

СТ А Н О В И Щ Е

от

акад. Румен Панков дбн, член на научно жури, съгласно заповед № 124/29.11.2023 г. на Директора на Института по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“ – БАН

Относно: дисертационния труд на Илка Цветанова Цветкова-Иванова, докторант към Лаборатория по репродуктивни ОМИКс технологии, при ИБИР-БАН в професионално направление 4.3. Биологически науки от област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, научна специалност „Имунология“ на тема „Изследвания на механизмите на клетъчна смърт и ролята на ефектора Gasdermin D, при индукция на инфламазомата NLRP3. Значение за нарушение на мъжкия фертилитет“ за получаване на образователната и научна степен “доктор”.

Научен ръководител: проф. д-р Сорен Хайрабеден, дбн

Актуалност на изследването

Клетките на Сертоли играят централна роля в поддържането на нормалната среда на тестисите и са от съществено значение за развитието и поддържането на мъжките репродуктивни функции. Те участват в изграждането на семенните тубули, осигуряват подходяща ниша запазваща сперматогониите, отговорни са за създаването и поддържането на кръвно-тестисната бариера и в определени условия - проявяват антиген-представящи функции. Увреждания и продължителни възпалителни процеси могат да доведат до стимулирано отмиране на Сертолиевите клетки, често водещо до развитие на различни патологични състояния на тестисите. Дали клетките ще поемат по-щадящия път на клетъчно отмиране – апоптозата или ще се насочат към литичната пироптоза зависи от силата на възпалителния процес и сложното взаимодействие между сигналните пътища, регулиращи загиването на клетките. Изучаването на механизмите на клетъчната смърт на клетките на Сертоли е от решаващо значение за разбирането и лечението на различни патологични аспекти на мъжкото репродуктивното здраве, но в тази област остават все още множество въпроси на които не е отговорено. Как тези процеси се регулират и взаимодействат по време на различни физиологични и патологични състояния, се нуждае от допълнително проучване. Настоящата дисертация е насочена към изследване на част от многото неизяснени въпроси, свързани с молекулните механизми, довеждащи до смъртта на Сертолиевите клетки. Това ми дава основание да определя проведените в дисертационния труд проучвания като актуални, както от фундаментална, така и от практическа гледна точка.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на Илка Цветкова-Иванова, съдържащ 136 страници илюстриран с 3 схеми, 1 диаграма и 40 фигури, е организиран по утвърдената от ЗРАСРБ и Правилника за приложението му схема, като е запазен добър баланс между отделните раздели. Библиографията се състои от 213 подходящи литературни източника, много от които са публикувани през последните няколко години. Трудът е написан на правилен български език, чете се лесно и увлекателно.

Литературният обзор е добре фокусиран върху разработваната тема и включва шест основни раздела, посветени на Сертолиевите клетки: ензимите, медиращи клетъчната смърт – каспазите (с фокус върху изследваните каспази 1 и 3); порообразуващите протеини газдермини; сигналите, които водят до активиране на рецепторите свързани с апоптозата; типове клетъчна смърт (с фокус върху пироптозата); и превключването на типове клетъчна смърт – апоптоза и пироптоза. Информацията в обзора е илюстрирана с три информативни схеми, представена е задълбочено и професионално, и представлява добра аргументация за подбора на поставената в изследването цел.

Целта на дисертацията – „да се изследват механизмите на клетъчна смърт в клетки на Сертоли и свързаните с тях сигнални пътища, включващи основните каспази и Gasdermin D“ е ясно формулирана, а определените за постигането ѝ седем конкретни задачи ясно очертават периметъра на предвижданите изследвания.

Методичният подход, избран за извършване на изследването е съвременен и напълно подходящ за постигане на поставената цел. Той комбинира клетъчно биологични (клетъчно култивиране, проточна флоуцитометрия, флуоресцентна микроскопия), молекулярно биологични (RT-qPCR, нанопорово секвениране, ELISA) методи и статистически анализи, както и някои специфични техники, като активиране на макроавтофагия и митофагия в Сертолиевите клетки. Добро впечатление прави и включеният подраздел Материали, в който са представени не само използваните химикали и реагенти, но е дадена и кратка информация за принципите на използваните методи. Това затвърждава впечатлението за добрата професионална подготовка на докторанта. Намирам за много добро решение и представянето в графичен вид на работната хипотеза, която ще бъде обект на проведеното изследване.

В резултат от извършеното изследване са получени нови данни, разкриващи интересни аспекти от механизмите на клетъчната смърт при Сертолиевите клетки. Показано е:

- Активацията на пироптоичния инфлазомния сигнален път (каспаза-1) води до превключване към по-малко деструктивния апоптотичен път на програмирана клетъчна смърт (каспаза-3), чрез директна активация на каспаза-3 от каспаза-1 по Nlrp3/Asc-зависим механизъм.

- Наличие на рецептора CD300a в клетките на Сертоли и неговата позитивна регулация от пътищата на вродена имунна сигнализация, разпознаващи молекулни сигнали за патогени, и връзката му с клетъчната съдба в контекста на типа на клетъчна смърт и каспазна активност.

- Съществува механизъм на обратна регулация, предпазващ клетките на Сертоли, от страна на ефекторната молекула GSDMD спрямо активността на основните каспаза-1 и каспаза-3, отговорни за програмираната клетъчна смърт.

Получените резултати са обсъдени задълбочено и ясно в раздела Дискусия, като коректно са представени и съществуващите данни от други автори. Разделът затвърждава впечатлението за много добрата професионална подготовка на докторантката. От получените резултати са формулирани 6 извода и три приноса (посочени по-горе), с които съм съгласен.

Авторефератът правилно отразява основните резултати на дисертационния труд, като изработването му, както и това на дисертацията са изпълнени много старателно.

Наукометрични показатели

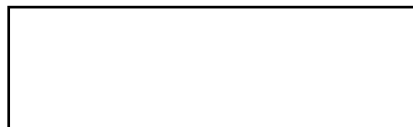
Във връзка с дисертационния труд са публикувани две научни публикации с импакт фактор, а част от изследванията са представени с един доклад и два постера на научни форуми. От представената документация е видно, че са спазени всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Института по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“ – БАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията, представена от Илка Цветанова Цветкова-Иванова представлява професионално изпълнено и компетентно представено научно изследване, което съдържа оригинални научни резултати. Той характеризира своя автор като изграден

изследовател с критичен и задълбочен подход към научните задачи, който притежава знания и умения за успешно разработване на научни проблеми в областта на имунологията. Дисертацията, публикациите свързани с нея и представената изискуема документация покриват напълно законовите изисквания за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“. Това ми дава основание да дам напълно убедено своята положителна оценка и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури, да присъди на Илка Цветанова Цветкова-Иванова образователната и научна степен ”Доктор”.

02.06.2024 г.



/акад. Румен Панков, дбн/