



СТАНОВИЩЕ

От доцент д-р Велислава Терзиева, дм

Назначена със заповед №163 от 13.05.2015 г. за член на Научно Жури

Относно: дисертационен труд за присъждане на научна степен "Доктор на науките" на доцент Красимира Олегова Тодорова-Хайрабемян, дб, в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика; 4.3. Професионално направление: Биологически науки; Научна специалност: "Имунология", с шифър 01.06.23, при ИБИР - БАН. Тема на дисертационния труд: Генно-регулаторна мрежа между микроРНК-204, онкофузията TMPRSS2-ERG и транскрипционни фактори със значение за метастазирането.

Представеният ми за становище дисертационен труд разглежда проблем с изключително важно медицинско и социално значение - карциномът на простатната жлеза. Въпреки значителния напредък на биомедицинската наука за диагностиката и терапевтичния подход при заболяването, все още няма достатъчно специфичен показател, който ясно да отграничава клинично важните злокачествени форми от индолетитните карциноми, както и да се предскаже метастатичния потенциал на находката. Това налага търсене на нови маркери, които биха позволили прецизна диагностика на градиращите състояния на преканцерозата, особено при карцинома «in situ», както и при ниско диференциран метастазирал простатен карцином.

Следователно, целта на настоящия дисертационен труд е медицински обоснована и е прецизирана в съответствие с най-съвременните подходи за изследване на механизмите на канцерогенезата. За нейното изпълнение д-р Тодорова е избрала подход, чрез който детайлното проучване на епигенетичните регулаторни механизми е проверено чрез анализи на клинични материални.

От фундаментална гледна точка, основното значение в направените проучвания е доказване ключовата роля на микроРНК-204 върху епитело-мезенхимната трансформация при простатен карцином. Чрез изследвания върху инфламаторния сигналинг (NOD1R), генотоксични и оксидативни процеси (AMACR, COX-2, GST), е доказано, че микроРНК-204 осъществява връзката между сигналното предаване при вродения имунитет и модулацията на андроген рецепторното сигнално предаване. Това позволява на д-р Тодорова да обоснове концепцията за «секреторната колона», според която простатно-карциомната инициация започва от базалните прогениторни клетки на преканцерозни състояния на хронично възпаление, въз основа на загуба на определени гени и характерни промени в количествените експресионни профили. Същевременно е показано, че микроРНК-204 участва в потискането на онкофузионния продукт

TMPRSS2-ERG чрез метилиране на промотора му. По този начин направената връзка е много важна не само в конкретния случай. Тя насочва вниманието към сравнително слабо изследвана област в науката – епигенетичната връзка между елементите на естествения имунитет и факторите, водещи до канцерогенеза. Считаю, че този подход би имал приложение и в други области на биомедицинската наука, тъй като разширява възможностите за изясняване на молекулярната патогенеза на редица заболявания.

Наблюденията, получени в хода на работата, са обобщени в модел на генно-регулаторна мрежа, в центъра на който е поставена микроРНК-204 в ролята му на регулатор на транскрипционните фактори RUNX2, ETS, MYB, онкофузионния протеин TMPRSS2-ERG и последващата връзка със сигналното предаване през андрогенния рецептор и епително-мезенхимната трансформация. По този начин д-р Тодорова постига единение между научната хипотеза, иновативен подход за доказването и нейната медицинска реализация. Израз на това е създаденият аналитичен метод за детекция и количествена оценка на протеиновите продукти на ключовите генни реаранжировки. Много важен принос на дисертационния труд е, че тези протеинови продукти могат да бъдат намирани в серуми от пациенти. Това е предпоставка за бързото навлизане на метода в набора от диагностични изследвания при простатен карцином. Методът има реално практическо значение тъй като позволява стратифициране на пациентите с най-висока вероятност за преминаване към андрогенна резистентност. Доказателство за полезността на направените изследвания е заявката за патент на "Метод и кит за откриване на онкофузионен протеин".

Дисертационният труд е самостоятелна разработка на автора. Това е видно от приложените публикации, в повече от половината от които д-р Тодорова е първи автор. Концепцията на автора е представена в глава от книга, издадена от Nova Science Publishers и един обзор, публикуван във високо-специализирано международно издание. Изработването е осъществено чрез участието на автора в два и ръководство на един научни проекта, финансирани от различни източници. Отделни етапи от проучванията са представени на различни научни форуми като доклади и постери.

В методично отношение, дисертацията на д-р Тодорова отговаря на най-високите съвременни изисквания, тъй като включва предимно нови и адекватно подбрани методи. Д-р Тодорова показва задълбочени познания по представения проблем, което е видно от приложения списък с литературни източници. Впечатление правят конструкцията на експерименталния подход и двойното потвърждаване на резултатите. Авторката е получила първоначалните резултати в *in vitro* система и ги е потвърдила върху материали от пациенти. Доказателствената част отговаря на описанието и е в съответствие с използваните методи. Така получените данни и направени изводи са обосновани и не подлежат на съмнение. Спазени са изискванията за защита правата на пациентите и е изпълнена Декларацията от Хелзинки.

В заключение, предложената ми за становище работа представлява цялостен анализ на молекулярната патогенеза на простатния карцином. Избраният подход ясно показва взаимната връзка между елементите на естествения имунитет и регулацията на процеса на простатна карциногенеза. Получените резултати имат принос за изграждане и развитие на индивидуален подход към отделния пациент, включително диагностика и терапия. Също така, този подход би могъл да се приложи и при други заболявания с важно социално и медицинско значение.

Въз основа на гореизложеното, убедено препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Красимира Тодорова научната степен "доктор на науките".

13.08.2015 г.

София

Доцент, д-р Велислава Терзиева, дм