



До Директора
на ИБИР „Акад. Кирил Братанов“
БАН - София

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Виктория Сарафян – Озанян, дм, дмн
Специалист по медицинска биология и по клинична имунология
Научна специалност „Имунология“
Ръководител на катедра „Медицинска биология“ при
Медицински университет – Пловдив

Относно проект за дисертационен труд на тема

„Роля на инфламазомната вродена имунна сигнализация за нарушаване на кръвно-тестисната бариера, като адаптивен механизъм, водещ до развитие на инфертилитет“

на доц. д-р Сорен Бохос Хайрабемян, дб

за присъждане на научна степен “Доктор на науките” по научна специалност
“Имунология”

Представяне и професионално развитие на кандидата:

Сорен Хайрабемян завършва през 1996 г. Медицински университет – Плевен като магистър-лекар. След дипломирането си постъпва като асистент по физиология в МУ-Плевен, като едновременно с това е и гост-асистент по информатика към Медицинския колеж в Плевен и сътрудник към Международен отдел на МУ-Плевен.

От 2001 г. е редовен докторант в ИБИР-БАН, където защитава докторска дисертация по имунология върху ангиогенни фактори и туморни маркери при ендометриоза (2006 г.). През 2007 г. защитава магистърска степен по информатика във Великотърновски университет "Св. св. Кирил и Методий" с дипломна работа за използването на тримерно цветно пространство за селекция на пиксели в имунохистохимията. Личните ми впечатления от програмния продукт на тази дипломна теза са отлични и той е успешно използван в научната работа на няколко колектива. Едногодишният престой на д-р Хайрабемян в Harvard Cutaneous Biology Research Center към Massachusetts General Hospital, Boston, USA е свързан с активна изследователска работа в областта на туморната биология. От 2011 до 2013 г. е изследовател по проект в ИБИР, а от 2013 г. е хабилитиран като доцент по имунология и изпълнява задълженията на научен секретар на ИБИР.

Доц. Хайрабемян, макар и млад на години, е учен със сериозна и разностранна подготовка и професионални интереси. Той е отлично методично подготвен, аналитичен и креативен, което личи и в представения за рецензиране дисертационен труд.

1. Общо описание

Рецензията е изготвена в изпълнение на заповед №6/11.01.2016 на директора на ИБИР „Акад. К. Братанов“. Кандидатът доц. Сорен Хайрабемян е представил пълен комплект документи и материали, съобразени с изискванията по процедурата в ИБИР.

Рецензията е написана въз основа на представен на електронен и хартиен носител дисертационен труд. Той представлява оригинално като замисъл и изпълнение фундаментално проучване с интересни теоретични и приложни приноси. Разгърнат е на 245 стр., съдържа 112 фигури и книгопис от 475 литературни източника.

2. Актуалност на тематиката и познаване на проблема

Прочитът на дисертацията оставя впечатлението от дълбоко осмислена предварително научна идея, която е изследвана целенасочено, с широта и аналитичност, без да е било ясно още от самото начало до какви евентуални резултати може да доведе. Точно така, както се работи, когато ученият е отдаден на научното търсене, без то да е непременно крайна цел, а път, който да се извърви от любознателност и като предизвикателство.

Поздравявам доц. Хайрабедян за изследователската смелост да се изправи пред такава цел (достойна за истинска „голяма“ докторска дисертация) и да извърви самостоятелно пътя за осъществяването ѝ, при това с нужната предпазливост и самокритичност при анализа на резултатите.

Литературният обзор представлява минимонография върху особеностите на Сертолиевите клетки, инфламазомите, клетъчния отговор и някои молекули и механизми на вродения имунитет. Чете се с лекота, защото представя съвсем нови концепции, които са умело обсъдени в паралел с утвърдените от десетилетия виждания относно ролята на проучваните клетки и рецепторите на вродения имунитет в контекста на имунологичния стерилитет. Обзорът показва високата информираност на автора, илюстрира отлично знанието му като медик и опита му като учен при критичния анализ на наличните данни по проблема. Безспорна е актуалността на тематиката, свързана с мъжкия инфертилитет в национален и световен мащаб, а високо технологичният методичен подход издига работата на сериозно научно ниво. Авторът е отчетел препоръката за обобщаване на литературните данни в края на обзора, като по този начин убедително извежда нерешените проблеми и научните предизвикателства.

Съвсем логично следва и поставената амбициозна цел да се изследва засягането на сигналните пътища на вродения имунен отговор, инфламазомите и автофагоцитозата, като предпоставка за нарушаване на имунната толерантност на

кръвно-тестисната бариера и развитие на автоимунно-медиран инфертилитет при мъжа. Задачите, прозтичащи от целта, са форумирани много ясно, едновременно обобщено и детайлно.

3. Методика на изследването

Оценявам изключително позитивно оригиналната методология и получаването на клетъчни култури от първични Сертолиеве и кумулусни клетки, както и приложените техники за генно заглушаване, обратно-транскриптазна полимеразно-верижна реакция и електроспрей йонизиращата мас спектроскопия. Наред с вече утвърдените методи за електрофоретично разделяне на белтъчни лизати, двуизмерна електрофореза, ELISA, имунофлуоресценция и флоуцитометрия, д-р Хайрабедян умело използва и сканираща лазерна конфокална микроскопия с 3D-сегментиране и компартаментализационен анализ на изображенията и принципен компонентен анализ на получените обекти. Биоинформационният анализ на транскриптомни данни, получени от дълбоко секвениране от ново поколение, е също нелека задача, с която кандидатът се е справил отлично. Методично постижение е и получената стабилна репортерна клетъчна линия от Сертолиеве клетки, трансфектирани с NFκB репортерен плазмид pNiftySEAP2.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Резултатите са разгърнати в изпълнение на поставените 5 задачи в обем от 133 страници. Представени са с изключителна прецизност и детайлно обяснение на всеки експеримент, което е достойнство на автора, но в същото време натоварва текста. Съгласно препоръките от предваритерната рецензия, дискусията е обогатена и разширена в обем от 32 страници. В този вариант тя звучи по-детайлно и убедително и предлага критичен анализ на получените данни.

Отлично впечатление прави аналитичният подход при представянето на собствените резултати – логично, последователно, с търсене на взаимовръзките в

сложните молекулно-клетъчни комуникации в изследваните клетки, рецептори, транскрипционни фактори и др. молекули. В този комплексен подход, базиран и на сериозен биоинформатичен анализ, не се загубва връзката с приложния характер на дисертацията – инфертилитета като здравен и демографски проблем.

Най-значимото постижение на автора е формулираната хипотеза за ролята на вродения имунен сигналинг в инфертилитета като адаптивен механизъм за предпазване на генома. На базата на доказаната експресия на рецептори на вродения имунен отговор и на функционалната активност на инфламазомата на платформения протеин NALP3, доц. Хайрабедян допуска, че при определени патогенни условия са възможни три независими събития, всяко от които би могло да е достатъчно условие за нарушаване на имунния толеранс на кръвно-тестисната бариера към собствени антигени.

Много оригинална и провокативна е и тезата от популационна гледна точка за “имунологичното кастриране“ на дадения индивид при активиране на инфламазомния път, с цел превенция на оплождане с генетично променени сперматозоиди и нарушаване на геномния фонд на популацията на вида.

Приемам без резерви изводите от дисертационния труд, които отразяват същността на проучването. Те са сбити, информативни и коректно изведени от собствените данни. По същия начин стегнато, без излишно престараване и подчертаване на собствените постижения, са постулирани и приносите. От тях като най-съществен освен хипотезата, считам въвеждането на уникален метод за анализ, комбиниращ конфокална микроскопска триизмерна реконструкция с много висока резолюция на колокализиращи рецепторни и автофагозомни молекулни комплекси, с принципен компонентен анализ на всичките им морфологични параметри. Приемам, че това също е лично дело на дисертанта, защото познавам от години неговия професионален интерес и възможности в сферата на анализ на изображения.

Авторефератът е изготвен по стандартния общоприет начин, но е препоръчително използването на по-четим и ясен шрифт, което би улеснило четенето и възприемането на труда.

5. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Научните трудове, свързани с дисертационния труд, са 12 на брой с общ импакт фактор 19.4 (при препоръчителни изисквания на ИБИР-БАН за импакт фактор над 10). Общият брой цитирания е над 160 (при препоръчителни изисквания на ИБИР-БАН от 100), което е индикация за високото ниво на публикациите. На конгреси и симпозиуми са докладвани 9 научни съобщения, от които 7 в международни и 2 в национални научни форуми.

Личните ми впечатления от д-р Сорен Хайрабедян са от проекти и статии, които съм рецензирала на други етапи от професионалното му развитие. Познавам го от първите му стъпки като изследовател в областта на имунологията. Правило ми е положително впечатление не само методичната му подготовка, но и ентузиазмът, с който се впуска в осъществяването на всяка нова идея. Той израства като задълбочен изследовател, с креативност и нестандартно мислене, което е гаранция за възходящо кариерно развитие и като научен и административен ръководител. Надявам се, че ще съумее да създаде екип от сътрудници и последователи, които със същата отдаденост и прецизност да продължат разработките в областта на репродуктивната имунология. В лицето на д-р Хайрабедян през годините винаги съм откривала коректен и компетентен колега и сътрудник, който винаги е откликвал с методична помощ или идеи в полза на съвместната работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема „Роля на инфламазомната вродена имунна сигнализация за нарушаване на кръвно-тестисната бариера, като адаптивен механизъм, водещ до развитие на инфертилитет“ включва собствени разработки и теоретични обобщения с оригинален научен принос – изясняват се фундаментални механизми, предлагат се хипотези и се трасират нови терапевтични възможности.

Той отговаря на изискванията на ЗРАСРБ в Република България и специфичните изисквания на ИБИР.

Въз основа на гореизложеното, убедено *давам своята положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензирания по-горе дисертационен труд. Препоръчвам на уважаваното Научно жури да присъди научната степен “Доктор на науките” по научна специалност “Имунология”, професионално направление „Биологични науки“, на доц. д-р Сорен Бохос Хайрабедян, дб.

23.03.2016 г.
Гр. Пловдив

проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн

