

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 11.10.2019. године, на основу молбе ментора, др Селме Каназир, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Дивне Лазих, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, под насловом: *„Допринос поремећаја крвно-мождане баријере патофизиологији Алцхајмерове болести у трансгеним анималним моделима“*, у саставу:

Др Селма Каназир, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

Др Милка Перовић, виши научни сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

Др Надежда Недељковић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду.

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

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Дивне Лазих под насловом *„Допринос поремећаја крвно-мождане баријере патофизиологији Алцхајмерове болести у трансгеним анималним моделима“*, написана је на 163 стране, садржи 5 табела и 43 слике, као и 330 библиографских јединица. Докторску дисертацију чине: Насловна страна на српском и енглеском, Подаци о менторима и члановима комисије, Захвалница, Сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, подаци о научној области и ужој научној области, Листа скраћеница, Садржај, Текст по поглављима (Увод – 28 страна; Циљ рада – 3 стране; Материјал и методе – 25 страна; Резултати – 47 страна; Дискусија – 23 стране; Закључак – 5 страна; Литература – 32 стране) и Прилози (Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу).

Анализа докторске дисертације

У **Уводу** докторске дисертације, кандидат Дивна Лазих описује неуропатолошке карактеристике Алцхајмерове болести (АБ), најчешћег облика деменције. Затим, описује амилоидну хипотезу и наследну основу аутозомално доминантног и спорадичног облика АБ. Даље је описано неколико најпознатијих животињских модела који носе мутације у генима који утичу на производњу или акумулацију амилоид-бета протеина и који су дизајнирани ради испитивања

АБ. Кандидат даље наглашава важност додатних истраживања етиологије АБ, и тестирања алтернативних хипотеза, јер већина досадашњих клиничких студија које су биле базиране на амилоидној хипотези, није дала позитивне резултате и терапија за АБ још увек није пронађена. Кандидат наводи да је крвно-мождана баријера (КМБ) изузетно важна структурна и функционална јединица мозга и описује њену организацију као и улогу у одржању оптималне функције мозга. Затим, описује васкуларну хипотезу настанка и прогресије АБ. Детаљно су описани и перицити, ћелије које улазе у састав КМБ, као и PDGFR β -PDGFBB сигнални пут који има улогу у преживљавању, пролиферацији и миграцији перицита и тиме одржању стабилности КМБ. Након тога, кандидат описује потенцијалне терапеутике који циљају КМБ и препреке и могућности у достави лекова. Затим наводи факторе животне средине и животне стилове који имају важну улогу у настанку АБ и посебну пажњу поклања дијеталној рестрикцији, не фармаколошком третману који води као побољшању здравственог стања и продужењу животног века.

У поглављу **Циљ рада** кандидат полази од чињенице да све већи број литературних података указује на промене у можданој циркулацији, протоку крви и пропустљивости капилара које се јављају много раније пре појаве клиничке слике АБ и других неуродегенеративних обољења. Сходно томе као основни циљ поставља испитивање структурних и функционалних аспеката КМБ у АБ и наводи да ће се у ту сврху испитивати неколико животињских модела који имају недостатак перицита, ћелија које улазе у састав КМБ, и неколико модела који имају патологију АБ, амилоидну патологију. Затим наводи да ће се испитати и потенцијални терапеутски и превентивни приступи у циљу смањења патологије АБ, и притом да ће се посебна пажња поклонити утицају ових третмана на стабилност КМБ.

Сходно основном циљу, кандидат поставља и одређене специфичне циљеве истраживања као што су: испитивање улоге перицита у структурном и функционалном интегритету КМБ и испитивање улоге перицита у понашању трансгених животиња; испитивање интегритета беле масе код животиња који имају хронични губитак перицита, као и дизајн и карактеризација фенотипа животиња које имају брз и акутни губитак перицита; испитивање интегритета КМБ код три трансгена соја мишева са амилоидном патологијом и испитивање функционалних карактеристика 5XFAD мишева; испитивање ефекта фармаколошког повећања PICALM протеина на акумулацију амилоид-бета и интегритет КМБ као и улогу PICALM-а у неуронима, и као последњи циљ поставља испитивање утицаја дијеталне рестрикције на ниво амилоида, КМБ, инфламацију, синаптичку пластичност и неуронску хомеостазу у 5XFAD моделу.

У поглављу **Материјал и методе** детаљно је изложена организација експеримента, подела експерименталних животиња у експерименталне групе, затим протоколи и третмани за све примењене технике, као и графичка и статистичка обрада добијених резултата. Све експерименталне процедуре су спроведене у сагласности са етичким комитетом Института за биолошка истраживања “Синиша Станковић” (решење 1-06/13) и етичким комитетом Универзитета Јужне Калифорније (протокол 20041).

У експериментима су коришћени мужјаци и женке трансгених сојева мишева *Pdgfr β ^{F7/F7}*, *Pdgfr β ^{+/-}* и *Pericit-Cre* соја, затим *Picalm^{+/-}*; 5XFAD, *Picalm^{lox/lox}*; *Cadh-Cre*; 5XFAD, *Picalm^{lox/lox}*; *Camk2a-Cre-ER*, *Camk2a-Cre-ER-Ai14⁺⁰*, *Tg2576*, *3xTg-AD* и 5XFAD. Старост животиња у оквиру једног експеримента је била идентична између експерименталних група, а контролне не-трансгене животиње су имале исто генетичко порекло као и експерименталне. За све експерименте коришћен је минимални број животиња неопходан за реализацију експеримента, уз максималну бригу о животињама.

Понашање експерименталних животиња је испитано коришћењем тестова ископавање пелета, прављење гнезда, закопавање кликера, отворено поље, препознавање нове локације објекта и новог објекта, тест условљавања страха, радијални лавиринт, ротарод, комплексни точак за трчање, ходање по греди и уклањање адхезива. Понашање је праћено камером и анализирано уз помоћ компјутерских програма.

Церебрални проток крви одређен је применом Доплерове ласерске методе и мерена је промена протока крви кроз барел кортекс током стимулација бркова животињама.

Животиње су транскардијално перфундоване и мозак је изолован. Издвојени су кортекс и хипокампус и припремљени на прикладан начин за имуноблот, имунохистохемијске, хистолошке и ELISA анализе.

Коришћењем имуноблот методе, уз помоћ одговарајућих антитела, анализирана је експресија следећих протеина: IgG, GFAP, TNF α , p38 MAPK, фосфо p38 MAPK, EAAT2, GAP43, синаптофизин, PSD95, тотални адуцин, адуцин β , PDGFR β . Ендogene контроле, β -актин и GAPDH, су коришћене ради потврде подједнако нанесених узорака. Интензитет имуно сигнала је одређен уз помоћ програма ImageJ.

За потребе хистолошке анализе, мозгови животиња су, након перфузије замрзавани у криопротектанту и сечени на криокату. Пресеци су затим подвргнути хистолошком или имунохистохемијском бојењу и анализирани на светлосном, флуоресцентном или конфокалном микроскопу. Различита примарна антитела су коришћена како би се детектовали следећи протеини: Iba1, GFAP, NeuN, SMI312, MAP2, MBP, CD13, ZO1, фибриноген, IgG, PICALM, α SMA и амилоид β . За визуелизацију крвних судова, коришћен је коњуговани лектин. Од хистолошких боја, коришћени су тиофлавин С и Пруско плаво. Све микрографије су анализирани у ImageJ програму.

Концентрација амилоида β у кортексу и хипокампусу је одређена ELISA методом, на основу стандардне криве.

Сви добијени резултати су графички обрађени у Illustrator-у, док су статистички обрађени коришћењем *GraphPadPrism* софтверског пакета (San Diego, CA) и представљени као средња вредност \pm стандардна девијација.

У поглављу **Резултати** експериментално добијени подаци су класификовани у логично организоване целине, и јасно представљени у виду графика и репрезентативних микрографија и имуноблотова.

Показано је да хронични губитак ћелија које експримирају рецептор PDGFR β доводи до поремећаја у понашању и да је то делимично изазвано губитком мијелина. Затим је показано да сам акутни губитак перицита доводи до смрти неурона и њихових наставака у кортексу и хипокампусу већ 15. дана, што даље доводи до поремећаја у меморији. За разлику од акутног губитка перицита, хронични губитак ћелија које експримирају рецептор PDGFR β не доводи до промена у учењу и памћењу.

Затим је показано да Tg2576 мишеви старости 12-13 месеци и 3xTg мишеви 25-28 месеци садрже виши ниво IgG у можданом паренхиму, што је један од показатеља повећане пропустљивости КМБ. Такође је показано да и 5XFAD мишеви 6-7 месеци старости имају нарушену КМБ што је испитано и потврђено коришћењем неколико различитих техника као што је мерење протока крви, мерење екстраваскуларног фибриногена и IgG имуноблотом и имунохистохемијом, обележавање перицита, као и обележавање депозита гвожђа у можданом

паренхиму. Ови мишеви показују и драстичне промене у понашању у тестовима учења и памћења, али и у тестовима понашања које је свакодневно и уобичајено за глодаре.

Кандидат затим представља резултате добијене након третмана супстанцом Т-65 и показује да Т-65 доводи до редукције амилоида у можданом паренхиму, али и у крвним судовима код *Picalm*^{+/+}; 5XFAD мишева. Такође је показано да третман са Т-65 смањује оштећење и пропустљивост КМБ. Ефекат Т-65 изостаје ако ендотелним ћелијама недостаје PICALM, што указује да је за елиминацију амилоида из мозга неопходно присуство овог протеина у оквиру КМБ.

С обзиром да је показано да су одређене мутације близу PICALM гена асоциране са АБ и атрофијом мозга, кандидаткиња је даље желела да испита улогу PICALM протеина у неуронима. Стога је креиран мишји модел који има специфичан губитак PICALM-а у *Samk2a*-позитивним неуронима, који чине скоро 80% свих неуронских популација. Након карактеризације овог мишјег модела и потврде о губитку PICALM-а 4 недеље након третмана тамоксифеном, резултати су показали да животиње којима недостаје PICALM у неуронима показују губитак неурона и њихових наставака, као и поремећаје у учењу и памћењу детектоване тестовима препознавања објекта, нове локације објекта и условљавање страха.

Последња целина ове дисертације се бави проблематиком дијеталне рестрикције у моделу АБ. Кандидаткиња је показала да дијетална рестрикција типа интермитентног храњења сваки други дан (СДД) у трајању од 4 месеца, нема утицаја на количину акумулираног амилоида и на пропустљивост КМБ код женки 5XFAD мишева. Напротив, резултати су показали да СДД режим исхране доводи до појачања већ постојеће инфламације у кортексу животиња под дијетом у поређењу са животињама које су имале константан приступ храни. Појачана инфламација се огледала у повећаном сигналу астроцитног и микроглијског маркера и повећаној протеинској експресији цитокина TNF α и p38 MAPK. Поред појачане инфламације, код 5XFAD женки храњених СДД је дошло до додатног значајног пада протеинске експресије маркера синаптичке пластичности, као што су пресинаптички GAP43 и синаптофизин, и постсинаптички PSD95 и адучин, у поређењу са не-трансгеним животињама, али и нормално храњеним 5XFAD контролама. Овај режим исхране је довео и до губитка неурона и повећања броја дистрофичних неурита код 5XFAD женки у односу на не-трансгене животиње храњене сваког дана, док промена броја неурона и дистрофичних неурита није била запажена код нормално храњених 5XFAD контрола.

У **Дискусији**, кандидаткиња је, ради једноставнијег тумачења добијених резултата, поделила поглавље на четири целине.

Најпре су објашњене промене уочене у понашању животиња које имају хронични и акутни губитак перичита у оквиру КМБ. Затим је предложено неколико потенцијалних механизма којима се могу објаснити претходно описани фенотипи. Наиме, у литератури је показано да, како перичити имају улогу у одржању КМБ, тако њихов губитак доводи до повећане пропустљивости КМБ и излазак фибриногена у мождано ткиво, изазивајући ћелијску смрт неколико типова ћелија. Додатни механизам који је вероватно укључен у запажене промене јесте ометање неуроваскуларног купловања и немогућности доставе нутритијената и кисеоника активним неуронима у одсуству перичита, што даље може да доведе до појачане осетљивости неурона на околну средину и њихове постепене дегенерације. Трећи механизам, који је највероватније присутан код акутног модела губитка перичита, јесте и губитак неуротрофичких фактора и потпоре нервног ткива, доводећи до такође појачане осетљивости неурона и њихове смрти. На крају ове целине, кандидат наглашава важност перичита у одржавању КМБ и хомеостазе мозга и

да њихов губитак може да има фаталне последице на учење и памћење и без присуства класичне амилоидне патологије АБ.

Друга целина се бави АБ моделима и испитивањем интегритета КМБ и кандидат наглашава да се промене у понашању код 5XFAD мишева јављају много пре губитка неурона, чему поред амилоидне патологије и његовом ометању нервних синапси, доприноси и поремећена КМБ.

Трећа целина говори о улози протеина PICALM у ендотелним ћелијама и неуронима. Кандидат овде детаљно описује досадашња сазнања о овом протеину у физиолошком развоју али и у етиологији АБ, и наводи неколико полиморфизама у једном нуклеотиду близу PICALM гена и њихове корелације са настанком и прогресијом АБ. Кандидат затим образлаже значај испитивања PICALM протеина у одвојеним ћелијским типовима и степен њиховог појединачног и синергистичког доприноса АБ. Даље су описани налази и предложени механизми деловања супстанце Т-65 на патологију АБ, након чега је посебна пажња поклоњена улози PICALM-а у неуронима. На основу забележеног фенотипа који се јавља као последица губитка неуронског PICALM протеина, на крају ове целине, кандидат поставља неколико механистичких хипотеза и отвара питања за будуће студије, инсистирајући да додатна истраживања нарочито заслужују студије које ће испитивати недостатак неуронског PICALM-а у присуству патологије изазване амилоидом.

Последња целина се бави дискутовањем ефеката дијеталне рестрикције типа СДД на патологију пронађену у 5XFAD моделу. Најпре кандидат уводи појам крхкости и тежњу људи и научника широм света да дијеталном рестрикцијом одложе крхкост и болести које су асоциране са старењем и тако продуже животни век. Међутим, кандидат је пронашао да СДД не само да не даје позитивне резултате код 5XFAD мишева, већ погоршава постојећу инфламацију и пад синаптичке пластичности у овом експерименталном моделу. Даље детаљно описује примере из литературе који указују на супротстављајуће ефекте дијеталне рестрикције, дискутује појам хормезис и наглашава да у испитаном моделу АБ, због изузетно јаке постојеће патологије, благи стрес изазван гладовањем не доводи до адаптације организма, већ до енергетског пада и немогућности да се организам избори са већ постојећим стресом. Кандидат затим предлаже неколико механизма који су потенцијално укључени у запажене ефекте и указује да тип, дужина и старосно доба када је дијета уведена, треба да се пажљиво одаберу, не само у преклиничким студијама већ и приликом одлуке да се примени на пацијентима.

У поглављу **Закључци** сумирани су и прецизно наведени резултати добијени у овој докторској дисертацији.

У поглављу **Литература** наведене су 330 библиографске јединице, што указује да је кандидат темељно и студиозно приступио изучавању проблематике ове докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Lazic, D.**, Sagare, A.P., Nikolakopoulou, A.M., Griffin, J.H., Vassar, R., Zlokovic, B.V., 2019. 3K3A-activated protein C blocks amyloidogenic BACE1 pathway and improves functional outcome in mice. *J. Exp. Med.* 216, 279–293. (IF 10.892, **M21a**) <https://doi.org/10.1084/jem.20181035>
2. Montagne, A., Nikolakopoulou, A.M., Zhao, Z., Sagare, A.P., Si, G., **Lazic, D.**, Barnes, S.R., Daianu, M., Ramanathan, A., Go, A., Lawson, E.J., Wang, Y., Mack, W.J., Thompson, P.M., Schneider, J.A., Varkey, J., Langen, R., Mullins, E., Jacobs, R.E., Zlokovic, B.V., 2018. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system. *Nat. Med.* 24, 326–337. (IF 32.621, **M21a**) <https://doi.org/10.1038/nm.4482>
3. Nikolakopoulou, A.M., Montagne, A., Kisler, K., Dai, Z., Wang, Y., Huuskonen, M.T., Sagare, A.P., **Lazic, D.**, Sweeney, M.D., Kong, P., Wang, M., Owens, N.C., Lawson, E.J., Xie, X., Zhao, Z., Zlokovic, B.V., 2019. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss. *Nat. Neurosci.* 22, 1089–1098. (IF 21.126, **M21a**) <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0434-z>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Sagare AP, Sweeney MD, Montagne A, Makshanoff J, **Lazic D**, Harrington MG, Zlokovic BV. A new biomarker of pericyte injury and blood-brain barrier dysfunction. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
2. Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, Si G, **Lazic D**, Daianu M, Sagare AP, Jacobs RE, Barnes SR, Thompson PM, Zlokovic BV. Pericyte degeneration causes diffuse white matter dysfunction as assessed by advanced magnetic resonance imaging. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
3. **Lazic D**, Kisler K, Ahuja A, Salehi P, Tsai PS, Friedman RA, Zlokovic BV. Serial two-photon tomography for three-dimensional vasculature reconstruction of mouse cochlea. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
4. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, **Lazic D**, Tsai PS, Zhao Z, Zhou Y, Boas DA, Sakadzic S, Zlokovic BV. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
5. Zlokovic BV, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, Kisler K, Kong P, **Lazic D**, Sagare AP, Sweeney MD, Lawson EJ, Wang Y, Go A. Pericyte ablation leads to disruption of the neurovascular unit. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
6. Nikolakopoulou AM, Montagne A, Zhao Z, Si G, **Lazic D**, Sagare AP, Zlokovic BV. Pericyte deficiency leads to white matter demyelination and axonal degeneration. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 12-16 November, 2016. **M34**
7. Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, Si G, Sagare AP, **Lazic D**, Barnes SR, Daianu M, Ramanathan A, Go A, Lawson EJ, Wang Y, Mack WJ, Thompson PM, Schneider JA, Jacobs RE, Zlokovic BV. Pericyte degeneration leads to diffuse white matter disease. Society for neuroscience meeting. Washington D.C, USA, 11-15 November, 2017. **M34**
8. Sagare AP, **Lazic D**, Lawson EJ, Go A, Fernandez JA, Griffin JH, Zlokovic BV. Murine 3K3A-activated protein C has anti-amyloidogenic effect in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. Society for neuroscience meeting. Washington D.C, USA, 11-15 November, 2017. **M34**
9. **Lazic D**, Montagne A, Zhao Z, Maeda T, Zlokovic BV. Neuronal-specific PICALM deficiency causes cognitive impairment and brain atrophy. 1st Annual Finch AD Symposium. Los Angeles, USA, 8th December, 2017. **M34**

10. **Lazic D**, Montagne A, Zhao Z, Maeda T, Maeda M, Zlokovic BV. Neuronal-specific PICALM deficiency causes cognitive impairment and brain atrophy. Society for neuroscience meeting. Washington D.C, USA, 11-15 November, 2017. **M34**
11. Kisler K, Bazzi S, Sagare AP, Hsu C, **Lazic D**, Lawson EJ, Nelson AR, Zhao Z, Zlokovic BV. Upregulation of endothelial Picalm using an FDA approved drug enhances amyloid clearance from murine brain. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 3-7 November, 2018. **M34**
12. **Lazic D**, Zhao Z, Sagare AP, Maeda T, Zlokovic BV. PICALM has crucial role in embryonal development. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 3-7 November, 2018. **M34**
13. Nikolakopoulou AM, Montagne A, Zhao Z, Sagare AP, Si G, **Lazic D**, Wang Y, Zlokovic BV. Pericyte deficiency leads to fibrin(ogen)-dependent white matter demyelination and axonal degeneration. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 3-7 November, 2018. **M34**
14. Zlokovic BV, Nikolakopoulou AM, Kisler K, Sagare AP, **Lazic D**, Montagne A, Sweeney MD, Wang Y, Huuksonen M, Zhao Z. Pericyte ablation from the adult brain leads to acute brain circulatory failure and rapid neuron loss. Society for neuroscience meeting. San Diego, USA, 3-7 November, 2018. **M34**
15. Perovic M, **Lazic D**, Tesic V, Jovanovic M, Brkic M, Milanovic D, Zlokovic BV, Kanazir S. Every-other-day feeding exacerbates inflammation and neuronal deficits in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. FENS Featured Regional Meeting, Belgrade, Serbia, 10-13 July 2019. **M34**
16. **Lazic D**, Sagare AP, Nikolakopoulou AM, Dai Z, Griffin GH, Vassar R, Zlokovic BV. 3 K3A-activated protein C blocks amyloidogenic BACE1 pathway and improves functional outcome in mice. Alzheimer's Association International Conference. Los Angeles, USA 14-18 July, 2019. **M34**
17. Kisler K, Sagare AP, **Lazic D**, Bazzi S, Hsu C, Lawson EJ, Zuniga E, Nelson AR, Zhao Z, Zlokovic BV. Upregulation of endothelial Picalm using an FDA approved drug enhances amyloid clearance from murine brain. Alzheimer's Association International Conference. Los Angeles, USA 14-18 July, 2019. **M34**

Провера оригиналности докторске дисертације

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 „Допринос поремећаја крвно-мождане баријере патофизиологији Алцхајмерове болести у трансгеним анималним моделима”, аутора Дивне Лазих, констатујем да утврђено подударане текста износи **6%**. Овај степен подударности последица је: цитата, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, званичних интернет страница разних компанија и издавачких кућа, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Мишљење и предлог Комисије

Увидом у докторску дисертацију Дивне Лазих, Комисија са задовољством констатује да приказани резултати представљају важан научни допринос бољем разумевању улоге крвно-мождане баријере (КМБ) у настанку и прогресији АБ кроз низ структурних, али и функционалних промена ове адаптације крвних судова. Нарочити значај ове студије се огледа у разумевању улоге перицита у одржавању структурне стабилности КМБ. Наиме, у овом раду је први пут показано да акутни губитак перицита доводи до брзе смрти неурона у кортексу и хипокампусу и дефицита у учењу и меморији. Такође показано је и да протеин PICALM има кључну улогу у одржању неуронске хомеостазе. Затим, резултати о дијеталној рестрикцији по први пут указују да под одређеним условима и код одређених животињских модела, рестриктивни режим исхране СДД

може да погорша патологију. Свеукупно, ова дисертација садржи многе нове и интересантне резултате и осликава ширину и разноврсност специјализованих тематика које је кандидат успешно уобличио и повезао. Кандидат је такође, кроз ову дисертацију, показао одлично познавање литературе и проблематике из релевантне научне области, као и висок степен истраживачке зрелости.

О резултатима добијеним у оквиру овог истраживања, интерпретацији и значају истих додатно говори податак да је кандидат објавио три рада у врхунским међународним часописима из области неуронаука и експерименталне медицине, M21a категорије, од којих су два објављена у часописима из групе “*Nature*”. Поред тога, резултати ове дисертације су до сада презентовани седамнаест пута на међународним научним скуповима из области неуронаука и Алцхајмерове болести.

Имајући у виду квалитет докторске дисертације Дивне Лазих, под насловом *„Допринос поремећаја крвно-мождане баријере патофизиологији Алцхајмерове болести у трансгеним анималним моделима“*, као и број и квалитет научних радова који су објављени на основу добијених резултата дисертације, и број и квалитет презентација (постера и усмених) на светским научним скуповима, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену Комисије и одобри јавну усмену одбрану докторске дисертације кандидата Дивне Лазих.

У Београду, 14.10.2019.

КОМИСИЈА:

Др Селма Каназир, научни саветник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду

Др Милка Перовић, виши научни сарадник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду

Др Надежда Недељковић, редовни професор
Биолошки факултет, Универзитет у Београду