

СТАНОВИЩЕ

700-40/11.08.160

за дисертационния труд: Генно-регулаторна мрежа между микроРНК-204, онкофузията TMPRSS2-ERG и транскрипционни фактори със значение за метастазирането

представен от доц. д-р Красимира Олегова Тодорова – Хайрабемян

от д-р Стефан Радославов Лолов,
професор към секция "Имунобиология на размножаването", ИБИР-БАН

Три са основните приноси на дисертационния труд. На първо място, обектът на проучването е много важен в научно-приложно отношение – в становището си се спирам основно на този аспект. На второ място, демонстрира се реалното приложение на съвременни експериментални методи в условията на тясно интердисциплинарно сътрудничество. Не на последно място, работата е „програмна“ по отношение проблематиката на едно новообразувано звено и, надявам се, добър пример за други колеги.

Познавам професионалното развитие на дисертантката и труда е логично негово продължение. След поредица от 8 публикации в списания с Impact Factor (IF) за периода 2006 – 2015, тя с основание е решила да обобщи експерименталните си резултати. Налице е значителен по реален обем материал, намерил отражение в технически грамотен оформен ръкопис в стандарта за „голяма“ дисертация.

Карциномът на простатата е относително често заболяване, съответно обемът на публикации е огромен. Литературният обзор е изключително информативен, очевидно написан конкретно за дисертацията, а не механично обобщение от други собствени публикации. Направена е много умерена селекция на основополагащи трудове, целенасочено към проблема за необходимостта от познаване на молекулните механизми на простатната канцерогенеза.

Прави впечатление максимално непредубедения подход към микро-РНК-ите като «потенциални», а не дефинирани биомаркери. Експериментите са върху простатен карцином, като модел, но изводите, при внимателна преценка, са приложими върху други неопластини процеси. Авторката с основание отбелязва, че «Малко вероятно е, която и да е отделна микроРНК да притежава желаното ниво на диагностична и прогностична точност».

Сегмент от резултатите са продукт на биоинформатичен подход, публикувани са в рецензирани списания с IF и съответно са били обект на висококомпетентна преценка. Прави впечатление интересната информация, до която се стига чрез своеобразен мета-анализ. Ще се въздържа от коментари върху този фрагмент на дисертацията, поради скромните си познания в тази нова за мен област.

Относно интерпретацията на резултатите: В труда е въведен термина онкомирна (без да е изрично дефиниран). Доказването на тези молекули

вероятно може да се интерпретира като достоверен маркер за неопластичен процес, но поне в обзора няма данни те да са специфични само и единствено за неоплазми. Ако изхождам от аналогията с термина онко-фетални антигени, касае се за молекули, които в част от случаите имат и неонкологична експресия.

Резултатите разкриват редица интересни отношения. Проследяването на няколко молекули в няколко клетъчни линии, често в съпоставка с данни на други автори генерира логични взаимовръзки, които са трудни за интерпретация при единичен прочит. Позволявам си да препоръчам на авторката, при евентуална подготовка на ръкописа за издаване като монография, нещо което ще е от несъмнена полза, да редуцира обсъждането за сметка на опростени блокови схеми. Така читателят без да навлиза в излишни подробности ще добие представа за „глобално разстроените генно-регулаторни мрежи“ при „пациенти с тежко реаранжиран клетъчен геном“ (стр. 270).

На фона на множество теоретични разсъждения с фундаментален характер изпъкват и важни за практиката предложения (стр. 287) – пациенти позитивни за изследваната онкофузия, но негативни за нейната експресия следва да се третират по конвенционалните схеми.

Авторката е постигнала много добър баланс в интерпретацията на английските научни термини на български. При опасност от нееднозначност е посочила в скоби съответни поясняващи термини. Все пак, ще си позволя някои стилистични забележки:

1. Немотивирана употреба на чуждици: „интензивност“ – чувствителност (стр. 20); „реанжиран“ – пренареден (стр. 59); „двумерна“, а не „двуизмерна“ (стр. 70); „таргет“ – цел (стр. 28); „хирургични кохорти“ (стр. 32), „задоволителен консенсус“ (стр. 33), „дерегулирани“ (стр. 37), „сплайсинг машинария“ (стр. 252) и др.
2. Смесово неправилна/неточна употреба: идиректно „взаимодействие“ или „въздействие“ (стр. 61); „метастазиращи кости“ (стр. 28), „жизненост“ или „преживяемост“ (стр. 30), „доминантно експресирани“ (стр. 32), и др. Не смятам, че е удачно при формулиране на експериментални задачи да се използва термина „доказване“ (стр. 60-61), защото това внушава предрешеност.
3. Срещат се изречения със странен словоред (стр. 66). Неоправдана промяна на глаголното време (стр. 32)
4. На места се откриват трудни за разбиране изрази – „субнуклеарното таргетиране към ко-регулаторни фактори, които медиат трансдукция на сигналинга“ (стр. 29), „клетъчното фундаментално развитие“ (стр. 36); „експресията им е значително различна“ (стр. 38).
5. Не са дефинирани някои често използвани, вероятно важни понятия: Gleason индекс; ядрен ензим Drosha и др.

Технически забележки:

1. Номерацията на страниците обичайно започва от увода, а не от страницата с посвещения;
2. Приложени са фигури (напр. схема 1 и схема 2), които са фактологично свързани с текста, но не са цитирани в него.

Получените резултати и тяхното обсъждане са добили публичност. Приложен е списък с 65 цитирания – справка на 4 случайно избрани показва, че те са реално съществуващи.

Материалите по труда не повтарят статиите свързани с предишната дисертация. Всички публикации са в съавторство, но нямам причина да смятам, че са „включени“ без основание в сега разглеждания ръкопис.

Заклучение:

По отношение на обема и преди всичко като качество на експерименталната работа, нейното теоретично планиране и логично обяснение на постигнатото, **труда „добавя нов порядък на сложност“ и напълно отговаря на изискванията за докторска дисертация.** Получените научни резултати са добили публичност. Убедено препоръчвам на доц. Красимира Олегова Тодорова – Хайрабемян да се присъди научната степен „доктор на науките“.

понеделник, 11 август 2015 г.

Подпис:

