраживања и савременим истраживачким техникама, чиме учествује у решавању проблема савремене науке. Треба истаћи и смисао кандидата за тимски рад, изузетну информисаност о најновијим научним достигнућима у областима којима се бави, као и активно учествовање у организовању експерименталног рада у лабораторији и преношење сопствених знања на млађе колеге. Самосталност у планирању експеримената и научно-истраживачком раду квалификују кандидата за реизбор у звање научни сарадник. Својим научно-истраживачким радом и резултатима кандидат доприноси фундаменталним сазнањима у наведеним областима који могу имати и одређен апликативни, клинички значај.

Анализом квалитета објављених радова у међународним часописима као и саопштених на међународним и домаћим научним скуповима и способности кандидата у руковођењу научно-истраживачким задацима, сматрамо да Михајло Бошњак, доктор медицинских наука, дипломирани молекуларни биолог и физиолог, испуњава све услове предвиђене Законом о научно-истраживачкој делатности и правилником о поступку и начину вредновања и квантитативног исказивања научно-истраживачких резултата, за **реизбор** у звање **НАУЧНИ САРАДНИК** за област **МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**, дисциплина **МОЛЕКУЛАРНА МЕДИЦИНА**, и предлагемо Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да кандидата реизабере у ово звање.

У Београду, 07.12.2023. године

Председник комисије:

Проф. др Владимир Трајковић,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Чланови комисије:

В. Н. Сар. др Верица Пауновић,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Н. Сар. др Милица Косић,
Медицински факултет Универзитета у Београду

В. Н. Сар. др Љубица Вучићевић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду

Н. Сар. др Маја Мисиркић Марјановић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду