

СТАНОВИЩЕ

От доцент д-р Велислава Терзиева, дм

Назначена със заповед №58 от 04.02.2016 г. за член на Научно Жури

Относно: дисертационен труд за присъждане на научна степен "Доктор на науките" на доцент Сорен Бохос Хайрабедян, 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: Роля на инфламазомната вродена имунна сигнализация за нарушаване на кръвно-тестисната бариера, като адаптивен механизъм, водещ до развитие на инфертилитет.

Представеният ми за становище дисертационен труд е съсредоточен върху автоимунизацията срещу антигените на собствената репродуктивна система като причина за развитие на инфертилитет при мъжете. Проблемът е с много важно медицинско и социално значение поради съвсем не малкия процент (около 25%) на инфертилитет при мъжете. Тъй като тестисите дълго време са приемани за имунологично привилигирано място, значителната част от информацията е фокусирана върху анти-спермалните антители като водеща имунологична причина.

Признаването на възможността елементите на имунната система да повлияват всеки един етап от репродуктивния процес позволява различен поглед върху имунологията на размножаването във фундаментално и приложно направление. В този смисъл, целта на дисертационния труд е научно и медицински обоснована. За нейното изпълнение доцент Хайрабедян е избрал подход, чрез който се постига цялостен анализ на взаимоотношенията: сигнални пътища на естествения имунитет, инфламазоми и автофагоцитоза.

Изследването е фокусирано върху NOD рецепторите и инфламазомния протеин NALP3, които съвместно с TLRs имат ключово значение за развитието на имунен отговор спрямо PAMPs (какви са бактериалните липополизахариди и ендотоксини) в клетките на Сертоли. Намерен е не само кръстосан сигналинг между рецепторите, но и възрастово-зависима генна регулация на техните транскрипти. Посредством създадена от автора клетъчна линия е установено, че реактивността на клетките след стимулация през NLRs се осъществява през NF- κ B. Особен интерес представлява фактът, че клетките на Сертоли са в състояние да продуцират проинфламаторни цитокини в резултат на NLRs-на стимулация, което ги доближава до характеристиките на клетките на придобития имунитет.

Сравнението между функционалните последствия от NOD1 и TLR4 стимулациите показват различен изход - автофагоцитоза и формиране на

инфламазомен комплекс. Този извод има определен фундаментален принос, тъй като показва, че различните PAMPs водят до различни последствия в клетките на Сертоли, но със сходен резултат – възможност за нарушаване на кръвно-тестисната бариера и създаване условия за развитие на автоимунизация.

В подкрепа, авторът изследва как стимулацията със специфични лиганди се отразява на пространствено-времето разпределение на NOD1 рецепторите и на инфламазомния платформен протеин NALP3 по отношение на маркерите за начални и зрели автофагозоми. За целта е създаден протокол за колокализация от ново поколение, с използване на три-дименсионални сегментирани обекти. Характеризирани са два типа на взаимодействие в зависимост от стимулирания рецептор, които са представени в статия, публикувана в Scientific Reports. Този факт е важен, предвид множеството и различни естествени лиганди на двата рецептора (бактериални ЛПЗ, вирусни протеини, HSP и др и бактериалните компоненти MDP и iE-DAP за TLR4 и NOD1, респективно) и клиничните изяви на тяхната активация. В допълнение, авторът установява, че тези особености на Сертолиевите клетки се съпровождат със способност за синтеза на проинфламаторни цитокини в патологично променени условия. Следователно, в дисертационния труд Сертолиевите клетки са представени като ключов елемент в имунната защита на стволната ниша. Установеното до момента становище за тези клетки като фактор на имунната толерантност, се допълва от една по-различна гледна точка.

Изследванията на автора върху инфламазомната сигнализация показват стабилизиране на молекулите, участващи в междуклетъчните контакти. Това обуславя биологичното значение на намерените промени като протективен механизъм за ограничаване достъпа на инфекциозни агенти през кръвно-тестисната бариера.

Възможността за транслиране на получените при Сертолиевите клетки резултати към кумулусните клетки при жени е аргументирана и успешно защитена в публикации с номера 7-12 от списъка с който се кандидатства. Това позволява разработване на нови диагностични методи и терапевтични подходи при жени с първичен инфертилитет.

Въз основа на собствените резултати и на данните от литературата, доцент Хайрабедян доказва връзката между елементите на естествения и придобития имунитет на ниво Сертолиевите клетки. Освен това, той аргументира нова хипотеза: за ролята на вродения имуноен сигналинг в инфертилитета като адаптивен механизъм за предпазване на генома. Авторът мотивира биологичното значение на такъв механизъм като превенция на оплождането с генетично променени сперматозоиди и последващото нарушаване на геномния фонд на популацията на дадения вид.

Фокусът на настоящата работа е нарушения в механизмите на естествения имунитет като потенциална причина за развитието на инфертилитет при мъжете. Прегледът на литературата показва, че изучаването на факторите и механизмите на естествения имунитет са слабо проучени. В този смисъл, дисертационният труд на доцент Хайрабемян има силно изразен фундаментален принос. Нещо повече, използваните методи позволяват задълбочен анализ, а обобщението на резултатите дава основание на автора да изкаже собствена хипотеза за ролята на вродения имунен сигналинг като адаптивен механизъм за предпазване на генома. Това прави проучването цялостно и научно аргументирано.

Дисертационният труд е самостоятелна разработка на автора. Това е видно от приложените публикации, в половината от които д-р Хайрабемян е първи автор. Концепцията на автора е представена в четири от представените публикации, включително две обзорни статии. Изработването е осъществено чрез участието на автора в два научни проекта, финансирани от различни източници. Отделни етапи от проучванията са представени на различни научни форуми като доклади и постери.

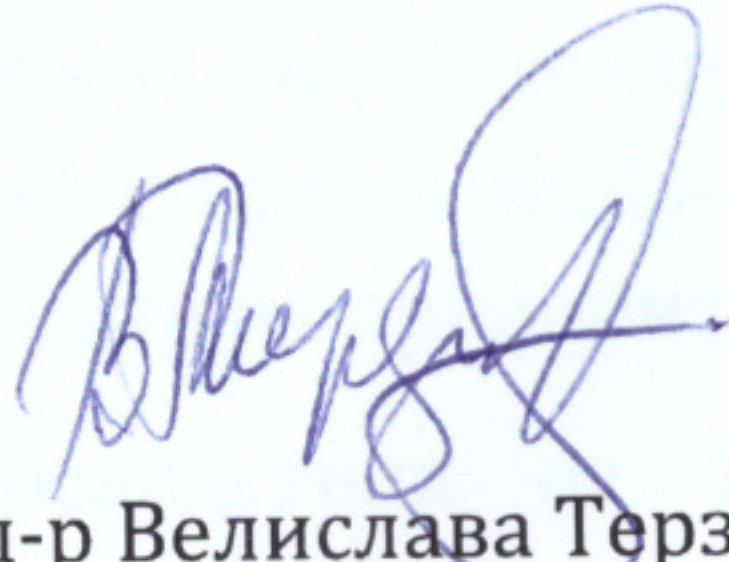
В методично отношение, дисертацията отговаря на най-високите съвременни изисквания. Д-р Хайрабемян създава нов метод за анализ и оптимизира някои утвърдени експериментални методи. От приложения списък с литературни източници са видни задълбочени познания по представения проблем. Впечатление правят конструкцията на експерименталния и аналитичните подходи. 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.

В заключение, предложената ми за становище работа представлява цялостен анализ на инфламазомната вродена имунна сигнализация. Избраният подход ясно показва и връзката между елементите на естествения и придобития имунитет за развитието на имунологично медиран инфертилитет. Получените резултати имат принос за развитие на нов подход в посоченото научно направление. Той може да намери приложения в клиничната медицина при унаследени аутоимунни синдроми, неврологични и сърдечно-съдови заболявания.

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

08.04.2016 г.

София


Доцент, д-р Велислава Терзиева, дм