



## РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за академичната длъжност „професор” по научната специалност Имунология, заявен от лабораторията по Репродуктивни ОМИКС технологии към Института по биология и имунология на развитието при БАН и обявен в ДВ бр. 101/20.12.2016 год.

**Рецензент:** чл. кор. проф. дбн Румен Панков, Биологически факултет на СУ ”Св. Климент Охридски”

Единствен участник в обявения конкурс е доц. д-р Сорен Б. Хайрабедян, дбн, от лабораторията по Репродуктивни ОМИКС технологии към ИБИР, БАН. Представените от кандидата материали на хартиен и електронен носители са окомплектовани в съответствие с Правилника за изискванията, условията и правилата за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. К. Братанов” при БАН

### Кратки биографични данни за кандидата

Доцент д-р Сорен Хайрабедян е роден през 1972 година. Завършва с отличие медицина в Медицински университет в Плевен през 1996 год, а през 2006 година придобива образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност „Имунология”, като редовен докторант към секция „Молекулярна имунология” при Института по биология и имунология на размножаването „Акад. К. Братанов”. Ръководител на успешно защитения му труд на тема „Ангиогенни фактори и туморни маркери при ендометриоза” е проф. д-р Иван Кехайов. През 2007 г. получава още една магистърска степен по информатика във Великотърновския университет „Св св. Кирил и Методий”.

Доц. Хайрабедян работи като асистент по физиология и гост-асистент по информатика към МУ - Плевен (1998-2001), асисент и главен асистент в секция Имунология при ИБИР-БАН (2004-2007) и като старши изследовател по проект ReProForce 7РП на ЕС към същия институт (2010-2013). Работил е още като продуктов мениджър, Intercomponentware AG и като координатор за България на проект „Внедряване на интегрирана болнична информационна система”, Консорциум „ИБИС“. Хабилитира се по специалността „Имунология” през 2013 година, а през 2016 година успешно защитава докторски труд на тема „Роля на инфламазомната вродена имунна сигнализация за нарушаване на кръвно-тестисната бариера, като адаптивен механизъм, водещ до развитие на инфертилитет” и получава научната степен „Доктор на науките” по специалността Имунология.

Доц. Хайрабедян е член на European Society of Reproduction Immunology (ESRI), International Society of Reproductive Immunology (ISIR), а през 2015 година е избран за Президент на Международния координационен комитет по имунология на репродукцията (International Coordination Committee for Immunology of Reproduction, ICCIR).

През периода 2007-2008 година, доцент Хайрабедян е специализирал в областта на туморната биология в Harvard Cutaneous Biology Research Center at Massachusetts General Hospital, Boston, USA, а през 2012 година е бил гост-изследовател в Essex University, School of Biological Sciences, Colchester, UK.

### **Представена научна продукция и анализ на наукометричните данни**

Цялостната научна продукция на доц Хайрабедян включва 51 научни публикации от които 29 с импакт фактор (общ ИФ - 63.8) и общ брой цитирания 176 (h индекс = 8). Към нея трябва да се причислят и два автореферата, две глави от книги, два патента и 41 участия в научни конференции и симпозиуми.

В настоящия конкурс доц. Хайрабедян участва с 16 публикации в реферирани и рецензирани списания, от които 12 - в издания с импакт фактор, един издаден международен патент, една заявка за български патент и 12 съобщения на научни форуми. Сред списанията, в които са публикувани статиите на кандидата се открояват такива престижни журналы като *Frontiers in Immunology* (ИФ 5.695), *Thrombosis and Hemostasis* (ИФ 5.255), *Molecular Carcinogenesis* (ИФ 4.8), *PLoS ONE* (ИФ 3.534), *Hormones and Cancer* (ИФ 3.167), *Immunobiology* (ИФ 3.044). Общият импакт фактор от тези списания е 31, като трябва да се отбележи, че 7 от 12те статии (съставляващи 58.3%) са в списания с ИФ>3, а две от тях са в първите 10% от ранга на списанията в съответната научна област. Високата стойност на ИФ от статиите по настоящия конкурс, съставляваща почти 50% от общия му ИФ (48.6%) показва и ясно изразена тенденция в повишаване на качеството на научните разработки на кандидата след хабилитирането му.

Високото качество на научната му работа е съчетано и с висока интензивност. Хронологичният анализ показва, че за четири годишния период от хабилитирането си, доц. Хайрабедян е публикувал средно по четири статии на година, което без съмнение го очертава и като много продуктивен изследовател. В 10 от публикациите (62.5%), той е водещ (първи или последен) автор, което е ясно доказателство за активното му участие в представените научни разработки.

Много доброто качество на научните публикации е предпоставка и за широкия международен отзвук на резултатите от научната му работа. Доц. Хайрабедян е представил списък на 176 цитирания, без явни и скрити автоцитати. От тях 103 (58.5% от всички) са получени за четирите години след хабилитирането му. Като се има предвид и естественото забавяне в цитируемостта и много силните последни статии на кандидата, може определено да се очаква и още по-голям международен отзвук. Като пример мога да отбележа статията му в *Molecular Carcinogenesis*, публикувана миналата година, която вече има 7 цитата.

Доц Хайрабедян е представил данни за участие в 18 проекта. Дванадесет от тях са изпълнени или продължават да се изпълняват след хабилитирането му. Те включват участие в два проекта по ОП „Развитие на човешките ресурси“, 2 COST акции, един проект по 7РП и три проекта с национално финансиране. Прави добро впечатление и ръководството му на четири проекта, финансирани от американската компания BioIncept.

Представените наукометрични данни доказват високото качество на научната дейност на доц. Хайрабедян и много добрия отзвук, който тя е намерила в международната научна общност. Искам да отбележа, че посочените по-горе

наукометрични данни надхвърлят съществено критериите за присъждане на академичната длъжност „професор“ определени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника на Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. К. Братанов“ при БАН.

### **Анализ на научните приноси**

Научните изследвания, представени в неречензираните досега публикации, с които доц. Хайрабемян участва в настоящия конкурс могат да бъдат обобщени в три групи. Приемам представената справка и ще разгледам публикациите по конкурса така, както са систематизирани от кандидата, като в обобщен вид ще представя най-важните научни постижения от които следват и научните приноси.

Първата и най-голяма група изследвания е насочена към проучване ролята на микроРНК-204 в регулацията на набор от транскрипционни фактори, имащи отношение към развитието и метастазирането на простатния карцином. Интересът към този клас все още слабо проучени молекули произтича от факта, че тези малки, некодиращи РНКи могат да повлияват генната експресия чрез хибридиране с комплементарните им иРНК и по такъв начин да снижат тяхната експресия или да стимулират тяхната деградация. В процеса на туморната прогресия, геномната нестабилност и реаранжиране могат да променят микроРНКте, превръщайки ги от тумор супресори в стимулатори на раковите промени (oncomiRs). Чрез използване на моделна система от четири клетъчни линии (LNCaP, PC3, VCaP and NCI H660), произхождащи от рак на простатата и представителни за различни нива на геномна нестабилност (ERG фузия) за първи път е показана двойствената роля на микроРНК-204 в регулацията на транскрипционните фактори c-MYB-RUNX2-ETS1. Демонстриран е тумор супресорен ефект върху c-MYB и потенциращ ефект върху ETS1, като регулацията и на двата транскрипционни фактора RUNX2 и ETS1 от микроРНК-240 е зависим от ERG фузията.

Задълбочавайки изследванията си върху тази микроРНК доц. Хайрабемян представя нови данни за взаимовръзката микроРНК - андрогенен рецептор - онкофузионен феномен. Чрез прилагане на нов метод за детекция на фузионния протеинов продукт TMPRSS2:ERG (основан на proximity ligation assay) е показано, че микроРНК-204 стимулира експресията на андрогенния рецептор и потиска TMPRSS2:ERG чрез директно регулиране на промоторното им метилиране, както и на набор от техните ко-регулаторни молекули. Използвайки и протеомни изследвания, авторите демонстрират, че микроРНК-204 има двойствена роля в андроген-рецепторното раково-свързано репрограмане. Освен значение като ново знание, получените данни създават възможност за идентифициране на нови мишени за предотвратяване преминаването към раково резистентен фенотип. Трябва да се отбележи, че споменатия нов метод е послужил и за основа на патентна заявка „Метод и кит за откриване на онкофузионен протеин“, включващ комбинация от имунологичен с молекулярно-биологичен метод, позволяваща разпознаването на най-често срещания и с най-високо клинично значение функционално годен онкофузионен протеин при карцином на простатата - TMPRSS2-ERG.

В поредица от изследвания е показано и участието на микроРНК-204 в инфламаторната и генотоксичната сигнализация. Демонстрирана е модулиращата й

роля в регулацията на NF- $\kappa$ B, автофагията и експресията на един от основните белтъци на плътните контакти - оклудин.

С приносен характер са и изследванията от втората група, включващи проучване на ембрио-секретирания имуно-модулиращ пептид, известен под търговското название Преимплантационен фактор (PIF). Проведените експерименти за пръв път изясняват някои аспекти от механизма на протективното действие на PIF, демонстрирайки способността му да взаимодейства с протеин дисулфид изомеразата (PDI) и шапероните (Hsp70 и Hsp90), които са известни с антиоксидантната си активност и способността си да подпомагат придобиването на коректна третична конформация от белтъци с нарушена конформация. С изследванията си доц. Хайрабедян и сътр. разширяват и представата за PIF като имуномодулятор. Въпреки, че тази функция на преимплантационния фактор в периода на бременност е добре известна, изследванията на кандидата демонстрират, че и в моделни системи, различни от бременност, PIF директно регулира CD2-костимулаторната молекула на T клетъчния рецептор, който свързва и се активира от митогена фитохемаглутинин (PHA), като при това не засяга ранната Ca<sup>2+</sup> мобилизация. Получените резултати очертават възможността за бъдещи практически приложения на PIF в терапията на имунни заболявания.

В допълнителни изследвания, проведени върху CD14<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетки е установено, че PIF въздейства върху сходни молекули, предизвиквайки интегрирана имунна регулация. Чрез афинитетна хроматография и набор от молекулярнобиологични методи за идентификация, сред PIF-прицелните молекули са идентифицирани белтъци от семейството 14-3-3, виментин, калретинулин, калмодулин и др. Общо резултатите демонстрират директно, специфично и синергично въздействие на PIF върху наивните имунни клетки имащо отношение към защитата, имунното активиране и поддържане на клетъчната структура.

Не по-малко интересни и значими са и резултатите, описващи използването на PIF като потенциален терапевтичен агент срещу хронични инфламаторни заболявания. Чрез използване на експериментален ApoE дефицитен миши модел е демонстриран потискащ ефект на PIF в развитието на атеросклероза. При това, действието му не променя общия липидин профил, въпреки благоприятния ефект върху атеросклеротичните лезии. Установено е снижаване инфилтрацията на макрофагите, намаляване на про-инфламаторните адхезивни молекули, цитокините и хемокините в плаките и снижаване на циркулиращият IFN- $\gamma$ . Очертани са и възможните молекулни механизми в действието на PIF, които включват ефект върху функционирането на калиево-зависимия канал KCNAВ3 и инсулин-деградацията ензим. Перспективността в практическото приложение на PIF е в основата и на разработения и защитен с американски патент метод за експресия на PIF, маркиран с къси пептиди използвани за изолиране или с къс секреторен пептид, в трансфектирани HEK293 и Jurkat клетки.

Третата група изследвания е резултат от колаборацията между групата на доц. Хайрабедян и проф. Франческо Риа от Университета в Милано, изследваща Toll-like receptor 2 и промените във функциите му при специфичната замяна на метионин в позиция 82 с изолевцин. Мутацията е интересна с това, че промотира авто-специфичен възпалителен отговор с активиране на патогенни антиген-специфични FoxP3<sup>+</sup> T-регулаторни клетки, докато естествената Tlr2 82met форма

на рецептора намалява продукцията на тези Т-клетки и отделянето на патогенните цитокини IFN- $\gamma$  и IL-17, потенциращи автоимунните реакции. С помощта на *in silico* методи, доц. Хайрабемян изяснява, че мутацията променя центъра на свързване на естествените пептидогликанови лиганди, като намалява обема му и довежда до „втвърдяване“ на рецептора. Измененията довеждат до промяна на енергията на свързване между лиганд и рецептор, което довежда и до възпрепятстване на нормалната сигнализация. Установено е, че в допълнение, мутацията довежда до формиране на нови места за неспецифично свързване на нови малки молекули, като захари и кадхерини. Получените резултати допринасят за по-доброто разбиране на състоянията на автоимунитет и създават възможност за терапевтичното им повлияване.

### **Преподавателска и административна дейност**

Доц. Хайрабемян е ръководител на двама докторанти и консултант на един, който вече успешно е защитил дисертацията си. Ръководил е един дипломант и е ментор на 12 студента от Биологически факултет на СУ по ОП „Развитие на човешките ресурси“ и Европейски Социален Фонд. Провеждал е лекционни и практически курсове по проекти ReProForce и BG051PO001-3.3.06-0059. През 1998 год е провеждал практически занятия по Физиология на студенти по медицина на английски език в Медицински Университет – Плевен, а през 2000-2001 е бил гост-асистент по информатика в Медицинския колеж към същия университет.

След хабилитирането си Доц. Хайрабемян се включва активно и в административната дейност, заемайки едни от най-отговорните изборни длъжности в Института по биология и имунология на развитието. От 2015 година е Научен секретар на института, а през периода 2014-2015 год. е бил Председател на Общото събрание на ИБИР.

### **Заключение:**

Кандидатът за професор Сорен Хайрабемян е доктор на науките по имунология и доцент в ИБИР при БАН. Научната му продукция е в областта на обявения конкурс и е значителна както по обем, така и по качество. Тя го легитимира като изявен и продуктивен специалист в областта на имунологията, постигащ синергичен ефект съчетавайки изследванията в това научно направление с познанията си по биоинформатика и химическа информатика. Получените резултати са оригинални, публикувани са в поредица от престижни научни списания и са намерили много добър прием от международната и нашата научни общности. Същевременно доц. Хайрабемян участва активно в образователната и административната дейност на ИБИР. На основание на всичко това, убедено давам своета положителна оценка и препоръчвам на Научното жури да присъди на доц. дбн Сорен Бохос Хайрабемян академичната длъжност „професор“ по научната специалност Имунология.

София, 12/04/2017

Рецензент:   
чл. кор. проф. дбн Румен Панков