

**Наставно-научном већу
Хемијског факултета
Универзитета у Београду**

Декану, професору др Ивану Гржетићу

На седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 09.07.2015. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата дипломираног биохемичара Милоша Шундерића под називом: „Молекулски облици везујућег протеина 2 за факторе раста сличне инсулину и њихова заступљеност у различитим патофизиолошким стањима“. На основу поднетог и прикупљеног материјала подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Милоша Шундерића, написана је на 146 страна А4 формата (проред 1,5) и садржи 42 слике и 16 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (3 стране), Преглед литературе (38 страна), Материјал и методе (15 страна), Резултати и дискусија (54 стране), Закључци (3 стране) и Литература (33 стране, 337цитата). Поред наведеног, дисертација садржи извод на српском и енглеском језику (по 3 стране), Листу скраћеница и акронима (3 стране), Садржај (4 стране) и Биографију кандидата (1 страна).

У **Уводу** је дат кратак преглед утицаја везујућег протеина 2 за факторе раста сличне инсулину (IGFBP-2) на физиолошке процесе у организму и значаја који имају различити молекулски облици у којима се може наћи. Задати су циљеви експерименталног рада и описана врста резултата која се очекује.

Преглед литературе садржи три целине. У првој целини дат је општи преглед компоненти система фактора раста сличних инсулину (IGF): IGF-I и -II пептида, IGF рецептора, везујућих протеина (IGFBP-1 доIGFBP-6) и протеаза. Укратко је описана њихова структура, регулација и функција у организму. У другој целини детаљније је описан IGFBP-2 молекул, његова структура, функционални домени, механизми регулације, као и дејства независна од IGF молекула. Трећа целина представља кратки приказ структурних и функционалних особина алфа-2-макроглобулина ($\alpha 2M$) који је, осим IGF пептида, једини молекул са којим у циркулацији IGFBP-2 гради комплексе. Такође је дат осврт на карактеристичну пост-транслациону модификацију којој подлеже овај молекул, а то је гликозиловање. Избор литературних података у другој и трећој целини пружа преглед досадашњих сазнања о улози IGFBP-2 у процесима у којима учествује: старење, метаболизам глукозе и липида, интензивна физичка активност, оксидативни стрес, тумор.

Материјали и методе садрже детаљан опис експерименталних процедура и узорак коришћених током израде докторске дисертације.

У делу **Резултати и дискусија** изложени су експериментални подаци до којих се дошло при изради ове дисертације. Пре испитивања утицаја IGFBP-2 молекула на (пато)физиолошке промене у организму, одређена је концентрација IGFBP-2 у узорцима серума одраслих особа различите старости. У преаналитичком кораку је испитан квалитет већег броја комерцијалних анти-IGFBP-2 антитета: осетљивост, специфичност и

способност да препознају различите молекулске форме IGFBP-2. Показано је да се IGFBP-2 у циркулацији може наћи у три облика: као комплекс, мономер и скуп фрагмената. Изабрано је антитело способно да препозна све молекулске облике IGFBP-2. У даљем раду је испитан утицај(пато)физиолошких фактора на њихов распоред и релативну заступљеност: пол, старење, интензивна физичка активност, измењен липидни статус (концентрација триацилглицерола $> 5 \text{ mM}$ и холестерола $>10 \text{ mM}$), велика концентрација глукозе ($> 10 \text{ mM}$), измењена протеазна активност. За сваки експеримент приказани су репрезентативни имуноблотови, којима су документовани резултати, а за неке од њих је урађена и дензитометријска анализа протеинских трака. Пошто молекул IGFBP-2 поседује места потенцијалног фосфориловања, коришћењем анти-фосфосерин антитела испитано је постојање фосфо форми. Анализирана је могућност изоловања појединачних облика овог молекула, применом техника молекулске филтрације (гел и молекулским ситима), имунопреципитације и лектинске хроматографије. Имунопреципитацијом и лектинском хроматографијом је показано да IGFBP-2 гради комплексе са $\alpha 2\text{M}$, што је специфичан резултат ове докторске дисертације. Даље су испитани неки биохемијски елементи који би могли утицати на формирање комплекса (концентрација IGFBP-2, $\alpha 2\text{M}$, јона цинка и присуство RGD пептида). Познато је да IGFBP-2 молекул игра улогу у процесу туморогенезе, те се део експеримената и резултата односио на испивање утицаја присуства тумора на расподелу IGFBP-2 форми. Као полазни модел систем коришћен је тумор дебелог црева. Испитано је постојање специфичности у распореду и релативној заступљености облика IGFBP-2 у серуму и ткиву црева оболелих. Пошто је оксидативни стрес пратилац тумора, кандидат је утврђивао постојање оксидативних промена на IGFBP-2. Протеазе играју значајну улогу у процесу ширења туморских ћелија по организму, посебно матриксне металопротеазе (ММП), а ММП-7 је протеаза нађена у тумору дебелог црева. Имуноблотом је испитано присуство ММП-7 у серуму и ткиву црева. Резултати структурне анализе су показали да IGFBP-2 подлеже додатној оксидацији код пацијената са тумором, те је даље утврђивано какве су последице пореактивности према лиганду. Методом лиганд блота, користећи радиоактивно обележени IGF-I, показано је да се реактивност оксидованог IGFBP-2 повећава. Осим што транспортује IGF пептиде, IGFBP-2 може имати и дејство независно од IGF, након везивања за интегрине на површини ћелија, посебно за $\alpha 5\beta 1$ интегрин. Кандидат је испитао разлику у експресији $\alpha 5$ подјединице на мембранама здравог и туморског ткива дебелог црева. Пошто IGFBP-2 гради комплексе са $\alpha 2\text{M}$, а они регулишу степен слободе IGFBP-2, методом лектинског микроереја је анализиран образац гликозиловања $\alpha 2\text{M}$ код здравих особа и пацијената са тумором. Резултати до којих се дошло на модел систему тумора дебелог црева су даље потврђени на узорцима пацијената оболелих од туморана другим органима (јетре, панкреаса, плућа, простате, дојке, грлића материце или јајника).

У **Закључку** је кандидат сумирао и продискутовао резултате.

У поглављу **Литература** наведени су радови из области истраживања који исцрпно покривају полазну теоријску основу дисертације.

Б. Кратак приказ резултата

У овој дисертацији је анализирано присуство различитих молекулских облика IGFBP-2 у физиолошким условима и испитана је њихова промена у измењеним метаболичким стањима у организму. Посебно је анализирана способност овог протеина да

гради комплекса са другим молекулима, као и услови који би могли утицати на међусобни афинитет молекула. Сматра се да је у физиолошким условима претежно активан мономер IGFBP-2, те грађење комплекса утиче на равнотежу молекулских облика и регулише удео слободног IGFBP-2. Ова равнотежа може зависити од различитих физиолошких стања, као што су старење и интензивна физичка активност, као и од метаболичких фактора, као што су концентрација глукозе, липида и слободних радикала. Посебан утицај могу имати патолошка стања, укључујући метаболички синдром или тумор.

Пре анализе молекулских форми, кандидат је одредио опсег концентрација IGFBP-2 у здравој одраслој групи испитаника различите старосне доби (у укупно 150 узорака), методом ELISA. Резултати су показали да је опсег широк, што је у складу са литературним подацима. Није нађена разлика између мушкараца и жена, али је постојала разлика између старосних група. Концентрација IGFBP-2 код старијих особа (61-80 година) је била већа него код средовечних (41-60 година) и младих (20-40 година), али разлика између две сукцесивне групе није била статистички значајна.

У другој фази експерименталног рада је трагано за најбољим начином детекције молекулских облика IGFBP-2 који су присутни у организму. Као метода детекције изабран је имуноблот, а тестирана су три анти-IGFBP-2 антитела различитих произвођача. Имуноблотом је констатовано да се IGFBP-2 у циркулацији може наћи у три облика: као комплекс са другим молекулом или молекулима, као мономер и као низ фрагмената. Показано је да су сви облици присутни без обзира на физиолошко стање организма, али је њихов однос различит. Најизразитија промена се догађа са старењем, када расте удео мономера и фрагмената, док се смањује удео комплекса.

У циљу испитивања појединих облика и њихове промене (концентрационе и структурне) у различитим стањима, кандидат је приступио њиховом изоловању и међусобном раздвајању, применом техника гел и молекулске филтрације, имуноафинитетне и лектинске хроматографије и имунопреципитације. Методом лектинске хроматографије изоловани су комплекси IGFBP-2, а методом имуноафинитетне хроматографије и имунопреципитације утврђено је да IGFBP-2 гради комплексе са $\alpha 2M$. Ови комплекси су се могли одвојити од других форми IGFBP-2 лектинском хроматографијом (али не и од слободног $\alpha 2M$). Даље су утврђивани чиниоци од којих би могла зависити концентрација комплекса. Показано је да концентрације IGFBP-2 и $\alpha 2M$ не утичу директно на концентрацију комплекса, али IGFBP-2 је детерминанта од које зависи формирање комплекса (концентрација $\alpha 2M$ је око 1000 пута већа од IGFBP-2 у циркулацији). Код старијих здравих особа је већа концентрација IGFBP-2 него код млађих, али је концентрација комплекса мања. Даље је анализиран утицај концентрације јона цинка (Zn^{2+}), којег везује $\alpha 2M$, на концентрацију комплекса. Додатак цинка у серум (до 100 пута више од физиолошке концентрације) не утиче на концентрацију комплекса, али подстиче формирање и/или стабилизовање олигомерних облика $\alpha 2M$. IGFBP-2 и IGFBP-1 су једина два везујућа протеина која поседују RGD секвенцу (Arg-Gly-Asp) преко које интерагују са интегринима и, уједно, су једина два везујућа протеина која интерагују са $\alpha 2M$. Кандидат је претпоставио да би RGD секвенца могла бити важна и за наведену другу интеракцију. Да би то утврдио, извео је експерименте додајући RGD(E)S пептиде у серум. Да је RGD секвенца била кључна за препознавање IGFBP-2 и $\alpha 2M$, његова велика концентрација би ослабила везе у комплексима и смањила њихову концентрацију. То се није догодило, те је кандидат закључио да ова секвенца, вероватно, није кључна за формирање комплекса.

На модел систему тумора дебелог црева (29 узорака) је показано да је концентрација укупног IGFBP-2 и релативна заступљеност мономера и његових фрагмената значајно већа у циркулацији пацијената него код здравих особа, док је, са друге стране, удео IGFBP-2/ α 2M комплекса смањен. У ткивним узорцима црева ова разлика није утврђена, пошто је нађена велика индивидуална варијација. Када су упоређени спарени узорци (туморски и нетуморски) исте особе, констатовани су случајеви са сличним концентрацијама мономера и фрагмената IGFBP-2 у оба узорка, са већом концентрацијом у туморском узорку или супротно. У ткивним узорцима црева нису детектовани IGFBP-2/ α 2M комплекси.

Осим анализе релативне заступљености појединих форми IGFBP-2, испитано је и постојање пост-транслационо модификованих облика. Иако IGFBP-2 има потенцијална места за фосфориловање, имуноблотом са анти-фосфосерин антителом нису детектоване фосфо форме. Дериватизацијом са динитрофенилхидразином (DNP) и имуноблотом са анти-DNP антителом утврђен је повећан степен оксидације (карбониловања) IGFBP-2 код пацијената са тумором дебелог црева. Измењен IGFBP-2 је имао знатно већи афинитет за лиганде, што је утврђено лиганд блотом, уз примену радиоактивно обележеног IGF-I.

Пошто се IGFBP-2 везује за α 5 β 1 интегрин, испитана је повезаност експресије овог интегрин (имуноблотом са анти- α 5 антителом) на мембранама ћелија изолованим из ткива црева и саме појаве тумора. Као и у случају присуства IGFBP-2 у ткивним узорцима, нађене су велике индивидуалне варијације. У већем броју случајева је констатована израженија експресија овог интегрин у туморском него у нетуморском узорку исте особе.

По везивању за интегрине на површини ћелија, IGFBP-2 може отпуштати IGF пептиде након протеолизе ензимом MMP -7, који уједно преотеолизује и ванћелијски матрикс, помажући ширење тумора. Пошто је констатовано да је удео фрагмента IGFBP-2 у циркулацији пацијената са тумором дебелог црева већи него код здравих особа, урађен је имуноблот са анти-MMP-7 антителом. Није нађена статистички значајна разлика у присуству овог ензима између здравих и оболелих људи, али је, такође, утврђена знатна индивидуална разлика када су анализирани узорци ткива црева.

Пошто је један од кључних резултата ове дисертације установљено смањење удела комплекса IGFBP-2/ α 2M у циркулацији пацијената са тумором дебелог црева, настављено је испитивање самих комплекса у два правца: образац гликозиловања α 2M (који би могао бити важан за интеракцију са IGFBP-2) и анализа удела комплекса у циркулацији пацијената са другим врстама тумора (укупно 88 узорака). Методом лектинског микроереја (уз примену 14 различитих лектина), нађено је да је α 2M пацијената са тумором дебелог црева у већој мери гликозилован и да садржи више α 2,6 сијалинске киселине, уметнутог N-ацетилглукозамина, манозних остатака и мулти-антенарних комплексних N-гликана. Анализом узорака серума пацијената оболелих од седам других врста тумора (јетре, панкреаса, плућа, простате, дојке, грлића материце или јајника), утврђено је да је концентрација мономера IGFBP-2 повећана код свих испитиваних група, а заступљеност IGFBP-2/ α 2M комплекса најчешће смањена код пацијената у односу на здраве људе.

Анализом свих добијених експерименталних резултата, кандидат је закључио да би постојање комплекса могло утицати на равнотежу различитих молекулских облика IGFBP-2, односно комплекси би могли имати улогу регулатора слободног, мономерног IGFBP-2, који испољава физиолошку активност.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

IGFBP-2 је молекул који обавља двојаку улогу: транспортер је IGF пептида важних за раст ћелија и интерагује са интегринима на површини ћелија изазивајући процесе који не обухватају пренос сигнала посредством IGF рецептора. Према литературним подацима, концентрација IGFBP-2 расте у многим катаболичким стањима, омогућавајући IGFBP-2 да преузме улогу главног везујућег протеина уместо IGFBP-3. Иако се још увек не знају све последице ове замене, утврђено је да раст IGFBP-2 указује на активацију неповољних механизма у организму. У току су испитивања IGFBP-2 као биомаркера катаболизма, а посебно као туморског биомаркера. Константовано је његово повећано присуство код разних врста тумора. И даље је непознато у којој мери су његове IGF зависне и независне улоге изражене у катаболизму. Према до сада познатим подацима, IGFBP-2 испољава своју пуну функцију када је у облику мономера. Фрагменти IGFBP-2 не везују или врло слабо везују IGF лиганде, а до израде ове дисертације нису били познати комплекси са другим протеинима. У овој дисертацији је анализирано присуство различитих молекулских облика IGFBP-2 у физиолошким условима и испитана је њихова промена у измењеним метаболичким стањима у организму. Такође је испитано постојање комплекса овог протеина са другим молекулима из циркулације, као и услови који би могли утицати на њихов међусобни афинитет.

У ранијим истраживањима утицаја IGFBP-2 на промене у организму, углавном је у обзир узиман укупни IGFBP-2, без осврта на облике у којима се може наћи. Такође, приликом одређивања концентрације IGFBP-2 комерцијалним имунохемијским тестовима, корисници не утврђују да ли антитела у тесту препознају само мономер IGFBP-2 или и друге форме молекула. У недостатку ове информације, концентрација IGFBP-2 може бити погрешно одређена. У овој докторској дисертацији је показано да се врста молекулских облика IGFBP-2 у физиолошким узорцима не мења у различитим (пато)физиолошким условима, али се мења њихова релативна заступљеност. Са старењем и појавом тумора, опада удео комплекса IGFBP-2/ α 2M, а расте удео мономера и фрагмената. Истраживачке студије су указале на везу између повећане концентрације IGFBP-2 код старих особа и слабљења мишићно-скелетног система, као и повећаног ризика од појаве малигнух трансформација. Према резултатима других студија је закључено да смањена концентрација IGFBP-2 повећава ризик од појаве инсулинске неосетљивости и гојазности. Литература указује да, осим што се повећаном фрагментацијом IGFBP-2 прекомерно отпушта IGF пептид (што се догађа са појачаном протеолитичком активношћу код старих и особа са тумором), настају и фрагменти IGFBP-2 који имају извесну биолошку активност (о којој се мало зна). Отпуштени IGF пептиди испољавају митогени ефекат, стимулишући неопластичну трансформацију, а уједно подстичу стварање додатних масних ћелија, као депоа масти. Са друге стране, смањена концентрација мономерног IGFBP-2 смањује осетљивост ћелија на инсулин. Анализом расподеле молекулских форми IGFBP-2, што је била тема ове докторске дисертације, дошло се до резултата који помажу у тумачењу метаболичких појава везаних за IGFBP-2.

Досадашња истраживања су показала да је код великог броја пацијената са тумором измерена повећана концентрација IGFBP-2 у крви, те постоје индикације да би он могао послужити као туморски маркер. Постојање IGFBP-2/ α 2M комплекса и њихово смањење са старењем и појавом тумора, пружа додатни увид у механизам који контролише концентрацију (као и активност) IGFBP-2. Смањена концентрација комплекса

фаворизује постојање бинарних IGFBP-2/IGF комплекса, из којих се IGF молекули ослобађају протеолизом. Комплекси IGFBP-2/ α 2M се, према томе, могу сагледати као интермедијерни контролни ниво, између процеса синтезе и разградње.

У великом броју научних радова су описани ефекти оксидативног стреса који прати малигну промену у ткиву. Такође је документовано да саме туморске ћелије производе реактивне кисеоничне врсте. Током израде ове дисертације, установљено је да је IGFBP-2 један од супстрата оксидативне трансформације и да се оксидацијом повећава његов афинитет према лигандима. Промена афинитета овог (а можда и других IGFBP), омогућава прераспodelу IGF пептида. Улога IGFBP-3 као главног IGFBP у крви, препушта се IGFBP-2. Ако се узме у обзир да комплекси IGFBP-2/IGF (око 40 kDa), за разлику од комплекса IGFBP-3/IGF/ALS (око 150 kDa), пролазе кроз ендотелну баријеру крвних судова, транспорт IGF до туморског ткива је олакшан. Овим путем се додатно стимулише пролиферативна активност туморских ћелија.

Промена у степену и начину гликозиловања протеина услед болести је предмет великог броја научних радова. Гликозиловање мења начин увијања протеина, његов афинитет према лигандима и специфичних рецептора према њему. Пошто је, у дисертацији, установљено да су комплекси IGFBP-2/ α 2M део контролног механизма који регулише концентрацију слободне форме IGFBP-2 и да се код пацијената са тумором дебелог црева мења удео ових комплекса, кандидат је испитао образац гликозиловања α 2M и констатовао промене код пацијената. Ове промене могу бити један од узрочника промењеног афинитета α 2M за IGFBP-2, што остаје да се даље испита.

Г. Објављени радови и саопштења који чине део дисертације

Радови у истакнутим међународним часописима М21

1. Nedić O., Robajac D., Šunderić M., Miljuš G., Đukanović B., Malenković V., Detection and identification of oxidized insulin-like growth factor-binding proteins and receptors in patients with colorectal carcinoma. *Free Radical Biology and Medicine* 65 (2013) 1195-1200 (IF 5,710, Категорија Биохемија и молекуларна биологија, 45/291 у 2013).

2. Šunderić M., Đukanović B., Malenković V., Nedić O., Molecular forms of the insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with colorectal cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, 96 (2014) 48-53 (IF 2,706 Категорија Патологија, 22/76 у 2014).

3. Šunderić M., Mihailović N., Nedić O., Protein molecular forms of insulin-like growth factor binding protein-2 change with aging. *Experimental Gerontology*, 58 (2014) 154-158 (IF 3,485, Категорија Геријатрија и геронтологија, 12/50 у 2014).

4. Šunderić M., Malenković V., Nedić O., Complexes between insulin-like growth factor binding proteins and alpha-2-macroglobulin in patients with tumor. *Experimental and Molecular Pathology*, 98 (2015) 173-177 (IF 2,706 Категорија Патологија, 22/76 у 2014).

Радови у међународном часопису М23

1. **Šunderić M.**, Miljuš G., Nedić O., Interaction of insulin-like growth factor-binding protein 2 with α 2-macroglobulin in the circulation. *The Protein Journal*, 32(2013) 138-142 (IF 1,039, Категорија Биохемија и молекуларна биологија, 257/291 у 2013).

2. **Šunderić M.**, Šedivá A., Robajac D., Miljuš G., Gemeiner P., Nedić O., Katrlík J., Lectin-based protein microarray analysis of differences in serum alpha-2-macroglobulin glycosylation between patients with colorectal cancer and persons without cancer. *Biotechnology and Applied Biochemistry* DOI:10.1002/bab.1407 (IF 1,362, Категорија Биотехнологија и примењена микробиологија, 118/163 у 2014).

Радови саопштени на скуповима међународног значаја штампани у изводу М34

1. Šedivá A., Robajac D., Miljuš G., **Šunderić M.**, Gemeiner P., Nedić O., Katrlík J.: Study of glycosylation changes in colorectal cancer using lectin microarray. 13th Bratislava Symposium on saccharides “Recent advances in Glycomics”, Smolenice, Slovakia, 2014. Book of Abstracts, p.127.

2. **Šunderić M.**, Mihailović N., Nedić O., The relation between ageing process and insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2). Spetses Summer School-“Biochemical Basis of Healthy Aging”, Spetses, Greece, 2014. Proceedings, p.56.

3. Katrlík J., Šedivá A., **Šunderić M.**, Robajac D., Miljuš G., Gemeiner P., Nedić O., Determination of glycosylation changes of serum alpha-2-macroglobulin in patients with colorectal cancer by lectin-based microarray. 4th Global Reverse Phase Protein Array Workshop, Paris, France, 2014. Book of Abstracts, p.49.

4. Šedivá A., Zámorová M., Robajac D., Miljuš G., **Šunderić M.**, Nedić O., Katrlík J., Study of glycosylation changes with lectin-based protein microarray. Drug Discovery and Therapy World Congress, Boston, USA, 2015. Book of Abstracts, p.317.

Радсаопштен на скупу националног значаја М63

1. **Šunderić M.**, Molecular forms of IGF binding protein 2 and their presence in various pathophysiological states. Peta konferencija Srpskog Biohemijskog Društva, 2015. Knjiga izvoda, 139-141.

Рад саопштен на скупу националног значаја М64

1. **Šunderić M.**, Miljuš G., Nedić O.: Vezivanje IGFBP-2 za α 2 makroglobulin u krvi ljudi. 50. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, 2012. Knjiga kratkih izvoda, 102.

Д. Закључак

На основу свега изложеног, може се закључити да је у поднетој дисертацији под насловом „Молекулски облици везујућег протеина 2 за факторе раста сличне инсулину и

њихова заступљеност у различитим патофизиолошким стањима“, кандидат Милош Шундерић успешно одговорио на постављене задатке. Утврдио је постојање већег броја молекулских форми IGFBP-2 у организму, а посебну вредност представља откриће комплекса IGFBP-2 са алфа-2-макроглобулином. Показано је да ови комплекси регулишу удео мономерне форме IGFBP-2, која је физиолошки активна и одговорна за бројне метаболичке процесе, као и за туморску трансформацију ћелија. Смањење концентрације комплекса је установљено код старијих особа и пацијената са неким врстама тумора (дебелог црева, панкреаса, дојке, грлића материце или јајника), упућујући на закључак да је сличан механизам промене контроле у ова два стања. Резултати истраживања, проистекли из ове дисертације, објављени су у четири рада штампана у врхунским међународним часописима категорије M₂₁, два штампана у међународним часописима категорије M₂₃ и саопштени су на четири скупа међународног и два националног значаја. Од шест штампаних радова, на пет је Милош Шундерић први аутор. Збир импакт фактора радова је 17,008. Резултати ове дисертације имају фундаментални биохемијски значај, али и практичан, с обзиром да доприносе трагању за поузданим и специфичним туморским маркером.

На основу свега изложеног Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду, да поднету докторску дисертацију Милоша Шундерића, под насловом „Молекулски облици везујућег протеина 2 за факторе раста сличне инсулину и њихова заступљеност у различитим патофизиолошким стањима“, прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора биохемијских наука.

У Београду, 29.01.2016.

Комисија:

др Марија Гавровић-Јанкуловић, редовни професор
Хемијски факултет
Универзитет у Београду

др Олгица Недић, научни саветник
Институт за примену нуклеарне енергије (ИНЕП)
Универзитет у Београду

др Милан Николић, доцент
Хемијски факултет
Универзитет у Београду

др Весна Маленковић, научни сарадник
Клиничко-болнички центар “Бежанијска Коса”
Институт за онкологију и радиологију Србије
Универзитет у Београду