

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На II редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 7.11.2024. године, на основу молбе ментора, др Наташе Лончаревић-Васиљковић, вишег научног сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду – и др Предрага Вујовића, редовног професора Биолошког факултета, Универзитета у Београду – одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Милене С. Јовић**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: **„Испитивање ефекта рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине у трансгеном 5XFAD мишјем моделу Алцхајмерове болести“** у саставу: др Александра Младеновић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију, др Надежда Недељковић, редовни професор, Универзитет у Београд – Биолошки факултет, др Десанка Милановић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију.

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

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Милене С. Јовић** под насловом **„Испитивање ефекта рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине у трансгеном 5XFAD мишјем моделу Алцхајмерове болести“** урађена је на Одељењу за неуробиологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду у склопу пројеката финансираних од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Докторска дисертација написана је на српском језику на 124 стране и садржи следећа поглавља: **Увод** (26 страна), **Циљеви** (1 страна), **Материјал и методе** (16 страна), **Резултати** (34 стране), **Дискусија** (11 страна), **Закључци** (2 стране) и **Литература** (34 страна). Дисертација садржи **31 слику** (11 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјал и методе, и 19 у поглављу Резултати), **14 табела** (8 у поглављу Материјал и методе, 6 у поглављу Резултати) и 500 цитираних библиографских јединица. Дисертација садржи и уобичајене уводне (непагиниране) елементе са неопходним информацијама о докторској дисертацији: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору, члановима комисије за одбрану докторске дисертације и датумом одбране, страну са информацијама о финансирању, изјаве захвалности, сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (резиме, кључне речи, научна област и ужа научна област), листу скраћеница и садржај. На крају дисертације су наведени Биографија аутора и 3 прилога (Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу).

Анализа докторске дисертације

У уводу докторске дисертације, који је подељен на осам потпоглавља, на прегледан начин наведени су литературни подаци важни за разумевање проблематике ове докторске дисертације.

У првој целини дат је историјски преглед истраживања и открића о Алцхајмеровој болести (АБ). Наведени су кључни догађаји и научне прекретнице, почев од првобитног описа болести и њених патолошких карактеристика, до генетичких открића и савремених истраживачких праваца. Свеобухватни преглед епидемиологије, етиологије и фактора ризика за настанак АБ дат је у другој целини у којој кандидат износи податке о преваленци АБ, о наследној и спорадичној форми болести. Клинички аспект АБ који укључује симптоме болести и дијагностику исте је описан у трећој целини. Детаљно су описани стадијуми АБ: преклинички, продромални и деменција типа АБ, са нагласком на продромалном стадијуму, који је уједно окарактерисан као кључни у правовременој дијагностици АБ. У четвртој целини дат је хистопатолошки опис АБ, укључујући детаљно описане макроскопске и микроскопске промене које се јављају током АБ. Наведене су кључне макроскопске патолошке карактеристике - атрофија мозга, посебно хипокампуса, проширење можданих комора и стањивање мождане коре и промене на микроскопском нивоу – амилоидне плаке, неурофибриларна клубад и глиоза. Претходно наведене патолошке процесе прати дистрофија неурита која представља почетак неуродегенерације која се и у каснијем кораку испољава у виду губитка синапси и неурона при чему долази до опадања функција мозга. У петој целини дат је преглед најзначајнијих хипотеза о настанку АБ. Међу њима је описана холинергичка, амилоидна, тау-, неуроваскуларна и хипотеза о неуроинфламацији. Кандидаткиња је у овом поглављу нагласила важност амилоидне хипотезе која се и после тридесет година од њеног настанка сматра најрелевантнијом. У оквиру амилоидне хипотезе сматра се да је још један фактор значајан у развоју АБ, а односи се на слабљења бројних механизма одговорних за уклањање и деградацију Аβ пептида. Сходно томе, шеста целина пружа значајан увид у дате механизме наглашавајући улогу микроглијских ћелија, примарних фагоцита у мозгу. Поред наведеног, кандидаткиња је описала значај астроцита у АБ, као и протеозомског система одговорног за уклањање неуротоксичних протеина.

У седмој целини кандидаткиња је дала увид у тренутно доступне фармаколошке терапије које се нису показале у потпуности ефикасним у лечењу АБ. С друге стране, објашњено је да се све више придаје пажња интегрисаном приступу у лечењу и превенцији АБ, који укључују физичку активност, когнитивни тренинг и нутритивне интервенције. Посебно је описан нутритивни приступ и примена полинезасићених масних киселина (енгл. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA), које су неопходне за биогенезу и правилну функцију ћелијских мембрана нервних ћелија и уједно показују нарочита антиинфламаторна својства, значајна у супресији неуроинфламације присутне у АБ. Такође је описана и њихова улога у активацији протеозомског система. Поред PUFA, описан је и други природни производ, 18-алфа глициретинска киселина, који исказује потенцијал у активацији протеозомског система. Сходно томе, кандидаткиња закључује да је неопходно потврдити њено дејство и у сисарским модел-системима у сврху потенцијалне имплементације у касније клиничке студије, и у терапији АБ.

У осмој целини кандидаткиња описује значај анималних модела АБ. Посебно је описан трансгени 5XFAD мишији модел, који коекспримира пет мутација карактеристичних за фамилијарну форму АБ, и у коме је присутна карактеристична Аβ патологија у мозгу. Уводно поглавље је закључено прегледом доступне литературе о предностима овог модела који за сврху

има што детаљнију карактеризацију болести, испитивање потенцијалних терапеутика и проналажење адекватних биомаркера АБ.

Циљеви докторске дисертације су приказани јасно и концизно. Непосредни циљ ове докторске дисертације је да се испита утицај рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине на фенотип 5XFAD мишева у пресимптоматском и продромалном стадијуму АБ. У складу са наведеним, постављени су и појединачни задаци истраживања који су се односили на испитивање ефеката краткотрајног третмана рибљим уљем на Аβ патологију и модулацију одговора глијских ћелија - микроглије и астроцита, код 5XFAD мишева у пресимптоматском стадијуму АБ; испитивање утицаја дуготрајног третмана рибљим уљем на промене у понашању, опште физичко стање и Аβ патологију у мозгу 5XFAD мишева у продромалном стадијуму болести; испитивање утицаја дуготрајног комбинованог третмана рибљим уљем и 18-алфа глициретинске киселине, као и њеног појединачног деловања на промене у понашању, опште физичко стање и Аβ патологију у мозгу 5XFAD мишева у продромалном стадијуму болести.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** наведени су протоколи, апаратура и хемикалије, као и анимални модел који је коришћен у овој докторској дисертацији. Детаљно су објашњене експерименталне групе и методе коришћене у реализацији циљева докторске дисертације. Експерименти су подељени у три целине на основу примењених третмана.

У првој експерименталној целини коришћене су женке 5XFAD мишева старости три месеца и примењен је третман комерцијалним рибљим уљем у трајању од три недеље. У свакој групи испитано је по 8 трансгених 5XFAD мишева. У оквиру овог дела експериментална коришћене су следеће методе: имуноблот техника (енгл. *Western blot*) за детекцију промене експресије протеина у кори великог мозга, имунофлуоресцентно и хистолошко бојење коронарних пресека мозга. Конкретно, *Western blot* методом је одређен ниво протеина експримиран у неуронима, микроглијским ћелијама и астроцитима. Хистолошке боје - Тиофлавин С, Конго ред и АмилоГло коришћене су за детекцију плака. Имунофлуоресцентним бојењем извршена је анализа микроглијских ћелија и астроцита Такође, праћена је количина олигомерних форми Аβ42 пептида уз помоћ анти-амилоидног антитела, као и дистрофија неурита помоћу антитела које обележава неурофиламената у наставцима неурона (енгл. *phosphorylated neurofilament H, SMI31*). Техником ланчане реакције полимеразе (енгл. *polymerase chain reaction, PCR*), испитана је експресија гена за инфламаторне цитокине. Описани су сви поступци у анализи резултата и начин на који су добијени резултати обрађени и презентовани. Након хистолошког и имунобојења, микрографије су снимане на Axio Observer Microscope Z1, ZEISS микроскопу и Leica TCS MP5 (Leica Microsystems) конфокалном микроскопу. Квантификација снимљених сигнала урађена је у доступном програму Националног института за здравље (NIH, САД) Image J, Version 1.74. За анализу података коришћен је GraphPadPrism програм (GraphPad Software, Inc., САД).

У другој експерименталној целини коришћене су женке и мужјаци 5XFAD мишева старости два месеца и примењен је третман комерцијалним рибљим уљем у трајању од шест месеци. У свакој групи испитивано је по 12 трансгених 5XFAD мишева.

У оквиру овог дела експериментална коришћене су следеће методе: тестови понашања – тест отвореног поља, Кондзиела тест обренте решетке, тест преласка преко конопца, тест репног вешања, одређивање индекса и степена крхкости мишева, имунофлуоресцентно бојење ткива мозга пост мортем. Тестови понашања су урађени у две временске тачке, 4. месецу старости и 8. месецу старости мишева. Тест отвореног поља је коришћен за одређивање моторичке активности, неасоцијативног просторног памћења и понашања налик анксиозном. Рефлекс хватања је испитан помоћу теста репног вешања. Приликом процене крхкости, одређени су индекс (енг. *frailty index, FI*) и степен крхкости (енг. *frailty*

score, FS). Имунофлуоресцентно обележавање анти-А β 42 антителом коришћено је за одређивање нивоа А β 42 олигомера у анализираном делу паријеталне коре великог мозга и хипокампусу, након завршеног третмана (8. месец старости мишева). Анализа је рађена на начин описан у претходној целини.

У трећој експерименталној целини коришћене су женке и мужјаци 5XFAD мишева старости два месеца. Мишеви су третирани 18-алфа глициретинском киселином – активатором протеозома, и комбинованим третманом (18-алфа глициретинска киселина и риблим уљем) у трајању од шест месеци. У оквиру овог експерименталног дела коришћене су исте методе описане у другој целини, уз додатну анализу активности протеозома која је испитивана помоћу есеја протеозомске пептидазе (енгл. *Proteasome 20S assay kit*, произвођач Enzo Life Sciences). Дати есеј је коришћен у сврху испитивања активности протеозома у узорцима коре великог мозга и хипокампуса.

Наведени су статистички тестови који су коришћени у тези: Man-Whitney U-test и једнофакторска анализа варијансе (one-way ANOVA).

У поглављу **Резултати** кандидаткиња је приказала резултате своје докторске дисертације на прегледан и концизан начин у оквиру три тематске целине. Прву целину чине резултати испитивања утицаја краткотрајног третмана риблим уљем на патолошке маркере присутне у пресимптоматском стадијуму болести код 5XFAD мишева. Хистопатолошким анализом мозга показано је да је суплементација риблим уљем значајно снизила ниво А β 42 олигомера, као и број дистрофичних неурита око плака, а такође и ниво хиперфосфорилисаног тау протеина у паријеталној кори великог мозга 5XFAD мишева у односу на контролну групу животиња. Ове промене су у третираној групи мишева праћене повећаним бројем микроглијских ћелија и формирањем механичке баријере наставцима микроглије/маркофага око плака која је спречила даље ширење амилоидне патологије. Показано је да повећање у броју микроглијских ћелија прати и значајни пораст експресије окидајућег рецептора експримираног на мијелоидним ћелијама 2 (енгл. *triggering receptor expressed on myeloid cells 2*, TREM-2). С друге стране, ниво експресије аполипопротеина Е (енгл. *apolipoprotein E*, АПОЕ), који услед липидације А β олигомера олакшава његово везивање за TREM-2 и уједно доводи до активације TREM-2/АПОЕ осе значајно је снижен у третираној групи животиња. Ниво експресије АПОЕ протеина прати и смањена експресија GFAP протеина, што је показано кроз смањен број астроцита у третираној групи, који уједно представљају главни извор синтезе АПОЕ протеина. Фагоцитарно својство микроглијских ћелија и астроцита такође није уочено у третираној групи мишева, што је мерено колокализацијом маркера ових ћелија и анти-А β 42 антитела. Анализа експресије гена за проинфламаторне цитокине *Il-1 β* и *Tnfa* показала је да нема промена у инфламаторном статусу мозга третираних мишева у односу на контролне 5XFAD мишеве.

Другу целину чине резултати испитивања утицаја дуготрајног третмана риблим уљем на карактеристике понашања 5XFAD трансгених мишева у раном и касном продромалном стадијуму болести (4. и 8. месец старости мишева). Резултати показују да дуготрајни третман риблим уљем позитивно утиче на локомоторну и вертикалну активност, као и на очување неасоцијативног просторног памћења и смањење анксиозности у раном продромалном стадијуму болести (4 месеца старости) код 5XFAD мишева. Међутим, у касном стадијуму (8 месеци старости) ефекат третмана се губи. Степен крхкости је снижен у оба периода, док је индекс крхкости значајно снижен само у 4. месецу. Поред испитивања промена понашања животиња, кандидаткиња је имунобојењем молекуларног маркера А β патологије - анти-А β 42 антителом, извршила анализу А β олигомера у паријеталној кори великог мозга и хипокампусу 5XFAD мишева третираних риблим уљем у касном продромалном стадијуму

болести. Показано је такође да дуготрајни третман рибљим уљем, није имао утицаја на А β патологију у продромалном стадијуму болести.

У трећој целини поглавља резултати, анализирани су ефекти дуготрајног појединачног третмана -18-алфа глициретинском киселином и комбинованог третмана -18-алфа глициретинске киселине + рибље уље на промене у понашању, крхкост животиње и А β патологију у мозгу. Комбиновани третман рибљим уљем и 18-алфа глициретинском киселином, као и појединачни третман 18-алфа глициретинском киселином, испољили су позитиван утицај на локомоторну и вертикалну активност код 5XFAD мишева у поређењу са DMSO-третираном контролном групом мишева у обе испитиване старосне групе, с тим што је значајнији ефекат уочен код 4 месеца старих животиња. Комбиновани и појединачни третмани су значајно побољшали просторно памћење код 5XFAD мишева, али до одређене старости животиња, те је на крају продромалног стадијума (8 месеци старости) позитиван ефекат оба испитивана третмана изостао. Такође, у тесту отвореног поља анализирано је и понашања налик анксиозном за које се испоставило да се смањује како на појединачном (18-алфа глициретинска киселина), тако и на комбинованом третману (18-алфа глициретинска киселина + рибље уље) у обе временске тачке (4 месеца и 8 месеци старости животиња). Даљи развој губитка сензомоторних функција које се јављају код 5XFAD мишева и под утицајем третмана на исте испитан је помоћу теста репног вешања који даје информације о рефлексу хватања код животиња. Показано је да појединачни (18-алфа глициретинске киселине) и комбиновани третман (18-алфа глициретинска киселина + рибље уље) поспешују сензомоторне функције ублажавајући рефлекс хватања на почетку (4 месеца старости животиња), али не и на крају продромалног стадијума болести (8 месеци старости животиња).

Анализом параметара који карактеришу степен крхкости кандидаткиња је указала на утицај третмана на параметре крхкости животиња током продромалног стадијума болести. Појединачни и комбиновани третмани 18-алфа глициретинском киселином и рибљим уљем значајно смањују крхкост код 5XFAD мишева у раном (4 месеца) и касном (8 месеци) продромалном стадијуму. Два приступа процене крхкости потврђују смањену крхкост на почетку стадијума, док је у каснијем стадијуму присутан тренд смањења без статистичке значајности.

Анализа рађена на молекуларном нивоу указала је да само комбиновани третман доводи до значајног снижења А β 42 олигомера у паријеталној кори великог мозга и хипокампусу. Уједно, за разлику од појединачног третмана-18-алфа глициретинском киселином, комбиновани третман-18-алфа глициретинском киселином + рибље уље је значајно поспешило СТЛ протеозомску активност у касном продромалном стадијуму болести у кори великог мозга 5XFAD мишева, што може указивати на потенцијални механизам уклањања А β 42 олигомера.

У оквиру **Дискусије** на јасан и садржајан начин анализирани су резултати докторске дисертације у контексту постојећих научних сазнања и указано је на значај коришћених третмана у сузбијању А β патологије како у пресимптоматском стадијуму болести применом краткотрајног третмана рибљим уљем, тако и у касном продромалном стадијуму болести применом комбинованог третмана. Комбиновани третман је уједно утицао на повећану активност протеозома што је могући узрок значајног смањења количине А β 42 уоченог у кори великог мозга 5XFAD мишева. Поред тога, значај комбинованог третмана се огледао у успоравању симптома присутних код 5XFAD мишева и смањењу крхкости животиња у продромалном стадијуму болести. Кандидаткиња је ово поглавље завршила указујући на значај коришћења разноврсних супстанци, попут рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине, које се могу лако укључити у свакодневан живот људи у виду суплемената, и на тај начин правовремено утицати на крхкост организма и уједно на спречавање или одлагање неуродегенеративних процеса до којих долази у старосно-зависним болестима попут АБ.

У поглављу **Закључци** кандидаткиња је сумирала најважнија запажања која су произашла из анализе резултата њене докторске дисертације:

1. Краткотрајни третман рибљим уљем у пресимптоматском стадијуму АБ значајно смањује количину А β 42 олигомера у паријеталној кори великог мозга 5XFAD мишева и последично доводи до смањења броја дистрофичних неурита, посебно око амилоидних плака, што указује да третман утиче на успоравање неуродегенеративних процеса;

2. Краткотрајни третман рибљим уљем повећава број микроглијских ћелија и експресију протеина ТРЕМ-2, протеина одговорног за протективне механизме посредоване овим ћелијама, попут формирања механичке баријере око плака наставцима ћелија, којим микроглијске ћелије сузбијају А β патологију код 5XFAD мишева;

3. Дуготрајни третман рибљим уљем значајно побољшава моторичку активност и неасоцијативно просторно памћење, снижавајући уједно степен понашања налик анксиозном код 5XFAD мишева у раном продромалном стадијуму болести.

4. Дуготрајни третман побољшава стање крхкости изражено кроз индекс крхкости, али само до одређене старости, те на крају продромалног стадијума позитиван ефекат изостаје, док је позитиван ефекат третмана на степен крхкости присутан у обе испитиване временске тачке;

5. Дуготрајни третман рибљим уљем није утицао на количину А β 42 олигомера у паријеталној кори великог мозга и хипокампусу 5XFAD мишева у касном продромалном стадијуму болести.

6. Дуготрајни третман 18-алфа глициретинском киселином значајно побољшава моторичку активност, снижавајући уједно степен понашања налик анксиозном код 5XFAD мишева, као и степен крхкости на почетку и на крају продромалног стадијума болести. Позитиван ефекат третмана на неасоцијативно просторно памћење, рефлекс хватања и индекс крхкости изостаје у касном продромалном стадијуму болести и уједно нема утицаја на количину А β 42 олигомера у паријеталној кори великог мозга 5XFAD мишева.

7. Дуготрајни комбиновани третман рибљим уљем и 18-алфа глициретинском киселином изазива сличне корисне ефекте као и третман само 18-алфа глициретинском киселином: значајно побољшава моторичку активност, снижавајући уједно степен понашања налик анксиозном и степен крхкости код 5XFAD мишева на почетку и на крају продромалног стадијума болести, док позитиван ефекат на неасоцијативно просторно памћење, рефлекс хватања и индекс крхкости изостаје у другој испитиваној временској тачки. За разлику од појединачних дуготрајних третмана, комбиновани третман рибљим уљем и 18-алфа глициретинском киселином значајно смањује количину А β 42 олигомера у паријеталној кори великог мозга и хипокампусу у касном продромалном стадијуму болести код 5XFAD мишева и уједно повећава активност протеозома у кори великог мозга.

У последњем поглављу Литература абецедним редом, на прегледан начин је наведено 500 библиографских јединица које су на адекватан начин цитиране у тексту докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

Из резултата ове дисертације су проистекла два рада у међународним научним часописима са SCI листе.

1. Mladenovic-Djordjevic, A., Kapetanou, M., Loncarevic-Vasiljkovic, N., Todorovic, S., Athanasopoulou, S., Jovic, M., Prvulovic, M., Taoufik, E., Matsas, R., Kanazir, S., Gonos, E.S., 2021. Pharmacological intervention in a transgenic mouse model improves Alzheimer's-associated pathological phenotype: Involvement of proteasome activation. *Free Radic. Biol. Med.* 162, 88–103. **M21** (IF₂₀₂₂= 8,17) <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.038>

2. Jovic, M., Loncarevic-Vasiljkovic, N., Ivkovic, S., Dinic, J., Milanovic, D., Zlokovic, B., Kanazir, S., 2019. Short-term fish oil supplementation applied in presymptomatic stage of Alzheimer's disease enhances microglial/macrophage barrier and prevents neuritic dystrophy in parietal cortex of 5XFAD mouse model. *PLoS ONE* 14(5). **M21** (IF₂₀₁₉ = 3,7) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216726>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја (М34)

1. Jovic, M., Prvulovic, M., Vukojevic, A., Simeunovic, V., Sokanovic, S., Milanovic, D., Todorovic, S., Mladenovic A., Loncarevic N., Dubljevic, O., Marjanovic, A., 2024. The Influence of Long-Term Supplementation Using Fish Oil on the Prodromal Symptoms of Alzheimer's Disease – Insights from the 5XFAD Mouse Model. *Book of Abstracts: Belgrade Neuroscience Next Hub 2024 with International Participation; 2024 May 24-25; Belgrade, Serbia.* pg.74.

2. Jovic, M., Mladenovic, A., Milanovic, D., Todorovic, S., Prvulovic, M., Vukojevic, A., Simeunovic, V., Sokanovic, S., Loncarevic N., 2022. Short term fish oil supplementation changes glial cells function in 5XFAD mice. *Joint IUBMB/FEBS Advanced Lecture Course: Molecular Targets for Anti-Aging Interventions; 2022 Sep 26 - Oct 1; Spetses Island, Greece.* Book of abstracts; pg.27.

3. Jovic, M., Loncarevic N., Ivkovic, S., Milanovic, D., Kanazir, S., 2019. Mechanism underlying effects of fish oil supplementation in presymptomatic stage of Alzheimer disease in 5XFAD mice. *Book of Abstract: Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Regional Meeting; 2019 Jul 10-13; Belgrade, Serbia.* pg.287.

4. Jovic, M., Loncarevic N., Ivkovic, S., Milanovic, D., Vladimir Avramovic, V., 2018. Influence of fish oil treatment on microglial cell behavior and dystrophic neurites in 5XFAD mice model of Alzheimer's disease. *Final Programme and Book of Abstracts: FEBS3+: From Molecules to Living Systems; 2018 Sep 2-5; Siofok, Hungary.* pg.201.

5. Jovic, M., Loncarevic N., Ivkovic, S., Milanovic, D., Avramovic, V., Kanazir, S., 2018. Influence of fish oil treatment on microglial cell behavior and A β -like pathology in 5XFAD mice model of Alzheimer's disease. *11th FENS Forum of Neuroscience; 2018 Jul 7-11; Berlin, Germany.* F18-4006

6. Jovic, M. S., Loncarevic N. B., Milanovic, D. J., Avramovic, V.D., Brkic, M., Kanazir, S., 2017. The effect of short-term fish oil supplementation on Alzheimer disease-like pathology in 5XFAD mouse model. *Book of Abstracts: The Sixth International School and Conference on Photonics COST*

Actions: MP1406 and MP1402 H2020-MSCA-RISE-2015 CARDIALLY Workshop: PHOTONICA2017; 2017 Aug 28 - Sep 1; Belgrade, Serbia. Belgrade.pg.126.

B3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја (M64)

1. Jovic, M., Simeunovic, V., Vukojevic, A., Prvulovic, M., Sokanovic, S., Mladenovic, A., Milanovic, D., Todorovic, S., Loncarevic N., Kanazir, S., Savic, D. 2023. Short-term fish oil treatment increases number of microglial cells and expression level of TREM-2 in parietal cortex of 5XFAD mice. Book of Abstracts: 8th Congress of Serbian Neuroscience Society with International Participation; 2023 May 31 - Jun 2; Belgrade, Serbia, pg.65.

2. Jovic, M., Loncarevic N., Avramovic, V., Brkic, M., Milanovic, D., Kanazir, S., Fish oil supplementation suppresses neuritic dystrophy and A β pathology in parietal cortex of 5XFAD mice. Book of Abstract: 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia with international participation; 2017 Sep 20-22, Belgrade, Serbia. pg. 61.

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Милене С. Јовић, број индекса Б3034/2016 под насловом **„Испитивање ефекта рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине у трансгеном 5XFAD мишјем моделу Алцхајмерове болести“** послата је дана 4. 11.2024. године на софтверску проверу обима и садржине подударања текста са другим текстовима који су Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“ доступни за поређење. Извештај о подударности ментор је добио 6. 11. 2024. 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 констатујемо да утврђено подударање текста износи **6 %**. Подударност се односи на лична имена, библиографске податке, као и претходно публиковане резултате докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, 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, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Милене С. Јовић под насловом **„Испитивање ефекта рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине у трансгеном 5XFAD мишјем моделу Алцхајмерове болести“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Након увида у докторску дисертацију Милене С. Јовић, као и у научне публикације проистекле из резултата ове докторске дисертације, Комисија закључује да приложена докторска дисертација представља оригинални научни допринос у изучавању утицаја рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине на А β патологију, промене у понашању и крхкост трансгених 5XFAD мишева у пресимптоматском и продромалном стадијуму патологије налик АБ.

Патолошке промене у АБ, попут А β патологије, настају чак 20 година пре појаве првих симптома. Сматра се да А β утиче на различите патолошке процесе у АБ, често иницирајући или погоршавајући друге карактеристике, попут тау патологије, губитка синапси, хроничне неуроинфламације и оксидативног стреса. Ови међусобно повезани процеси доприносе

сложеној и прогресивној природи АБ. Имајући у виду да је начин деловања тренутно доступних лекова, монотерапеутски, при чему ниједан од њих не мења значајно ток болести, неопходно је да се пронађу терапеутици са плејотропним дејством и адекватан временски оквир примене истих. Добијени резултати показују да третман рибљим уљем отпочет у пресимптоматском стадијуму болести може имати протективни ефекат који се огледа у значајном сузбијању Аβ патологије, као и неуроналне дегенерације, док је у каснијем стадијуму болести показано да се једино у садејству са 18-алфа глициретинском киселином, уочени ефекат одржава у погледу смањења Аβ патологије код трансгених 5XFAD мишева. Додатни значај комбинованог третмана се угледа у смањеној крхкости 5XFAD мишева и побољшаном просторном неасоцијативном памћењу што представља добар основ за клиничке студије и даље испитивање синергистичког деловања ових супстанци у циљу спречавања или одлагања тешких стања АБ код пацијената.

Имајући у виду значај и могући утицај ове истраживачке проблематике на боље разумевање патологије Алцхајмерове болести чему сведоче и два публикована оригинална научна рада са СЦИ листе и осам саопштења са домаћих и међународних скупова, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду да овај извештај прихвати и одобри Милени С. Јовић јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Испитивање ефекта рибљег уља и 18-алфа глициретинске киселине у трансгеном 5XFAD мишјем моделу Алцхајмерове болести**”

КОМИСИЈА:

У Београду, 8.11.2024. године

др Александра Младеновић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Институт од националног значаја за Републику Србију,

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

др Десанка Милановић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Институт од националног значаја за Републику Србију,

