

Ružica Knežević/ Руџица Кнежевић

authorised interpreter

Tel 064 2052 715

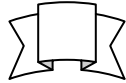
e-mail [ruzicaknezevic@yahoo.co.uk](mailto:ruzicaknezevic@yahoo.co.uk)

[ruzicicak@hotmail.com](mailto:ruzicicak@hotmail.com)

[ruzicicak@gmail.com](mailto:ruzicicak@gmail.com)

Grčka 12/11, Novi Beograd

Account/ Žiro račun – 200-3864634-45



**Овај превод у потпуности одговара оригиналу.**

*This translation is true to its original.*

**Странице 1 до 14 (један до 14).**

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ -  
БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На V редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 13.03.2019. године, на основу молбе ментора, др Биљане Божић Недељковић, професора Биолошког факултета Универзитета у Београду и др George Z. Mentis-a, професора Колумбија Универзитета (САД), одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Александре М. Вукојичић**, докторанда Биолошког факултета Универзитета у Београду, која је експериментални део тезе извела у лабораторији др. George Z. Mentis-a, у Центру за биологију и болести моторних неурона на Колумбија Универзитету, под насловом: „**Комплемент и микроглија као посредници губитка сензорно-моторних синапси током нормалног развића и у спиналној мишићној атрофији**” (енг. „**Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in normal development and in spinal muscular atrophy**”), у саставу:

1. dr George Mentis, професор, Колумбија Универзитет, Њујорк, САД
2. др Биљана Божић Недељковић, професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет
3. Академик Владимир Костић, професор, Универзитет у Београду- Медицински факултет, председник САНУ

4. dr Serge Przedborski, професор, Колумбија Универзитет, Њујорк, САД
5. др Павле Анђус, професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет

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 **Александре М. Вукојичић** под насловом „**Комплемент и микроглија као посредници губитка сензорно-моторних синапси током нормалног развића и у спиналној мишићној атрофији**” (енг. „**Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in normal development and in spinal muscular atrophy**”), обухвата укупно 133 странице. Нумерисани део докторске дисертације садржи 116 страница и подељен је на **седам поглавља**: **Увод** (31 страница), **Циљ истраживања** (1 страница), **Материјал и методе** (13 страница), **Резултати** (43 странице), **Дискусија** (7 страница), **Закључци** (2 странице), **Литература** (19 страница). Дисертација садржи 2 табеле (у поглављу Материјал и методе) и 61 слику (13 слика у поглављу Увод, и 48 слика у поглављу Резултати). Поглавље **Литература** садржи 232 библиографске јединице. Ненумерисани део докторске дисертације обухвата насловну страницу на енглеском и српском језику, страницу са информацијама о менторима и члановима Комисије, страницу са информацијама где је урађен експериментални део тезе, захвалницу, сажетак на енглеском и српском језику, списак скраћеница и садржај који се налазе на почетку дисертације. Такође, ненумерисани део докторске дисертације на свом крају обухвата биографију аутора, изјаву о ауторству, изјаву о истоветности електронске и штампане верзије докторског рада као и изјаву о коришћењу.

### **Анализа докторске дисертације**

Предмет докторске дисертације Александре М. Вукојичић је испитивање механизма укључених у преуређивање кичмених сензорно-моторних неуронских мрежа током нормалног развића, као и механизма који су одговорну за дисфункцију сензорно-моторних неуронских мрежа у неуродегенеративној болести, спиналној мишићној атрофији (СМА).

Поглавље **Увод** је подељено на три потпоглавља. У првом потпоглављу описана је кичмена сензорно-моторна неуронска мрежа – рефлексни лук, а даљи нагласак је дат карактеристикама и функцији сензорних неурона и спиналних моторних неурона. Друго потпоглавље посвећено је неуродегенеративној болести - спиналној мишићној атрофији. Ово потпоглавље садржи историјски преглед открића болести и њеног узрока, као и детаље о структури и функцији SMN (енг. survival motor neuron) гена релевантног за болест и SMN протеина. У наставку су описане генетске и клиничке карактеристике четири подтипа СМА код људи. Поред тога, ово потпоглавље даје преглед животињских модела СМА, с нагласком на најчешће коришћен мишићи модел болести -  $\Delta 7$  СМА модел. Додатно, ово потпоглавље је посвећено смрти моторног неурона, која је обележје болести и код људи и у животињским моделима. Коначно, описана је патологија сензорно-моторних неуронских мрежа у СМА са нагласком на проприоцептивне - аутономне механизме, на којима се заснива запажање да су дисфункција и смрт моторних неурона засебни и независни догађаји у СМА. Треће потпоглавље увода описује улогу протеина комплемента и микроглије у нормалном развоју и неуродегенерацији централног нервног система (ЦНС). Прво, описана је улога протеина комплемента на периферији. Три пута активације комплемента детаљно су описана са фокусом на класични пут. Даље, описано је учешће протеина комплемента у уклањању синапси током развојног преуређивања одређених неуронских мрежа, наглашавајући улогу класичног пута и његовог иницирајућег протеина - C1q. Након тога је описана детаљна молекуларна структура и функција C1q. Дат је и преглед учешћа класичног пута комплемента у неуродегенерацији и његове улоге у губитку синапси, што доводи до хипотезе да је класични пут комплемента укључен у механизме одговорне за патологију сензорно-моторних мрежа која се примећује у СМА. Коначно, улога и значај микроглије у елиминацији синапси је описана и истражена у контексту неуродегенерације.

У поглављу **Циљ истраживања** наведено је девет конкретних циљева:

1. Идентификовати молекуларне механизме који су укључени у патологију сензорно-моторних неуронских мрежа у СМА и утврдити да ли су они последица моторно неуронских – аутономних поремећаја или других нећелијско-аутономних механизма.
2. Открити механизме који су укључени у смањени број проприоцептивних синапси у СМА и направити разлику између развојног синаптичког застоја и активног процеса елиминације синапси.
3. Одредити степен укључености протеина комплемента у губитак и дисфункцију синапси у СМА.
4. Идентификовати извор C1q у кичменој мождини.
5. Идентификовати које ћелије посредују у уклањању сензорних синапси у СМА и одредити да ли постоји селективна синаптичка рањивост у контексту болести.
6. Утврдити да ли је C1q означавање проприоцептивних синапси покренуто недостатком SMN у проприоцептивним неуронима путем ћелијско-аутономних механизма.
7. Утврдити да ли неутрализација C1q током *in vivo* третмана може да спречи губитак синапси и допринесе побољшању понашања СМА мишева.
8. Утврдите да ли генетска делеција C1q спасава губитак проприоцептивних синапси код СМА мишева.
9. Утврдити да ли C1q има улогу током нормалног развоја и дефинисати његов потенцијални допринос у преуређивању кичмених сензорно-моторних мрежа током неонаталног развоја.

У поглављу **Материјал и методе** наведене су мишије линије и хумана ткива која су коришћена у овој студији, детаљно су описане експерименталне процедуре и технике, тестови понашања, функционални тестови као и квантификација и анализа података.

У овој студији су коришћене следеће мишје линије: СМА мишеви ( $Smn^{+/-}/SMN2^{+/+}/SMN\Delta 7^{+/+}$ ), C1qa<sup>-/-</sup> мишеви (убиквитарно одсуство C1q протеина), C3<sup>-/-</sup> мишеви (потпуна дефицијенција C3 протеина), SMA мишеви који експримирају  $Smn$  Cre-индуцибилни алел, Pv<sup>Cre</sup> и ChAT<sup>Cre</sup> мишеви. Додатно, SMA мишеви су укрштени са одговарајућим мишјим линијама да би се генерисале следеће линије:  $Smn^{+/-}$ ;  $SMN2^{+/+}$ ;

SMNΔ7<sup>+/+</sup>; C1qa<sup>-/-</sup>, Pv-Cre<sup>+/-</sup>; SMN2<sup>+/+</sup>; SMNΔ7<sup>+/+</sup>, ChAT-Cre<sup>+/-</sup>; Snn<sup>+/-</sup>; SMN2<sup>+/+</sup>; SMNΔ7<sup>+/+</sup> и PV-Cre<sup>+/-</sup>; ChAT-Cre<sup>+/-</sup>; Snn<sup>Res/-</sup>; SMN2<sup>+/+</sup>; SMNΔ7<sup>+/+</sup> мишеви. У имунохистохемијским експериментима коришћена је мишја кичмена можина (лумбални сегменти L1 и L2) и мишићно ткиво (Quadratus Lumborum). Поред тога, хумано post-mortem ткиво кичмене можине (лумбални сегменти), коришћено је од једног контролног пацијента и од једног СМА тип I пацијента у имунохистохемијским експериментима. За неутрализацију C1q *in vivo* системски је примењено анти-C1q антитело (ANX-M1, Annexon Biosciences) или његова изотипска контрола (мишји IgG1, Annexon Biosciences), интраперитонеалним (ИП) ињекцијама WT (енг. Wild Type) и СМА мишева сваки други дан од рођења (П0) до смрти са дозом од 100 mg/kg. Третман је изведен на слепи начин. Да би се постнатално уклонила микроглија, мишеви су третирани са PLX5622 ИП раствором, два пута дневно почевши од рођења (П0) до П10/11 времена када је ткиво прикупљено. Системска примена PLX5622 ИП раствора извршена је у дози од 50 mg/kg. У оба случаја лечени младунци су свакодневно надгледани како би се тачно утврдило њихово време усправљања (просек од три испитивања) и телесна тежина. За испитивање специфичности и афинитета антитела а-C1q коришћеног у *in vivo* испитивањима, коришћен је тест везивања C1q, помоћу плоче обложене хуманим C1q. Да би се тестирала функција и поузданост синапси у различитим експерименталним групама, извршена су физиолошка испитивања користећи *ex vivo* препарацију кичмене можине. Физиолошки тестови су такође извршени на квадрицепс мишићима како би се функционално проценила перформанса тог рањивог мишића. Сомато-дендритско обележавање моторних неурона извршено ретроградним пуњењем вентралних коренова и ретроградно обележавање мишићем идентификованих моторних неурона, коришћено је за означавање моторних неурона специфичног сегмента или групе, редом. Експресија гена је одређена коришћењем RT-qPCR и *fluorescence in situ hybridization* (FISH) у комбинацији са имунохистохемијом за откривање циљаних mRNK у појединачним ћелијама. Експресија протеина је проучавана применом Western blot и имунохистохемијских метода. Сва снимања изведена су коришћењем SP8 Leica конфокалног микроскопа. Анализа слика је рађена помоћу ImageJ (National Institute of Health, USA) и LASX (Leica Microsystems) софтвера. PRISM (GraphPad Software, Prism Version 6.04.) програм коришћен је за статистичку анализу

У поглављу **Резултати** експериментално добијени подаци, подељени у три потпоглавља представљени су систематично према постављеним циљевима у облику 48 слика (које прати текстуално објашњење).

У првом потпоглављу описана је продукција и тестирање високоспецифичног и селективног антитела за везикуларни транспортер глутамата 1 (енг. vesicular glutamate transporter 1, VGluT1). Ово антитело је критични реагенс за експерименте описане у овој тези. Резултати приказани у првом потпоглављу показују да селективна обнова SMN у проприоцептивним неуронима спасава рањиве VGluT1 синапсе СМА мишева, а није примећено значајније спасавање синапси када је SMN селективно обнављен у моторним неуронима. Такође, резултати представљени у првом потпоглављу показују да неуротрофни фактор пореклом из мозга (енг. Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) не доприноси дисфункцији моторних неурона и заједно са подацима које су објавили Fletcher и сарадници 2017. (публикација где је Александра Вукојичић коаутор) показује да је пресинаптичко оштећење одговорно за дисфункцију моторних неурона у СМА и даље подржава да до низводне дисфункције моторних неурона долази због нећелијско-(мотор-неуронских)аутономних догађаја изазваних недостатком SMN у проприоцептивним неуронима.

У другом потпоглављу су представљени механизми губитка синапси у СМА. Прво, добијени подаци указују на то да се СМА сензорне синапсе формирају нормално и да су потом елиминисане постнатално, на почетку болести. Током раног нормалног постнаталног развоја, пронађено је да се C1q пролазно експримира у кичменим мождинама WT животиња, али и да долази до аберантног повећања C1q експресије с почетком СМА симптома. Поред тога, повишен ниво C1q приказан је у *post-mortem* ткиву кичмене мождине пацијента са СМА тип I у поређењу са контролом. Следећи скуп података показује повећани степен C1q означавања ексцитаторних проприоцептивних синапси СМА мишева на почетку болести. Даље, добијени докази говоре да је сличном проценту проприоцептивних синапси на проксималним дендритима моторних неурона придружен C3, што сугерише да је рано у процесу болести класични пут комплемента активиран. Затим су представљени докази о улози микроглије у елиминацији синапси у кичменој мождини, сутеришући да су VGluT1 синапсе фагоцитоване од стране микроглије након активације класичне каскаде комплемента. *In vivo* уклањање микроглије од рођења

спасило је синапсе које су погођене код СМА мишева, пружајући доказе да је микроглија узрочно одговорна за елиминацију синапси. Поред спасавања синапси, уклањање микроглије је имало значајну корист у понашању, што је откривено постепеним побољшањем времена усправљања код СМА мишева који су лечени. Следећи сет експеримената показује да је након специфичног обнављања SMN протеина у проприоцептивним неуронима, C1q означавање VGluT1 синапси код СМА мишева упоредиво са оним код WT мишева, што сугерише да пресинаптички недостатак SMN протеина покреће C1q посредоване механизме губитка синапси у СМА. Имунохистохемија и FISH експерименти открили су да је микроглија једини извор производње C1q у неонаталној кичменој моздини и да је критична за елиминацију синапси. Резултати представљени у овом потпоглављу такође показују да постнатална неутрализација C1q означавања - применом анти-C1q антитела *in vivo* – омогућава заштиту-спасавање синапси и побољшање понашања СМА мишева. Ови подаци говоре и да, иако је C1q укључен у елиминацију централних синапси, он нема значајну улогу у елиминацији периферних (тј. неуромишићна спојница НМС) нервно-мишићних синапси, нити у смрти моторних неурона у СМА. Важно је да ови резултати показују и да *in vivo* неутрализација C1q постнатално спасава функцију проприоцептивних синапси у СМА, што доводи до значајног побољшања фенотипског понашања.

У трећем потпоглављу представљени су механизми који су укључени у преуређивање сензорно-моторних мрежа током нормалног развоја. Узимајући у обзир интригантно запажање да SMA::C1q<sup>-/-</sup> мишевима недостаје било какво побољшање рефлекса усправљања, истражена је могућа улога C1q у елиминацији синапси током пренаталног развоја. Прво, анализа синаптичке густине открила је ~ 25% прекомерних VGluT1 синапси, на C1q<sup>-/-</sup> моторним неуронима у поређењу са моторним неуронима WT мишева. Поред тога, функционални тестови су открили да су ове натпросечно бројне синапсе физиолошки функционалне. Поред тога, C1q<sup>-/-</sup> мишеви су показали значајно кашњење у усправљању које је било врло изражено при рођењу и прогресивно се побољшавало током друге постнаталне недеље. Коначно, обрађен је образац повезаности између две антагонистичке моторне групе *Gastrocnemius* и *Tibialis Anterior* мишића и представљени резултати пружају доказ да се преуређивање сензорно-моторних мрежа догађа рано током развоја и да је зависно од C1q.

У поглављу **Дискусија** добијени резултати су на критички начин анализирани и повезани са ранијим истраживањима групе др Ментиса, у оквиру којих је кандидаткиња урадила експериментални део докторске дисертације. Такође, резултати су тумачени у контексту постојећих података из литературе. У првом делу дискусије критички се разматрају резултати експеримената у којима је SMN селективно обновљен било у проприоцептивним или у моторним неуронима. Ова студија потврдила је да нећелијско-аутономни механизми покрећу дисфункцију моторних неурона, што сугерише да недостатак SMN у проприоцептивним неуронима изазива сензорно посредовану дисфункцију моторних неурона што доводи до оштећења моторичког понашања.

У другом делу потпоглавља анализирани су механизми који су одговорни за губитак синапси у СМА. Прво, дискусија је усмерена на запажања да се аберантно повећање C1q продукције од стране локалне микроглије не јавља као активирање упалних путева већ као директна последица стања недостатка SMN што покреће неуродегенерацију у СМА. Затим се поставља питање како губитак SMN доводи до појачане C1q експресије. Недостатак SMN у моторним неуронима доводи до њихове дисфункције која може изазвати ослобађање још непознат(их) фактор(а) из моторних неурона, који би могли бити препознати или директно од стране микроглије или путем сигнала из других глијалних ћелија изазивајући прекомерну експресију C1q у микроглији. Иако су подаци о доприносу глије патологији СМА ограничени, нека истраживања су указала на укљученост астроцита у болест. Стога је могуће да астроцити могу бити премошћавајуће ћелије које „осећају“ мањак SMN у синапсама, а затим сигнализирају микроглији да повећа експресију C1q. Резултати ове дисертације показују да протеини класичног пута комплемента, C1q и C3, локализују на проприоцептивне синапсе и код WT и код СМА мишева, али у знатно већој мери код СМА мишева. Поред тога, остаци VGluT1 пронађени су у микроглији што сугерише да се након таложења C1q на проприоцептивне синапсе активира класични пут комплемента који води ка њиховој накнадној елиминацији. Хипотеза је да микроглија посредује у елиминацији синапси путем рецептора за комплемент 3 (енг. complement receptor 3, CR3), јер се показало да се C3 депонује на синапсама и познато је да је микроглија једини ћелијски тип у ЦНС-у који носи рецептор за отцепљен C3 протеин. Затим се расправља о улози микроглије у производњи C1q у кичменој моздини WT и



СМА мишева, као и о важној улози коју микроглија може имати као потенцијална мета у комбинованој терапији СМА. Механизми губитка синапси у СМА обрађени су у овој дисертацији, међутим, шта је окидач за ову селективну елиминацију проприоцептивних синапси у СМА, остаје да се разјасни. У наставку овог потпоглавља разматрана је могућност да активност неурона може бити покретачка сила за селективно уклањање синапси. Расправља се о могућности да рањиве проприоцептивне синапсе у СМА можда имају смањену експресију CD47 - за који је пријављено да се преференцијално локализује на активније синапсе.

У трећем потпоглављу анализира се улога C1q у нормалном развоју кичмених сензорно-моторних мрежа. Резултати ове дисертације откривају C1q посредован механизам који стоји у основи преуређивања синапси кичмене мождине током развоја. Расправља се да уклањање неадекватних синапси током раног постнаталног периода захтева C1q и вероватно активирање каскаде класичног система комплемента. Даље, разрађено је интригантно питање како C1q посредује у уклањању неадекватних проприоцептивних синапси. Узимајући у обзир постојеће податке о интеракцији микроглије са синапсама и резултате ове дисертације, атрактивно је нагађати да су неадекватне проприоцептивне синапсе мање активне, што би микроглија могла детектовати, водећи ка теложењу C1q, следственој активацији класичне каскаде комплемента и коначно, микроглија – посредованом уклањању неприкладних синапси и то путем CR3.

У поглављу **Закључци** систематично су сумирани резултати на основу којих су изведени закључци у складу са специфичним циљевима ове докторске дисертације.

Поглавље **Литература** садржи 232 библиографске јединице. Наведени извори литературе су од значаја за области којима се бави ова докторска дисертација, правилно су и на одговарајућим местима цитирани у дисертацији.

## **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације**

Б1. Радови у часописима од међународног значаја

1. Fletcher, E.V., Simon, C.M., Pagiazitis, J.G., Chalif, J.I., **Vukojcic, A.**, Drobac, E., Wang, X., and Mentis, G.Z. (2017). Reduced sensory synaptic excitation impairs motor neuron function via Kv2.1 in spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci* 20, 905-916. **(M21a)**  
DOI: 10.1038/nn.4561  
Линк ка публикацији: <https://www.nature.com/articles/nn.4561>
2. **Vukojcic, A.**, Delestree, N., Fletcher, E.V., Pagiazitis, J.G., Sankaranarayanan, S., Yednock, T.A., Barres, B.A., and Mentis, G.Z. (2019). The Classical Complement Pathway Mediates Microglia-Dependent Remodeling of Spinal Motor Circuits during Development and in SMA. *Cell reports* 29, 3087-3100.e3087. **(M21)**  
DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.013  
Линк ка публикацији: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(19\)31484-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124719314846%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(19)31484-6?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124719314846%3Fshowall%3Dtrue)

Б2. Конгресна саопштења на скуповима од међународног значаја

Саопштења на научним скуповима

1. **Aleksandra Vukojcic**, Nicolas Delestree, Emily V. Fletcher, Sethu Sankaranarayanan, Ted Yednock, Ben A. Barres, George Z. Mentis. Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in Spinal Muscular Atrophy. *Complement Pathways in Disease*, The New York Academy of Sciences, April 25 2017, New York, USA. **(M34)**
2. **Aleksandra Vukojcic**, Nicolas Delestree, Emily V. Fletcher, Sethu Sankaranarayanan, Ted Yednock, Ben A. Barres, George Z. Mentis. Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in Spinal Muscular Atrophy. *Society for Neuroscience 46th annual meeting*, November 12-16, 2016, San Diego, CA, USA. **(M34)**
3. **Aleksandra Vukojcic**, Nicolas Delestree, Emily V. Fletcher, Sethu Sankaranarayanan, Ted Yednock, Ben A. Barres, George Z. Mentis. Aberrant activation of classical complement pathway mediates synaptic loss in a mouse model of spinal muscular atrophy. *13th ISNI Congress and 1<sup>st</sup> Global Schools of Neuroimmunology*, September 26 – 29, 2016 Jerusalem, Israel. **(M34)**

## Предавања на научним скуповима

1. **Vukojicic A.** (2018) Complement and microglia shape developing spinal sensory-motor circuitry. GliaNeuron Interactions on Developing Circuits, The Rockefeller University, New York, NY. (**M32**)
2. **Vukojicic A.** (2018) Aberrant activation of classical complement pathway mediates synaptic loss in a mouse model of SMA. Internal Glia Meeting, Columbia University, New York, NY. (**M32**)
3. **Vukojicic A.** (2017) Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in Spinal Muscular Atrophy. Complement Pathways in Disease, The New York Academy of Sciences, New York, NY. (**M32**)
4. **Vukojicic A.** (2017) Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in SMA. Neurodevelopment Group Seminar. Columbia University, New York, NY. (**M32**)
5. **Vukojicic A.** (2016) Aberrant activation of classical complement pathway mediates synaptic loss in a mouse model of SMA. 13th ISNI Congress and 1st Global Schools of Neuroimmunology, Jerusalem, Israel. (**M32**)

## Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Александре Вукојичић, Б3004/2013**, подвргнута је софтверској провери оригиналности 13.03.2020. године. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили дана 13.03.2020. године.

Резултати електронске провере ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 26%. Међутим, назначени делови текста се односе на афилијације, цитате, лична имена, опште појмове и нашироко коришћене синтагме, називе мишјих линија, називе метода и процедура, називе реагенаса, називе званичних интернет страница разних компанија, скраћенице, коришћење стандардних израза и појмова из области истраживања, као и коришћења кратких фраза уобичајених у датој области. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину. Подударности са наведеним изворима у највећем броју случајева износе мање од 1%.

С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Александре Вукојичић**, под насловом **„Комплемент и микроглија као посредници губитка сензорно-моторних синапси током нормалног развића и у спиналној мишићној атрофији”** (енг. „**Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in normal development and in spinal muscular atrophy**”) те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација **Александра М. Вукојичић**, под насловом „**Комплемент и микроглија као посредници губитка сензорно-моторних синапси током нормалног развића и у спиналној мишићној атрофији**” (енг. „**Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in normal development and in spinal muscular atrophy**”), представља оригиналан рад који даје значајан научни допринос областима неуробиологије и имунологије, са нагласком на кичмене сензорно-моторне мреже, микроглију и протеине система комплемента.

Дисертација је урађена у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све потребне елементе релевантне за овакав тип рада. Јасно дефинисани циљеви докторске дисертације су успешно реализовани применом адекватно одабраних метода истраживања. Добијени резултати у овој докторској дисертацији откривају важну и нову улогу протеина комплемента у раном постнаталном развоју кичмених сензорно-моторних мрежа. Налази ове докторске тезе су показали да је протеин комплемента C1q - иницирајући протеин класичног пута потребан за преуређивање кичмених сензорно-моторних мрежа током нормалног развоја. Важно је да резултати ове дисертације такође показују, на мишјем моделу спиналне мишићне атрофије, да су дисфункција и елиминација синапси посредоване протеинима комплемента и механизмима зависним од микроглије. Налази сугеришу да аберантана активација класичног пута комплемента и фагоцитна активност микроглије посредују у губитку синапси у мишјем моделу СМА и идентификују блокаду C1q као нову терапијску мету. Резултати представљени у овој дисертацији су објављени у међународним часописима у оквиру два оригинална рецензирана научна рада.

Имајући у виду све наведено, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Александри М. Викојичић** јавну одбрану докторске дисертације под насловом **„Комплемент и микроглија као посредници губитка сензорно-моторних синапси током нормалног развића и у спиналној мишићној атрофији”** (*енг. „Complement and microglia mediate sensory-motor synaptic loss in normal development and in spinal muscular atrophy”*).

У Београду, 16.04.2020. године

**КОМИСИЈА:**

---

dr George Z. Mentis, професор  
Колумбија Универзитет, Њујорк, САД

---

др Биљана Божић Недељковић, професор  
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

---

Академик Владимир Костић, професор,  
Универзитет у Београду- Медицини факултет  
председник Српске Академије Наука и Уметности

---

dr Serge Przedborski, професор  
Колумбија Универзитет, Њујорк, САД

---

др Павле Анђус, професор  
Универзитет у Београду-Биолошки факултет