

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На II редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 14.11.2019. године, на основу молбе ментора, др Мирослава Аџића, вишег научног сарадника Института за нуклеарне науке „Винча“ и проф. др Надежде Недељковић редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Жељке Н. Бркић**, истраживача сарадника Института за нуклеарне науке „Винча“, под насловом: **„Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије“**, у саставу:

1. **др Мирослав Аџић**, виши научни сарадник, Институт за нуклеарне науке „Винча“, Универзитет у Београду
2. **проф. др Надежда Недељковић**, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду
3. **др Ива Лукић**, научни сарадник, Институт за нуклеарне науке „Винча“, Универзитет у Београду

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 **Жељке Н. Бркић** под насловом **„Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије“** 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 178 страна куцаног текста. Докторска дисертација, садржи 25 слика, 14 табела, 384 литературна цитата, и подељена је у 7 поглавља: **Увод** (47 страна), **Циљ истраживања** (3 стране), **Материјал и методе**, (18 страна), **Резултати** (26 страна), **Дискусија** (21 страна),

Закључак (2 стране) и **Литература** (39 страна).

Анализа докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње обухвата уобичајена поглавља. Прво поглавље **Увод** подељено је у четири целине и садржи 7 слика и 4 табеле. У оквиру **прве целине** кандидаткиња је пружила увид у епидемиологију, етиологију и патофизиологију депресивног поремећаја, представивши на тај начин основне факторе који могу да допринесу настанку овог обољења, као и неке од водећих хипотеза које покушавају да разјасне физиолошке поремећаје који се налазе у његовој основи. У овој целини је такође представила тренутно доступне терапијске стратегије за лечење депресије и описала значај животињских модела у моделирању овог обољења. У **другој целини**, кандидаткиња је истакла и описала улогу неуроинфламације у патофизиологији депресије, и представила путеве којима проинфламаторни цитокини са периферије могу да допринесу настанку неуроинфламације. Даље у овој целини, кандидаткиња је детаљно описала компоненте неуроинфламаторног процеса које могу да доведу до настанка овог обољења; тачније, концизно је описала утицај цитокина на неуротрансмиторске системе, неурогенезу и неуропластичност, и неуроендокрину функцију. Изложила је и фармаколошке доказе који указују на то да је депресија инфламаторна болест, и ти докази обухватају како ефекте антидепресива на медијаторе инфламације, тако и утицај антиинфламаторних лекова на симптоме депресије. На крају ове целине, описан је LPS-ом индукован модел депресије, као животињски модел који је употребљен за проучавање депресије индуковане инфламацијом у овој дисертацији. Узимајући у обзир податке који показују да инфламација може да допринесе настанку депресије путем измењене активности хипоталамо-хипофизно-надбубрежне (HPA) осе, **трећа целина** се односи на крајњи ефектор ове осе, глукокортикоидни рецептор (GR). Тачније, у овој целини је описана структура овог рецептора, као и механизми његове регулације и пост-транскрипционе промене које модулишу његову функцију, а приказана је и улога овог рецептора у регулацији генске експресије. Како би се истакла улога овог GR-а у патофизиологији депресије, издвојена су досадашња сазнања везана за утицај инфламације на глукокортикоидни рецептор, као и измењену функцију овог рецептора у депресији, са посебним освртом на улогу измењене фосфорилације. Надовезујући се на улогу измењене функције GR-а у депресији, последњи сегмент ове целине се односи на улогу модулације функције овог рецептора на понашање у животињским моделима депресије. Последња, **четврта целина** се односи на дисфункцију митохондрија посредовану GR-ом. У овој целини је дат кратак осврт на процес апоптозе, са посебним нагласком на улогу једарног и митохондријског GR-а у овом процесу, а описан је и утицај митохондријског GR-а на енергетски метаболизам ћелија. Додатно, описана је и веза између инфламације и функције митохондрија, а на самом крају је прегледана литература која описује утицај митохондријске дисфункције на понашање животиња.

У делу **Циљ рада** наведен је и образложен научни циљ докторске дисертације – испитивање хипотезе да јак имунолошки стресор, какав је ендотоксин бактерија, LPS, мења статус фосфорилације и функцију једарног и митохондријског GR-а, што се доводи у везу са иницирањем понашања налик депресивном. Истраживања су обављена у можданим структурама, префронталном кортексу и хипокампусу, пацова *Wistar* соја оба пола. У складу са задатим циљем, кандидаткиња је у докторској дисертацији пратила: (1) промене у понашању животиња изазване LPS-ом; (2) промене у нивоу кортикостерона у серуму третираних животиња; (3) промене у нивоу GR-а, његових фосфоформи pGR-232 и pGR-246, као и нивоа укупних и активираних киназа укључених у фосфорилацију овог рецептора (JNK, p38 и CDK5) и нивоа његових кошаперона (FKBP4 и FKBP5), у цитосолу и једру префронталног кортекса и хипокампуса; (4) утицај LPS-а на нивое иРНК неколико једарних гена (GR, BDNF, COX-2 и p11) чија је транскрипција регулисана овим рецептором; (5) утицај LPS-а на нивое GR-а и његових фосфоформи у митохондријама и компоненте спољашњег и унутрашњег апоптотског сигналног пута (каспазе-8, -9 и -3, и чланове BCL-2 породице протеина - BAX, BID, BCL-2) у цитосолу и митохондријама, као и промене у нивоу исеченог PARP-1 протеина у цитосолу; (6) утицај LPS-а на нивое иРНК неколико митохондријских гена (COX-1 и COX-3) чија је транскрипција регулисана овим рецептором.

У поглављу **Материјал и методе** приказани су експериментални протокол и методолошки приступ који је кандидаткиња користила у својим истраживањима. Ово поглавље је подељено на 6 целина и садржи 7 слика и 3 табеле. У **првој целини** су описани услови гајења животиња, одређивање фаза еструсног циклуса, начин одређивања дужине трајања третмана и примењене дозе LPS-а и експериментални дизајн, који су у складу са препорукама Етичког комитета Института за нуклеарне науке „Винча“. У наредној целини (**друга целина**) кандидаткиња је детаљно описала поступак процене понашања; тачније, кандидаткиња је описала поступак процене физиолошких параметара (промене телесне тежине и уноса хране), и тестове за депресивно (тест принудног пливања и тест склоности ка сахарози) и анксиозно понашање (тест отвореног поља и тест уздигнутог плус лавиринта), док је у **трећој целини** описан процес одређивања кортикостерона из серума. У **четвртој целини** детаљно је објашњен поступак припреме хомогената целог ткива, раздвајање цитосолне/митохондријске/једарне фракције, одређивање концентрације протеина, електрофореза, анализа протеина *Western blot* методом и квантификација добијених сигнала, док је у **петој целини** описана анализа експресије гена – изолација иРНК, реверзна транскрипција и qRT-PCR. На крају овог поглавља, у оквиру **шесте целине** описана је статистичка анализа коришћена при обради добијених експерименталних резултата.

У поглављу **Резултати** изложени су добијени резултати докторске дисертације кандидаткиње, представљени са 11 слика и 5 табела, и организовани у 7 целина. Резултати приказују следеће:

1) третман LPS-ом је изазвао депресивно понашање код јединки оба пола након седмодневног третмана дозом од 500 µg/kg;

2) третман LPS-ом није у већој мери пореметио проценат фаза еструсног циклуса третираних женки;

3) третман LPS-ом је утицао је на параметре који мере депресивно понашање (у тесту принудног пливања је продужио време током ког су животиње биле непомичне и скратио време током ког су пливале, у тесту склоности ка сахарози је смањио унос раствора сахарозе, у тесту отвореног поља је смањио је укупан број прелазака у суседне квадрате и укупну вертикалну активност, а у тесту уздигнутог плус лавиринта је смањио укупну локомоторну активност), док није имао ефекат на параметре који мере анксиозно понашање код животиња оба пола. Поред тога, LPS је изазвао губитак телесне тежине и смањио унос хране, а довео је и до повишења нивоа кортикостерона у серуму.

4) третман LPS-ом је у префронталном кортексу довео до транслокације GR-а и оба праћена кошаперона из цитосола у једру само код мужјака, док је у хипокампусу довео до пораста нивоа GR-а и FKBP4 у једру женки и пада GR-а и оба кошаперона у једру мужјака. Даље, третман LPS-ом је у префронталном кортексу довео до транслокације свих анализираних киназа (како укупних, тако и активираних форми) из цитосола у једру само код мужјака и до пораста фосфорилисане p38 киназе у једру женки, док је у хипокампусу довео до пораста фосфорилисане p38 киназе у оба конмапартмана и пораста нивоа фосфорилисаних JNK киназа у једру женки, као и до смањења нивоа CDK5 и укупних и фосфорилисаних JNK киназа у једру и пораста фосфорилисане p38 киназе у цитосолу мужјака. Промене у нивоима укупних и активираних форми киназа су биле праћене одговарајућим променама у нивоима анализираних фосфоформи GR-а –повећањем нивоа обе фосфоформе и смањењем pGR-232/pGR-246 односа у једру префронталног кортекса мужјака, као и повећањем нивоа pGR-246 и смањењем pGR-232/pGR-246 односа у једру хипокампусу женки и смањењем нивоа pGR-246 и повећањем pGR-232/pGR-246 односа у једру хипокампуса мужјака.

5) промене у фосфорилацији GR-а изазване LPS-ом су биле праћене полно-специфичним падом нивоа иРНК гена за COX-2 и BDNF у префронталном кортексу мужјака и хипокампусу женки, док су ефекти на експресију гена за p11 и GR били полно-неспецифични;

6) третман LPS-ом је повећао ниво исеченог PARP-1 протеина у цитосолу префронталног кортекса оба пола, док то повећање није уочено у хипокампусу;

7) промене у нивоу исеченог PARP-1 протеина уочене у цитосолу префронталног кортекса оба пола су биле праћене одговарајућим променама у

нивоима укупних и исечених каспаза – транслокацијом укупних и исечених форми све три каспазе из митохондрија у цитосол код женки и порастом исечених форми каспаза-9 и -3 у цитосолу мужјака;

8) у префронталном кортексу, третман LPS-ом је довео до пораста цитосолних и митохондријских нивоа обе анализиране форме BID-а и до смањења цитосолних нивоа BAX-а и BCL-2 код женки, док је код мужјака довео до транслокације BCL-2 из цитосола у митохондрије, пада нивоа BAX-а у цитосолу и митохондријама и транслокације исечене форме BID-а из митохондрија у цитосол. Када је у питању хипокампус, третман LPS-ом је довео до транслокације BCL-2 из цитосола у митохондрије, пада цитосолног BAX-а, и пада нивоа укупног BID-а у оба анализирана компартмана код женки, као и до пада BCL-2 у оба компартмана и пораста обе форме BID-а у митохондријама мужјака;

9) третман LPS-ом је у префронталном кортексу довео до смањења нивоа укупног GR-а, смањења нивоа инхибишуће pGR-246 фосфоформе и пораста pGR-232/pGR-246 односа у митохондријама само код женки, док је у митохондријама хипокампуса мужјака смањење нивоа укупног GR-а било праћено смањењем активирајуће фосфоформе pGR-232 и pGR-232/pGR-246 односа;

10) промене у фосфорилацији GR-а су биле праћене одговарајућим променама у нивоима иРНК оба анализирана митохондријална гена - њиховим повишењем у префронталном кортексу мужјака и смањењем у хипокампусу женки.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња анализира добијене експерименталне податке и интерпретира их уз осврт на релевантне податке из литературе. Резултати ове докторске тезе допуњују досадашња сазнања о улози GR-а у посредовању полно-специфичних ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије. Ово поглавље је подељено у 3 целине, и садржи 2 табеле. У оквиру **прве целине** кандидаткиња детаљно описује утицај третмана LPS-ом на физиолошке параметре и понашање животиња. Прво, кандидаткиња дискутује утицај LPS-а на унос хране и телесну тежину у светлу резултата који су показали да је третман довео до смањења ова два параметра код третираних животиња оба пола у односу на њихове контроле. Уочене промене су у складу са доступном литературом и чест су налаз код пацијената оболелих од депресије. Даље, кандидаткиња дискутује резултате тестова за депресивно понашање, који су показали да животиње оба пола третиране LPS-ом показују безнадежност и анхедонију, што је такође у складу са доступном литературом. Када су у питању тестови за анксиозно понашање, резултати су показали да третман LPS-ом није довео до настанка анксиозног понашања ни код мужјака, ни код женки. Иако литература показује да LPS у неким случајевима може да доведе до јављања анксиозног понашања, кандидаткиња указује на студије које су показале да то зависи као од дозе, тако и од дужине третмана. Даље, тестови за анксиозно понашање су указали на смањено истраживачко понашање, што се сматра индикатором депресивног понашања. Што се тиче утицаја LPS-а на ниво кортикостерона у серуму,

кандидаткиња истиче да је пораст уочен у ниву овог хормона код животиња оба пола у сагласности са доступном литературом. На крају ове целине, кандидаткиња закључује да је ефекат седмодневног третмана LPS-ом на физиолошке параметре, понашање и ниво серумског кортикостерона био исти код мужјака и код женки - тачније, да је LPS код оба пола активирао НРА осу и довео до настанка депресивног понашања, док није утицао на параметре који мере анксиозно понашање.

У *другој целини*, кандидаткиња разматра утицај LPS-а на фосфорилацију GR-а и унутарћелијску транслокацију протеина укључених у глукокортикоидну сигнализацију у префронталном кортексу. Резултати су показали да, иако је LPS активирао НРА осу и изазвао депресивно понашање код јединки оба пола, довео је до ткивно- и полно-специфичних промена у нивоима GR-а у цитосолу и једру - у префронталном кортексу је довео до транслокације GR-а из цитосола у једру само код мужјака, док је у хипокампусу довео до повећања нивоа једарног GR-а код женки и његовог смањења код мужјака. Кандидаткиња даље детаљно коментарише улогу кошаперона GR-а FKBP4 и FKBP5 у унутарћелијској расподели овог рецептора, и закључује да би промене уочене у нивоу једарног GR-а изазване LPS-ом код оба пола у обе мождане структуре могле да буду последица промена у FKBP4/FKBP5 систему. Надаље, кандидаткиња истиче да промене нивоа једарног GR-а код јединки третираних LPS-ом не говори много о његовом ефекту на генску експресију, и да многи процеси, попут фосфорилација, могу да утичу на његову функцију. С тим у вези, кандидаткиња даље дискутује ефекат LPS-а на фосфорилацију GR-а и транслокацију киназа укључених тај процес, и закључује да су промене у активацији и транслокацији анализираних киназа биле праћене одговарајућим променама у фосфорилацији рецептора - повишеном фосфорилацијом једарног GR-а на оба анализирана места, Ser232 и Ser246, у префронталном кортексу и повећањем фосфорилације GR-а на Ser246 код женки односно његовим смањењем код мужјака. У циљу квантитативног поређења степена фосфорилације GR-а на Ser232 и Ser246, кандидаткиња даље одређује релативни однос анализираних фосформе GR-а (pGR-232/pGR-246), и закључује да би након имунске активације транскрипциона активност овог рецептора у префронталном кортексу мужјака могла да буде утишана, док би у хипокампусу могла да буде смањена код женки и повишена код мужјака. Како би прецизније одредила ефекте LPS-а на транскрипциону активност GR-а, кандидаткиња даље анализира ефекте LPS-а на нивое иРНК неколико гена регулисаних GR-ом и закључује да је смањење односа pGR-232/pGR-246 било праћено падом у нивоима иРНК гена за BDNF и COX-2 у једру префронталног кортекса мужјака и хипокампуса женки након третмана LPS-ом, што указује на утишану транскрипциону активност овог рецептора, док у хипокампусу мужјака пад pGR-232/pGR-246 односа није био праћен падом у нивоима иРНК ових гена. За разлику од ефеката LPS-а на нивое BDNF и COX-2 иРНК, кандидаткиња истиче да његови ефекти на нивое иРНК p11 и GR-а нису били полно специфичан. Кандидаткиња на крају закључује да би промене уочене у

глюкокортикоидној сигнализацији могле да утичу на процесе укључене у настанак депресије на ткивно- и полно- специфичан начин.

Трећа целина дискусије разматра утицај LPS-а на фосфорилацију GR-а у митохондријама и апоптотске процесе. Резултати анализе цитосолних нивоа исеченог PARP-1 протеина су показали да је ефекат LPS-а на апоптозу био полно-неспецифичан и ткивно-специфичан; тачније, да је LPS изазвао апоптозу код оба пола само у префронталном кортексу, и ове промене се могу објаснити одговарајућим променама у транслокацији и исецању анализираних каспаза. Надаље, кандидаткиња истиче да су ефекти LPS-а на нивое и дистрибуцију анализираних протеина BCL-2 фамилије полно- и ткивно-специфични. Наиме, кандидаткиња закључује да је у префронталном женки, третман изазвао знаке апоптозе подижући цитосолне и митохондријске нивое обе анализираних форме BID-а, а да би повишење нивоа BCL-2 протеина уочено у митохондријама мужјака могло да ублажи штетне ефекте LPS-а на апоптотске сигналне путеве у митохондријама. Са друге стране, одсуство знакова апоптозе у хипокампусу женки би могло да буде последица транслокације BCL-2 протеина у митохондрије и пада BAX-а у цитосолу и прекурсорске форме BID-а у оба одељка. Надаље у овој целини, кандидаткиња коментарише утицај LPS-а на нивое GR-а у митохондријама, и закључује да би смањени нивои митохондријског GR-а детектовани у префронталном мужјака и хипокампусу женки могли да допринесу ублажавању штетних ефеката LPS-а на митохондријске сигналне путеве. На крају ове целине, кандидаткиња разматра утицај LPS-а на фосфорилацију митохондријског GR-а и експресију гена регулисаних овим рецептором, и закључује да су падови у нивоима митохондријског GR-а у префронталном кортексу мужјака и хипокампусу женки су били праћени променама у фосфорилацији овог рецептора, као и у његовој транскрипционој активности. У префронталном кортексу, смањење нивоа митохондријског GR-а је било праћено смањењем нивоа инхибиторне фосфоформе GR-а, pGR-246, и повећањем односа pGR-232/pGR-246, и ове промене у фосфорилацији су биле праћене повишеним нивоима COX-1 и COX-3 иРНК код мужјака. Са друге стране, пад у нивоу митохондријског GR-а уочен у хипокампусу женки је био праћен смањеном фосфорилацијом овог рецептора на Ser232, као и смањеним нивоом COX-1 и COX-3 иРНК. На крају ове целине, кандидаткиња закључује да је LPS имао полно-неспецифичан и ткивно- специфичан ефекат на процесе који доводе до апоптозе у префронталном кортексу и хипокампусу животиња оба пола – тачније, да је довео до иницијације апоптозе само у префронталном кортексу оба пола, при чему изгледа да је код мужјака тај ефекат био блажи. Поред тога, кандидаткиња предлаже да би снижен ниво GR-а и повишен ниво BCL-2 могли имати значајну улогу у ублажавању, односно спречавању штетних ефекте инфламације на митохондријске сигналне путеве који су уочени у митохондријама префронталног кортекса мужјака, односно хипокампуса женки третираних LPS-ом.

У поглављу **Закључак** кандидаткиња сумира постигнуте резултате и даје општи закључак своје докторске тезе. Општи закључак ове докторске дисертације јесте да добијени резултати говоре у прилог улози GR-а у посредовању полно-специфичних ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије. Осврћући се на резултате, кандидаткиња истиче да би ови резултати могли да допринесу бољем разумевању патофизиолошких механизма који повезују инфламацију и депресију, што би на крају могло да допринесе развоју ефективније терапије.

У поглављу **Литература** дата је листа од 384 библиографске јединице. Приказане научне публикације се односе на области које су од значаја за урађену дисертацију и цитиране су адекватно, тако да доприносе објашњењу и афирмацији добијених резултата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног начаја

Радови М20 категорије:

1. **Brkic Z**, Francija E, Petrovic Z, Franic D, Lukic I, Mitic M and Adzic M. (2017) Distinct modifications of hippocampal glucocorticoid receptor phosphorylation and FKBP by lipopolysaccharide in depressive female and male rats. J Psychopharmacol 31, 1234-1249. DOI: 10.1177/0269881117725914. **(IF₂₀₁₇=4.738) M21a** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857645>
2. **Brkic Z**, Petrovic Z, Franic D, Mitic M, Adzic M. (2016) Male-specific effects of lipopolysaccharide on glucocorticoid receptor nuclear translocation in the prefrontal cortex of depressive rats. Psychopharmacol 233, 3315-30. DOI: 10.1007/s00213-016-4374-y. **(IF₂₀₁₄=3.875) M21** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387895>
3. Adzic M, **Brkic Z**, Mitic M, Francija E, Jovicic MJ, Radulovic J, Maric NP. (2018) Therapeutic strategies for treatment of inflammation-related depression. Curr Neuropharmacol 16, 176-209. DOI: 10.2174/1570159X15666170828163048. **(IF₂₀₁₈=4.568) M21** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847294>
4. **Brkic Z**, Milosavljevic M, Glavonic E, Adzic M. (2019) Mitochondrial signaling in inflammation-induced depressive behavior in female and male rats: The role of glucocorticoid receptor. Brain Res Bull 150, 317–327. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.06.016. **(IF₂₀₁₇=3.440) M22** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31251961>

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Brkic Z**, Lukic I, Mitic M, Bozovic N, Brasanac J, Djordjevic J, Adzic M. Glucocorticoid receptor phosphorylation in the prefrontal cortex as a sex-specific vulnerability factor during neuroinflammation. 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry – Physical chemistry 2014, Belgrade, Serbia. **M33**

2. **Brkic Z**, Lukic I, Mitic M, Adzic M. Glucocorticoid receptor phosphorylation in the prefrontal cortex as a sex-specific vulnerability factor during neuroinflammation. FENS featured regional meeting 2015, Thessaloniki, Greece. **M34**
3. **Brkic Z**, Francija E, Petrovic Z, Milosavljevic M, Franic D, Mitic M, Adzic M. Neuroinflammation differently modifies hippocampal glucocorticoid receptor phosphorylation and co-chaperone levels in female and male rats. 7th Congress of the Serbian Neuroscience Society 2017, Belgrade. **M34**
4. **Brkic Z**, Petrovic Z, Glavonic E, Milosavljevic M, Francija E, Lukic I, Mitic M, Adzic M. Differential phosphorylation of mitochondrial glucocorticoid receptor in brain regions of female and male rats in neuroinflammatory model of depression. FENS Regional meeting, 2019, Belgrade, Serbia. **M34**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Жељке Н. Бркић, број индекса Б3043/2014, послата је дана 06.11.2019. на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 07.11.2019.

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 „Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије”, аутора Жељке Н. Бркић, констатујем да утврђено подударане текста износи 1% уз искључена преклапања цитата и библиографских података о коришћеној литератури. Приликом анализе резултата провере оригиналности нису узети у обзир претходно публиковани резултати докторандових истраживања. Степен подударности последица је мањкавости софтвера (неадекватно искључивање библиографских података о коришћеној литератури), као и општих термина и података, 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 које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације „Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије”, аутора Жељке Н. Бркић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу анализе докторске дисертације кандидаткиње **Жељка Н. Бркић**, под насловом „Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије”, Комисија закључује да резултати дају јаснију слику о улози GR-а у посредовању полно-специфичних

ефеката инфламације на механизме који доводе до настанка депресије.

Чланови Комисије посебно истичу да је кандидат **Жељка Н. Бркић** 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 глукокортикоидну сигнализацију у мозгу пацова. Поред четири публикације настале у оквиру израде докторске дисертације, истичемо да је кандидаткиња учествовала и у текућим експериментима у лабораторији, чији су резултати публиковани у шест радова у међународним часописима и бројним саопштењима на међународним и домаћим скуповима.

На основу увида у истраживања и постигнуте резултате, Комисија закључује да су задаци постављени у циљу и програму, који су усвојени приликом прихватања теме за израду докторске дисертације, испуњени и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Жељке Н. Бркић под насловом **„Повезаност фосфорилационог статуса глукокортикоидног рецептора и понашања пацова оба пола у неуроинфламаторном моделу депресије”**, и омогући кандидату јавну одбрану рада.

КОМИСИЈА:

У Београду, 16.11.2019.

др Мирослав Аџић, виши научни сарадник,
Институт за нуклеарне науке „Винча”,
Универзитет у Београду

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

др Ива Лукић, научни сарадник,
Институт за нуклеарне науке „Винча”,
Универзитет у Београду

