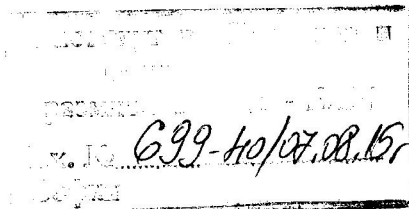


СТАНОВИЩЕ



от чл.кор.проф.д-р Чавдар Крумов Славов, дм,дмн
Медицински факултет при Медицински университет – София,

на дисертационен труд на тема **„Генно-регулаторна мрежа
между микро РНК-204, онкофузията TMPRSS2 – ERG
и транскрипционни фактори със значение за метастазирането”**
от доц. Красимира Олегова Тодорова – Хайрабедян, д.б.,
с оглед придобиване на научната степен **„Доктор на науките”**,
с шифър на специалността **„Имунология” – 01.06.23**

Доц. Красимира Тодорова – Хайрабедян е ръководител на Лаборатория по репродуктивни СМΙΚС технологии в ИБИР „Акад. Кирил Братанов” при БАН.

Завършила е „Обща биология” в СУ „Св. Климент Охридски” и има магистратура по „Клетъчна биология и биология на развитието”. Има редица обучения и специализации. През 2006 г. придобива образователна и научна степен „доктор” след защита на дисертационен труд на тема „Изследване на биомаркери при простатен карцином с диагностична и терапевтична цел”.

От началото на 2013 г. е избрана за доцент в направление „Имунология, клетъчна и молекулярна биология” при ИБИР, БАН. Доц. Тодорова – Хайрабедян има над 45 публикации, от които две книги с IF – 30,863 и над 30 научни доклади, изнесени на наши и международни форуми. Патентovala е и „Метод и кит за откриване на онкофузионен протеин”. Цитирана е многократно (над 65) в предимно чуждестранни научни издания.

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 322 стандартни страници с литературен обзор обхващащ 499 заглавия предимно от чужди автори.

Дисертационният труд на доц. Красимира Тодорова е актуален тъй като е посветен на рака на простатата (РП), представляващ световен здравен проблем. Понастоящем рака на простатната жлеза заема втора позиция след онкологичните заболявания при мъжа. Най-новите сведения показват фактическа заболяемост от РП в България за 2012 – 83 на 100 хиляди мъже, като само до преди 3 години те са били 60 на 100 хиляди. В САЩ за 2014 г. са регистрирани 233 000 навозаболили и близо 30 хиляди са починали.

До сега използваните методи за диагностика на това заболяване не са достатъчно чувствителни и специфични, което води до извършването на голям брой ненужни биопсии и до неоткриване навреме на пациенти с простатен карцином. Не съществуват и надеждни биомаркери, които да разграничават агресивните от неагресивните форми на заболяването и да насочват към правилен избор на терапия. Обещаващи биомаркери представляват микроРНК-ите, които участват в регулацията на редица гени и са показали диференциална експресия при РП. Преди навлизането им в клиничната практика е необходимо провеждането на множество валидиращи проучвания и натрупване на познания за тяхната роля и участието им в развитието и прогресията на простатните тумори. Разбирането на механизма на тяхното действие и установяването на иРНК-и и белтъците, чиито нива повлияват в развитието на РП ще спомогне за разработването на нови терапевтични стратегии, за предикция и прогноза на заболяването, както и за разграничаване на агресивни от неагресивни простатни тумори при поставянето на диагнозата.

Дисертантката е насочила своите усилия в изясняване на регулаторните взаимодействия между показалата диференциална експресия при РП miR-204 и транскрипционните фактори MYB, RUNX2 и ETS1, както и влиянието на тази микроРНК върху андроген рецепторното сигнализиране. Определено е и влиянието на наличието на характерната фузия TMPRSS2-ERG при РП върху експресията на miR-204. Показано е участието на miR-204 в възпалителни, генотоксични и оксидативни процеси и епителномезенхимната транзиция свързани с простатната канцерогенеза.

Доц. Красимира Тодорова – Хайрабемян показва задълбочени познания върху простатната канцерогенеза и успява да изведе логично целта на дисертационния труд. В увода дисертантката твърди, че у нас почти няма проучвания на микроРНК при простатен карцином. В действителност в България през 2015 г. бяха успешно защитени две дисертации в Медицински Университет –София, свързани с рака на простатата: Първата е на д-р Дарина Качакова, на тема „Молекулно профилиране при рака на простатата“, като за първи път в България бяха представени данни от цялостно изследвания на експресията на микроРНК при простатен карцином, извършено с микрочипов анализ. През 2014 г. е публикувана и статия на колектива извършил изследването в списание *DNA and Cell Biology*, с резултати от експресионния анализ на няколко микроРНК let-7c, miR-30c, miR-141, и miR-375 в плазма на пациенти с РП като потенциални по-добри диагностични биомаркери сравнени с простат специфичния антиген; Втората дисертация е на Д-р Анита Цветкова от МУ-София, във връзка с която през 2015 г. е публикувана и статия в *Pathology and Oncology Research*, свързана с молекулярни и

клиникопатологични аспекти на рака на простатата в България, в която е включено и изследване на фузията TMPRSS2-ERG.

Материалите включени в дисертацията са много разнообразни: различни клетъчни култури на РП, синтетичен аналог и инхибитор на miR-204, siRNA срещу c-MYB, RUNX2, ETS1, лиганд на рецептори от системата на вродения имунен отговор, различни антители, тъканни срези от радикални простатектомии, серуми на пациенти с РП и здрави контроли.

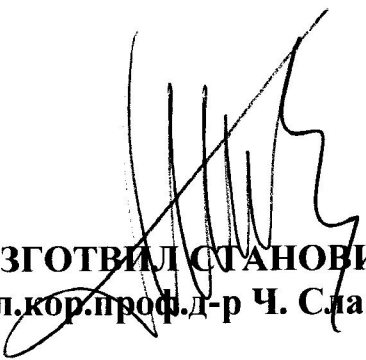
Методите са прецизно подбрани според поставените задачи и използваните материали. Приложени са методи свързани с работата с клетъчни култури, а така също и генетични и протеомни методи. Добро впечатление прави и използването на нано-протеомна система – LTQ Orbitrap мас спектрометрия за определяне на белтъците с променена експресия в резултат на изкуствено повишаване нивата на miR-204.

Резултатите са интересни, като някои от изследванията се правят за пръв път в България. Представени са последователно и систематично, както логично е следвало самото проучване. Наблюдава се добро унагледяване на получените резултати с достатъчен на брой фигури. Поставените задачи са напълно изпълнени. Доказано е влиянието на изследваната микроРНК върху експресията на транскрипционните фактори c-MYB, RUNX2, ETS1 и фузионния транскрипт TMPRSS2-ERG, а така също е наблюдавано влияние на самите транскрипционни фактори върху експресията на miR-204. Установено е и взаимодействие между транскрипционните фактори. Новост представлява и откритието, че miR-204, RUNX2 и ETS1 повлияват метилирането на промоторите на AR и на фузионния ген TMPRSS2-ERG. Въз основа на получените резултати е разработен модел на генно-регулаторните взаимоотношения с участието на miR-204 при РП. Този модел допълва знанията за ролята на miR-204 в простатната канцерогенеза и вероятно би спомогнал за разработването на нови терапевтични мишени.

Изводите са логично формулирани съобразно получените резултати и направената дискусия, макар че част от тях са оформени като обобщени резултати. Направени са 7 извода. **Приносите** са също 7 и отразяват новостите получени в проучването. Проучването е актуално, получените резултати са интересни и имат фундаментален и потенциално приложен характер, но е необходимо провеждането на валидиращи проучвания, включващи тъканни проби от голям брой пациенти с РП с различни клиникопатологични характеристики с цел определяне нивата на експресия на miR-204 и участието ѝ в генно-регулаторните взаимодействия наблюдавани *in vitro* в клетъчните култури. Безспорен принос според мен е разработването на нов метод за откриване на фузията TMPRSS2-ERG, който е заявен за патент.

Така представен, дисертационният труд има необходимите качества за придобиване на научната степен „доктор на науките”. Ето защо, предлагам на Уважаемото научно жури, да присъди научната степен „доктор на науките” на доц. Красимира ОлеговаТодорова – Хайрабедян, д.б..

04.08. 2015 г.
София



ИЗГОТВИЛ СТАНОВИЩЕТО:
чл.кор.проф.д-р Ч. Славов,дм, дмн