

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној **12.05.2023.** године, на основу молбе ментора, др Мирослава Аџића, научног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“ и др Надежде Недељковић редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Естер А. Франције Жерајић**, стручног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“, под насловом: „Улога **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у процесима синаптогенезе у неуроинфламацији и понашању налик депресивном“, у саставу:

1. др **Данијела Лакета**, ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет
2. др **Нина Драгићевић**, виши научни сарадник, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду
3. др **Милош Митић**, научни сарадник, Институт за нуклеарне науке Винча, Универзитет у Београду, Институт од националног значаја за Републику Србију

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Естер А. Франције Жерајић** под насловом „Улога **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у процесима синаптогенезе у неуроинфламацији и понашању налик депресивном“ садржи следеће делове: Насловну страну на српском и енглеском језику, Страну са подацима о менторима и члановима Комисије, Захвалницу, Сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област и Ужа научна област),

Скраћенице, Садржај и текст дисертације по одговарајућим поглављима, као и прилоге - Биографију аутора, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије дисертације и Изјаву о коришћењу написаних на укупно 141 страна куцаног текста. Докторска дисертација, садржи 28 слика, 8 табела, 283 литературна цитата, и подељена је у 7 поглавља: **Увод** (33 стране), **Циљ истраживања** (1 страна), **Материјал и методе**, (15 страна), **Резултати** (14 страна), **Дискусија** (16 страна), **Закључци** (3 стране) и **Литература** (29 страна).

Анализа докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње обухвата уобичајена поглавља. Прво поглавље **Увод** подељено је у **пет целина** и садржи **5 слика**. У оквиру **прве целине** кандидаткиња је дала епидемиолошки преглед са детаљним приказом постојећих хипотеза и молекуларних механизма који се налазе у основи депресивног поремећаја. Посебну пажњу кандидаткиња је посветила и подробно описала глутаматну и цитокинску теорију. Такође, кандидаткиња се осврнула и на клиничке карактеристике и дијагностику саме болести, и описала значај преклиничких односно, животињских модела и адекватних тестова понашања који се користе у испитивању овог обољења. У **другој целини**, кандидаткиња је детаљно описала значај и улогу неуропластичности посебно на нивоу одређених можданих структура - префронталног кортекса (енгл. PFC) и хипокампуса у патофизиологији депресије. У овој целини је врло прегледно и исцрпно описана улога и значај есенцијалних неуротрофичких фактора (BDNF), затим важних неуралних адхезивних молекула (NCAM и PSA-NCAM), и кључних синаптичких протеина (PSD-95 и GluA1), и дат је преглед преклиничких и клиничких резултата везаних за њихове промене на протеинском нивоу у депресији у различитим можданим структурама и у серуму. У овом делу такође, врло су јасно дефинисани и описани процеси синаптичке пластичности и синаптогенезе као једни од кључних неуралних механизма који омогућавају ефикасну трансмисију сигнала унутар централног нервног система и играју веома важну улогу у етиологији депресивног поремећаја. У **трећој целини**, описана је улога неуроинфламације у патофизиологији депресије и представљене су компоненте неуроинфламацијског одговора са посебним фокусом на интеракцију са глутаматном

неуротрансмисијом и триптофан-кинуренин метаболичким путем, као и начин како неуроинфламација утиче на неуропластичност. Такође, у овој целини кандидаткиња је представила молекуларне путеве којима проинфламаторни цитокини са периферије могу да допринесу настанку неуроинфламације. На крају ове целине, представљен је анимални неуроинфламаторни модел депресије који је коришћен у овој докторској дисертацији а који се заснива на акутном третману ендотоксином липополисаридом изолованим из зида бактерије *E. Coli* који изазива системску инфламацију. **Четврта целина** уводног дела се односи на структурну и функционалну карактеризацију NMDA рецептора који припада класи јонотропних глутаматних рецептора и значај и улогу овог рецептора и његових субјединица у депресији. Даље, кандидаткиња је у овом делу описала и фармаколошке приступе у терапији овог обољења са посебном пажњом на класу антагониста NMDA рецептора и њихове молекуларне механизме и неуралне путеве преко којих остварује своје антидепресивне ефекте. Такође, дат је детаљан преглед постојећих литературних података из најважнијих и најновијих клиничких и преклиничких истраживања. Последња, **пета целина** увода се односи на карактеризацију, улогу и дисфункцију mTOR сигналног пута у етиологији и патофизиологији депресивног поремећаја са фокусом на његову улогу у регулацији процеса синаптогенезе.

У делу **Циљ истраживања** наведен је и образложен научни циљ докторске дисертације - испитати допринос GluN2A субјединице NMDA рецептора развоју понашања налик депресивном у неуроинфламаторном моделу депресије. У складу са основним циљем, постављени су специфични циљеви овог истраживања: **(1)** детаљно окарактерисати промене у понашању мишева са трајно утишаном експресијом гена за GluN2A субјединицу NMDA рецептора (GluN2A^{-/-}) и мишева дивљег соја (eng. Wild type, WT) изазване акутним третманом са LPS; **(2)** испитати утицај LPS третмана на ниво IL-6 у укупном ћелијском екстракту PFC и хипокампуса GluN2A^{-/-} и WT мишева; **(3)** испитати утицај LPS третмана на маркере неуропластичности - BDNF, PSA-NCAM и NCAM у синаптозомима PFC и хипокампуса GluN2A^{-/-} и WT мишева; **(4)** испитати утицај LPS третмана на нивое субјединица AMPA рецептора (GluA1, GluA3, GluA4) и NMDA рецептора (NR1, NR2A, NR2B) у синаптозомима PFC и хипокампуса GluN2A^{-/-} и WT мишева; **(5)**

испитати утицај LPS третмана на активност mTOR сигналног пута преко нивоа узводних регулатора mTOR активности (укупних и активних (фосфорилисаних) форми ERK, Akt и GSK-3 β киназа), ефектора mTOR активности (укупних и активних форми mTOR и p70S6K киназа) и синаптичких маркера (GluA1 и PSD-95 протеина) у синаптозомима PFC и хипокампуса GluN2A $^{-/-}$ и WT мишева; **(6)** испитати ефекат антагонисте TrkB рецептора и инхибитора активности ERK киназе на понашање и активност низводног mTOR сигналног пута у синаптозомима PFC и хипокампуса GluN2A $^{-/-}$ мишева у неуроинфламаторном моделу депресије.

У поглављу **Материјал и методе** приказани су експериментални протоколи и методолошки приступ који је кандидаткиња користила у својим истраживањима. Ово поглавље је подељено у 5 целина и садржи 9 слика и 3 табеле. У **првој целини** су описани услови добијања, карактеризације (генотипизација) и гајења експерименталних животиња. У питању су мишеви мушког пола C57BL/6J дивљег соја (енг. wild type, WT) и соја са трајно утишаном експресијом гена за GluN2A субјединицу NMDA рецептора (GluN2A $^{-/-}$). У **другој целини** кандидаткиња је детаљно описала експериментални дизајн са шематским приказом свих фармаколошких третмана и временским тачкама аплицирања истих. Све експерименталне процедуре су изведене у складу са препорукама Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Института за нуклеарне науке „Винча“ која је издала позитивно мишљење. У **трећој** целини дат је детаљан поступак процене локомоторне активности и понашања налик депресивном коришћењем специфичних бихевиоралних тестова попут теста отвореног поља, теста склоности ка сахарози и теста принудног пливања. У наредној целини (**четврта**) подробно је описан поступак анализе протеина у експерименталним узорцима који обихвата припрему хомогената целог ткива (укупни протеини), изолацију синаптозомалне ћелијске фракције, одређивање концентрације протеина (метода по Марквелу), припрему и анализу узорака имуноблот методом (Western blot анализа). На крају овог поглавља, у оквиру **пете целине** приказана је статистичка анализа коришћена при обради експерименталних резултата.

У поглављу **Резултати** изложени су добијени резултати докторске дисертације кандидаткиње, представљени са 11 слика и 2 табеле и приказују следеће:

1) LPS третман је б_h након примене довео до смањења локомоторне активности код мишева оба соја, док 24 часа након третмана LPS није довео до промене локомоторне активности код WT и GluN2A^{-/-} мишева.

2) LPS третман није изазвао понашање налик депресивном код GluN2A^{-/-} животиња за разлику од WT животиња.

3) LPS третман није довео до промене нивоа IL-6 у PFC и хипокампусу GluN2A^{-/-} животиња за разлику од WT животиња где је ниво IL-6 био значајно повећан у обе испитиване структуре указујући на повећану неуроинфламацију.

4) LPS третман је код WT животиња довео до смањења нивоа маркера неуропластичних (BDNF, NCAM и PSA-NCAM) у синаптозома у PFC и хипокампусу, док је код GluN2A^{-/-} ниво ових маркера био непромењен или благо повишен у обе структуре након аплицирања LPS.

5) LPS третман је испољио ткивно-специфичан ефекат на субјединице NMDA рецептора са променама које су уочене искључиво у PFC животиња оба генотипа. Наиме, LPS је код GluN2A^{-/-} животиња довео до смањења нивоа NR1 и NR2B субјединица у синаптозома у односу на контроле, док је код WT мишева имао супротан ефекат и повећао нивое NR1, NR2A и NR2B.

6) LPS третман је испољио генотип-специфичан ефекат на субјединице AMPA рецептора у PFC. Код GluN2A^{-/-} мишева LPS је у синаптозома PFC смањио ниво GluA1 и повећао ниво GluA3 субјединице, док у хипокампусу није било ефекта. За разлику од GluN2A^{-/-} мишева, код WT животиња у хипокампусу LPS је смањио нивое GluA1 и GluA4 субјединица, док у PFC нису уочене никакве разлике. Код GluN2A^{-/-} мишева детектован је значајно виши ниво свих измерених субјединица AMPA рецептора у односу на WT мишеве без обзира на третман.

7) LPS третман је код WT животиња довео до дестабилизације синапси услед смањене активности mTOR сигналног пута (смањена активност mTOR киназе – p-mTOR, смањена активност њених усходних активатора – p-ERK, p-Akt и p-GSK3 β , смањен ниво њене ефекторне киназе -p70S6K) и смањене

синаптогенезе (смањен ниво синаптичких протеина - PSD-95 и GluA1) а ове промене су биле наглашеније у PFC у односу на хипокампусу;

8) LPS третман је код GluN2A^{-/-} мишева у PFC није имао ефекта на ниво mTOR сигналног пута (непромењени ниво mTOR протеина и његових усходних активатора - pERK, pAkt и pGSK3 β), нити на синаптичку стабилност. Са друге стране, у хипокампусу третман са LPS довео је до повећања неких компоненти mTOR сигналног пута (p-mTOR , p-Akt и t-p70S6K), а при томе не утичићи на синаптичку стабилност.

9) Третман са ANA-12 (инхибитор TrkB) довео је до смањења имобилности у тесту принудног пливања, као и до смањења нивоа фосфорилисане форме TrkB рецептора (p-TrkB) у хипокампусу GluN2A^{-/-} мишева третираних са LPS, али није имао утицај на активност низводног mTOR пута - укупне и фосфорилисане нивое ERK, Akt и mTOR киназе ни у једној испитиваној можданој структури.

10) Третман са UO126 (ERK инхибитор) након 18 часова је довео до смањења склоности ка сахарози код GluN2A^{-/-} мишева третираних са LPS у односу на контроле. Даље, у истој временској тачки LPS третман није утицао на ниво укупне и фосфорилисане форме ERK протеина код GluN2A^{-/-} мишева, али је довео до смањења одређених компоненти mTOR сигналног пута као што су: укупна и фосфорилисана форма mTOR протеина и фосфорилисане форме p70S6K у хипокампусу, као и смањења укупног нивоа p70S6K и синаптичких протеина GluA1 и PSD-95 у PFC.

11) Третман са UO126 је у 1. и 4. сату након аплицирања довео до смањења нивоа фосфорилисане форми ERK и mTOR протеина у PFC код GluN2A^{-/-} мишева третираних LPS у односу на контроле, док није довео до промена у понашању.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња анализирала добијене експерименталне податке и интерпретирала их уз осврт на релевантне податке из литературе. Резултати ове докторске тезе допуњују досадашња сазнања о специфичној улози GluN2A субјединице NMDA рецептора у посредовању ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије. Дискусија је подељена у **шест** целина и садржи **4** табеле. У оквиру **прве целине** кандидаткиња описује ефекат LPS третмана на понашање животиња и базалну локомоторну

активност. Прво, кандидаткиња истиче да су тестови понашања показали да 24 часа након LPS аплицирања долази до развоја понашања налик депресивном код WT мишева који показују анхедонију и беспомоћност. Са друге стране, GluN2A^{-/-} мишеви не развијају понашања налик депресивном након LPS третмана. Даље, кандидаткиња дискутује резултате локомоторног теста, који је показао да животиње у време процене депресивног понашања немају нарушену локомоторну активност и стога закључује да се резултати тестова понашања могу приписати искључиво депресивном фенотипу животиња и да нису последица смањене локомоторне активности која се може појавити као последица акутне инфекције након LPS третмана.

У другој целини, кандидаткиња разматра ефекат LPS третмана на ниво IL-6. Повећан ниво IL-6 у укупном ћелијском екстракту PFC и хипокампуса забележен је код WT мишева након LPS третмана, што је у складу са литературом. Међутим код GluN2A^{-/-} мишева LPS није имао утицај на ниво IL-6, што кандидаткиња објашњава раније установљеном улогом NMDA рецептора у активације микроглије и отпуштању цитокина, те доноси закључак да би промењен састав субјединица NMDA рецептора код GluN2A^{-/-} мишева могао утицати на ниво цитокина код ових животиња након администрације имуностимулатора.

Трећа целина дискусије разматра ефекте LPS третмана на маркере неуропластичности код животиња. Резултати указују да би понашање налик депресивном које је присутно код WT мишева, могло бити повезано са смањеним нивоима маркера неуропластичности, BDNF и PSA-NCAM протеина како у PFC и хипокампусу а што се сматра важним механизмом у настанку понашања налик депресивном. Код GluN2A^{-/-} мишева, LPS третман није утицао на ниво PSA-NCAM протеина нити у једној анализираној структури, међутим третман је довео до повећања нивоа BDNF у хипокампусу, што кандидаткиња наводи као последицу повећане активности PI3/Akt/mTOR сигналног пута који је такође детектован у хипокампусу GluN2A^{-/-} мишева, а који промовише транслацију BDNF протеина. Што се тиче изоформи NCAM протеина, третмана је довео до промена њихових нивоа само у PFC. LPS третман је у PFC WT мишева довео до смањења нивоа само NCAM изоформе од 140 kDa а овај парцијални LPS ефекат

на изоформе кандидаткиња објашњава утицајем инфламације на процес алтернативног сплајовања. С друге стране, у хипокампусу GluN2A^{-/-} мишева, уочен је пораст све три NCAM изоформе након LPS третмана, што кандидаткиња, осврћући се на литературне податке, наводи као допринос резистенцији на развој депресивног фенотипа код ових животиња. Кандидаткиња на крају целине изводи закључак да одсуство депресивног фенотипа код GluN2A^{-/-} мишева третираних са LPS, може бити последица повишеног BDNF нивоа у хипокампусу, повишеног нивоа свих NCAM изоформи у PFC и очуваног нивоа PSA-NCAM протеина у обе анализиране структуре.

Регион и генотип специфичне промене нивоа субјединица AMPA и NMDA рецептора код животиња услед LPS третмана дискутовани су у **четвртој целини**. Резултати су показали да је LPS ефекат на субјединица NMDA рецептора ткивно специфичан са променама само у PFC. Промене субјединица AMPA рецептора у PFC су генотип специфичне па је тако код GluN2A^{-/-} мишева детектован значајно виши ниво свих измерених субјединица AMPA рецептора у односу на WT животиње, без обзира на третман. Кандидаткиња даље дискутује да, поред тога што повећан ниво субјединица AMPA рецептора код GluN2A^{-/-} мишева свакако може допринети њиховој резистенцији на развој депресије, додаје да би овај резултат могао бити последица измењене динамике инфлуksа Ca²⁺ јона у ћелију GluN2A^{-/-} мишева што се сматра битним фактором у дистрибуцији AMPA рецептора. Она наводи студију која указује на драстичну промену временске динамике и количине инфлуksа калцијума у ћелију код GluN2A^{-/-} мишева у поређењу са WT животињама.

У **петој целини** кандидаткиња разматра ефекте LPS третмана на активност mTOR сигналног пута. Молекуларне анализе су показале да је код WT животиња након LPS третмана дошло до нарушене синаптогенезе што је у вези са уоченим смањењем активности mTOR сигналног пута. Супротно WT мишевима, код GluN2A^{-/-} мишева се након LPS тртмана детектује непромењена или чак повећана активност неких компоненти mTOR сигналног пута у анализираним можданим структурама. Кандидаткиња закључује да су очувана активност mTOR сигналног пута и очувана синаптичка стабилност у условима неуроинфламације зависни од GluN2A субјединице који штите од настанка депресије.

У шестој целини кандидаткиња разматра утицај инхибитора и антагониста одређених компоненти mTOR сигналног пута у покушају специфичнијег дефинисања молекуларног механизма који би могао бити одговоран за резистенцију GluN2A^{-/-} мишева на развој депресивног фенотипа. У првој таквој студији коришћен је антагонист Trk-B рецептора, ANA-12, да би се видело какав ефекат оставља на активност низводног mTOR сигналног пута и понашање GluN2A^{-/-} мишева у условима неуроинфламације. Резултати су показали да инхибитор индукује антидепресиван ефекат код GluN2A^{-/-} мишева не остављајући последице на активност mTOR сигналног пута. Резултате третмана кандидаткиња разматра у светлу постојећих опречних резултата, обзиром да студије показују да је природа ефеката антагонисте Trk-B рецептора на понашање животиња региона специфична, наводећи да инхибиција Trk-B рецептора у различитим регионима мозга може да произведе како про- тако и антидепресиван ефекат. Кандидаткиња закључује да је ова студија показала да ефекти ANA-12 антагонисте на понашање GluN2A^{-/-} мишева нису зависни од активности mTOR сигналног пута у PFC и хипокампус. У другој студији коришћен је инхибитор ERK киназе, UO126, са циљем да се прецизније дефинише улога ERK киназе у активацији mTOR сигналног пута и њен допринос резистенцији GluN2A^{-/-} мишева на понашање налик депресивном. Резултати су показали да третман изазива понашање налик депресивном код GluN2A^{-/-} животиња које су иначе показивале резистентност на појаву депресивног фенотипа и то 18 h након администрације инхибитора. Кандидаткиња даље дискутује о временској динамици дејства инхибитора на молекуларне параметер и понашање животиња. Наводи да иако је 18 h након примене инхибитора код GluN2A^{-/-} мишева детектована компонента понашања налик депресивном, то није корелирало са смањеном ERK активношћу али јесте са смањеном активношћу низводних компоненти mTOR пута што кандидаткиња истиче као основ за развој депресивног фенотипа код ових животиња. Међутим, даља истраживања су показала да код GluN2A^{-/-} мишева до смањења ERK активности у PFC долази у првом и четвртом сату након администрације ERK инхибитора, док се у 18. сату ERK активност враћа на контролни ниво. Указујући на запажања и других аутора кандидаткиња закључује да инхибиција ERK активности има одложен ефекат на

понашање животиња, с обзиром да животиње почињу да испољавају понашање налик депресивном тек у 18. сату након UO126 третмана, у време када се активност ERK киназе враћа на контролни ниво.

У поглављу **Закључци** кандидаткиња је изнела концизне закључке на основу анализе резултата њене докторске дисертације:

1. GluN2A^{-/-} мишеви не испољавају понашање налик депресивном у неуроинфламаторном моделу депресије, супротно WT животињама; Ефекат ЛПС третмана на нивое субјединица NMDA рецептора био је ткивно специфичан - довео је до промена њихових нивоа само у PFC, док је промена нивоа субјединица AMPA рецептора у PFC била генотип специфична, са повећањем нивоа свих измерених субјединица код GluN2A^{-/-} животиња.
2. Код WT животиња, понашање налик депресивном изазвано LPS третманом било је праћено променама које указују на повећану неуроинфламацију, смањену неуропластичност и дестабилизацију синапси услед смањене активности mTOR сигналног пута и смањеног нивоа синаптичких маркера и то како у PFC тако и у хипокампусу;
3. Код GluN2A^{-/-} животиња резистенција на развој понашања налик депресивном услед LPS третмана, била је асоцирано са непромењеним нивоом IL-6, непромењеним или чак повећаним нивоима маркера неуропластичности и активности mTOR сигналног пута као и одрживом синаптичком стабилношћу у PFC и хипокампусу.
4. Ефекти антагонисте TrkB рецептора на понашање GluN2A^{-/-} животиња у неуроинфламаторном моделу депресије нису били зависни од активности mTOR сигналног пута у PFC и хипокампусу;
5. Активност GluN2A-ERK-mTOR сигналног пута утиче на развој понашања налик депресивном код животиња у неуроинфламаторном моделу депресије.

На основу појединачних, кандидаткиња је извела и један општи закључак: Резултати ове докторске дисертације су по први пут показали да би значајну улогу у посредовању ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије могла да има GluN2A субјединица NMDA рецептора и упућују на даља истраживања која би могла да дефинишу да ли се нежељени ефекти антагониста NMDA рецептора, чија су антидепресивна својстава повезана са mTOR-зависном

синтезом синаптичких протеина, могу избећи уз помоћ супстанци које директније интерферирају са mTOR сигналним путем или специфичним субјединицама NMDA рецептора. На тај начин, резултати ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању неуробиолошких механизма депресије, као и откривању ефикаснијих фармаколошких третмана усмерених ка формирању и стабилизацији синапси.

У поглављу **Литература** кандидаткиња је приказала 283 библиографске јединица које су на адекватан начин цитиране приликом писања дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног начаја

Радови M20 категорије:

1. **Francija E**, Lukic I, Petrovic Z, Brkic Z, Mitic M, Radulovic J, Adzic M. (2022) GluN2A-ERK-mTOR pathway confers a vulnerability to LPS-induced depressive-like behaviour. Behav Brain Res. 417:113625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637854/> doi: 10.1016/j.bbr.2021.113625.

(IF2021=3.352) M22

2. **Francija E**, Petrovic Z, Brkic Z, Mitic M, Radulovic J, Adzic M. (2019) Disruption of the NMDA receptor GluN2A subunit abolishes inflammation-induced depression. Behav Brain Res. 359:550-559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296532/> doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.011. **(IF2017=3.173) M21**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Francija E**, Petrovic Z, Brkic Z, Milosavljevic M, Mitic M, Glavonic E, Radulovic J, Adzic M. Lack of GluN2A-containing NMDA receptors ameliorates synaptic plasticity in inflammation-induced depression: the prominent role of PSA-NCAM molecule. FENS Regional meeting, 2019, Belgrade, Serbia. **M34**

2. **Francija E**, Petrovic Z, Brkic Z, Franic D, Mitic M, Milosavljevic M, Radulovic J, Adzic M. NR2A-containing NMDA receptor promotes lipopolysaccharide-induced depressivelike behaviour in mice: interplay with PSA-NCAM and BDNF. 7th Congress of the Serbian Neuroscience Society 2017, Belgrade. **M34**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Естер А. Франција Жерајић**, број индекса **Б3033/2015**, послата је дана **24.04.2023.** на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана **24.04.2023.**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Улога **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у процесима синаптогенезе у неуроинфламацији и понашању налик депресивном“, аутора **Естер А. Франција Жерајић**, констатујемо да утврђено подударане текста износи 3 %. Овај степен подударности последица је општих термина и података, личних имена и библиографских података о коришћеној литератури што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација „Улога **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у процесима синаптогенезе у неуроинфламацији и понашању налик депресивном“, аутора **Естер А. Франција Жерајић**, које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу анализе докторске дисертације кандидаткиње **Естер А. Франције Жерајић** комисија закључује да ова докторска дисертација представља оригинални научни допринос у разумевању улоге **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у посредовању ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије.

Чланови Комисије посебно истичу да је кандидат **Естер А. Франција Жерајић** показала изузетну самосталност и висок степен компетентности током

израде докторске дисертације, као и на адекватан начин применила методе и приступе у молекуларној биологији што је допринело публиковању резултата ове тезе у релевантним међународним часописима. Истраживања поткрепљена добром теоретском основом као и постигнути резултати, интерпретирани у Дискусији и сумирани у изведеним закључцима, доприносе додатном разумевању ефеката неуроинфламације на глутаматну сигнализацију посредовану GluN2A субјединицом NMDA рецептора у мозгу мишева.

На основу увида у резултате и закључке ове докторске дисертације као и у научне публикације проистекле из њених резултата, Комисија закључује да су постављени циљеви испуњени и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета да прихвати позитивну оцену докторске дисертације **Естер А. Франције Жерајић** под насловом „Улога **GluN2A** субјединице **NMDA** рецептора у процесима синаптогенезе у неуроинфламацији и понашњу налик депресивном”, и проследи га Већу области природних наука Универзитета у Београду на усвајање.

КОМИСИЈА:

У Београду, **19.06.2023.**

др Данијела Лакета, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Нина Драгићевић, виши научни сарадник,
Фармацеутски факултет,
Универзитет у Београду

др Милош Митић, научни сарадник,
Институт за нуклеарне науке „Винча“,
Универзитет у Београду,
Институт од националног значаја за Републику Србију