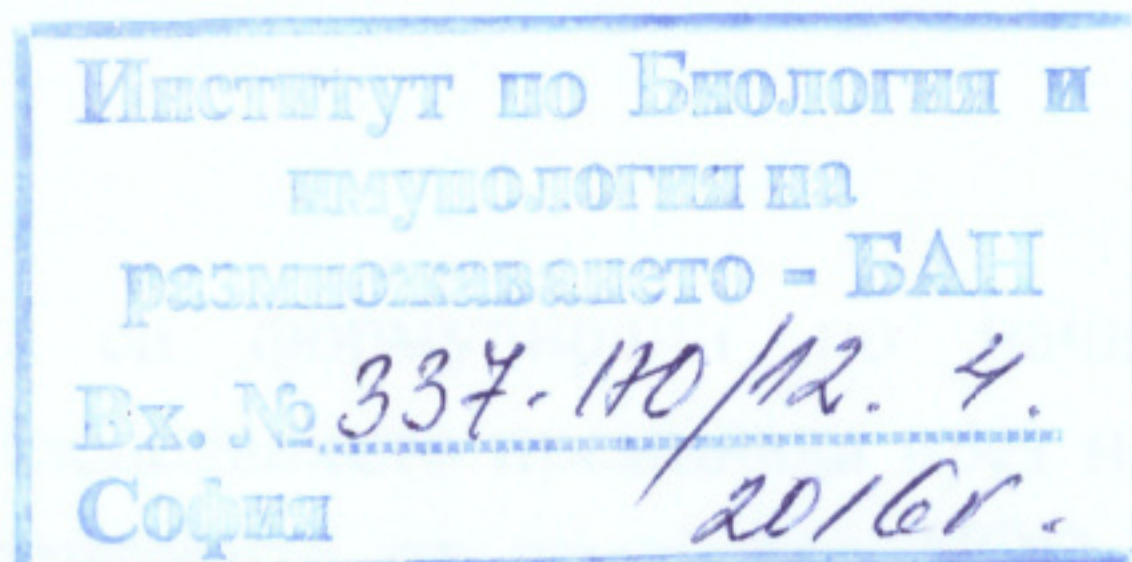


До Директора
на Института по Биология и
Имунология на Размножаването
„Акад. Кирил Братанов“
БАН - София



Становище

Относно дисертационен труд на тема „Роля на инфламазомната вродена имунна сигнализация за нарушаване на кръвно-тестисната бариера, като адаптивен механизъм, водещ до развитие на инфертилитет“, с автор доц. Сорен Бохос Хайрабедян, дб, от ИБИР „Акад. Кирил Братанов“ – БАН, за защита и присъждане на научната степен „Доктор на науките“, научна специалност „Имунология“, ш. 01.06.23

от Доц. д-р Румен Русев, д.м., Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“, на Факултета по Медицина към Медицински Университет – Плевен; Научен Директор на Fertility and Cryogenics, Chicago, IL, САЩ и Управител на Репро Инова Имунологична Лаборатория към СБАЛГАР „Д-р Малинов“, София.

Представеният за рецензиране дисертационен труд е актуално, задълбочено и с безспорен приносен характер изследване с научно-приложна стойност в областта на репродуктивната имунобиология. Тематиката на труда разглежда молекулните механизми за нарушаване на кръвно-тестикуларната бариера и загубата на имуно-толерантността, в следствие на активиране на вродената имунна сигнализация и способстващи за възникване на инфертилни състояния при мъжете. Проследена е директната роля на рецепторите на вродената имунна сигнализация от семейството NOD и възможността за функционално активиране на инфламазома с отделяне на инфламаторни цитокини и активиране на програмирана клетъчна смърт в основните клетки, поддържащи кръвно-тестикуларната бариера и сперматогенната стволова ниша. Актуалността на проблема е свързана с прогнозираното най-тежко засягане от демографската криза на българското население до 2050 г. според данни на ООН и нуждата от фертилна популация. При 25 % от инфертилните двойки инфертилитета е от т.нар. „идиопатичен“ характер и при мъжете той се свързва с отклонения в сперматогенезата и Сертолиевите клетки в тестиса.

В представеният дисертационен труд, автора си поставя за цел да изследва възможността за нарушаване на парадигмата за имунотолерантността на кръвно-тестикуларната бариера при засягане на сигналните пътища на вродения имуноен отговор, инфламазомите и автофагоцитозата, като предпоставка за развитие на автоимунно-базиран инфертилитет.

Дисертационният труд е написан на 283 страници, структуриран като: Увод; Литературен обзор; Цел; Научно-изследователски задачи; Материал и методи; Резултати; Дискусия; Изводи; Приноси; Библиография. Илюстриран е с 116 фигури и 4 таблици. В библиографския списък са цитирани 475 литературни източника.

Петте задачи на проучването са формулирани по начин, позволяващ постъпателното вникване в проблема. Изследването преминава през няколко етапа: 1. функционално характеризирани на рецепторите от семейство NOD, инфламазомата NALP3 и активирането на Caspase-1 и експресията и секрецията на инфламаторни цитокини; 2. протеомна характеристика на сигналните промени; 3. транскриптомна характеристика на вродения имунен инфламазомен репертоар; 4. изясняване ролята на NOD сигнализацията за експресията на молекули от плътните контакти на кръвно-тестикуларната бариера, екстрацелуларния матрикс и неканонични молекули представящи антигени; и 5. изграждане на хипотеза, показваща възможен патогенетичен механизъм промотиращ отключване на автоимунен отговор.

Експерименталният материал е подходящ за целите на изследването и е достатъчен по обем за достоверен статистически анализ. Използвани са първични клетъчни култури и стабилни линии, включително репортерна клетъчна линия; набор от лиганди на рецепторите на вродена имунна сигнализация от семейството NOD.

Използваните методи са комплексни и адекватни на поставената цел. Те включват голям набор (20 методични подхода) от високо информативни и взаимно допълващи се съвременни методи (молекулно-биологични, клетъчно-биологични, молекулно-имунологични, биохимични, имунохимични, имунохистохимични и статистически), осигуряващи достоверност на получените резултати, включително генно заглушаване, репортерна линия, оценка на генна експресия с обратно-транскриптазна полимеразно-верижна реакция, флоуцитометрия, Orbitrap нанопротеомика с висока резолюция, транскриптомна биоинформатика и структурно молекулно моделиране. Един от основните приноси в методичен план е прилагането на три-дименсионален образен анализ на ко-локализиращи молекули на рецепторите NOD1 и TLR4 с молекулни маркери на автофагоцитозно активиране – LC3, получени с конфокална микроскопия с много висока резолюция и принципен анализ на компоненти на детектираните молекулни обекти.

Резултатите са описани подробно и задълбочено в 5 раздела, като са дискутирани подробно и критично. Получените резултати имат фундаментален характер с приложно значение за медицинската практика. Те показват за първи път функционалната възможност за отключване на клетъчна увреда и инициране на про-инфламаторна имунна сигнализация от основните клетки изграждащи и поддържащи сперматогенната стволова ниша. Този механистичен клетъчен модел може да обясни клинично установени феномени, като откривания в спермата на инфертилни мъже цитокин IL18, както и асоциацията на дефекти в гени като CASP1 и мъжки инфертилитет. Принос представлява установяването на функционално активна инфламазома в неимунните епителни клетки на Сертоли, и показването на съществуването на комплексна инфламазомна мрежа в тях.

Формулираните шест извода и седем приноси с оригинален характер отразяват правилно получените резултати и имат научно-приложна стойност.

Списъкът на научните трудове на доц. д-р Сорен Хайрабедян, включва 51 заглавия (52 до 10.04.2016), в това число 1 автореферат на кандидатска дисертация, 1 заявен патент, съавторство в 2 монографични издания и 48 научни публикации в

реферирани издания, в 15 от които той е първи автор (IF = 62.36; цитирания 160; h-index = 7). Участията в научни форуми са 38, като в 15 от тях доц. д-р Хайрабемян е първи автор (IF = 51.491).

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 на кандидата са над 160, при препоръчителни изисквания на ИБИР-БАН от 100. На конгреси и симпозиуми са докладвани общо 9 научни съобщения, свързани с дисертационния труд, от които 7 в международни и 2 в национални научни форуми.

Въз основа на гореизложеното, убедително препоръчвам на уважаемото Научно жури към ИБИР-БАН да присъди научната степен “Доктор на науките” по научна специалност “Имунология”, професионално направление Биологически науки, на доц. д-р Сорен Хайрабемян, дб.

10.04. 2016 г., София

Рецензент:

(доц. д-р Румен Г. Русев, дм)