



СТАНОВИЩЕ

от проф. Нина Атанасова, дбн, ИЕМПАМ-БАН, назначена със Заповед № 341/04.11.2016 г. на Директора на ИБИР-БАН,

относно: дисертационен труд на Деспина Ваици Пупаки, задочен докторант към секция „Имунобиология на репродукцията” в ИБИР - БАН на тема „**Роля на ендопептидазите в патогенезата на туморите на млечната жлеза при кучето**“ за присъждане на образователната и научна степен "Доктор", професионално направление **4.3. Биологически науки**, научна специалност "Физиология на животните и човека", шифър 01.06.17.

Дисертационният труд на Деспина Пупаки е адресиран към проблем от съществено значение за здравето и репродукцията на домашните любимци, отличаващ се не само с висока актуалност, но и с приложен потенциал за ветеринарната медицина. Онкологичните заболявания и по-конкретно ракът на млечната жлеза и неговият висок риск за живота на кучетата, споделят общи механизми с тези при човека. По тази причина предоставените нови данни в дисертационния труд на Деспина Пупаки определено ще са полезни и за хуманната медицина.

Оригинално замислен, трудът е изключително прецизно и професионално изпълнен с прилагане на адекватен експериментален дизайн и съвременни, имунохистохимични, имунохимични, молекулярно-биологични и статистически методи. Дисертационната разработка съдържа обичайните раздели с балансирано съотношение между тях, като логично преобладава частта „Резултати“. Обзорът е целенасочено развит, отличава се с ясен и стегнат стил и представя необходимата информация за карциногенезата на млечната жлеза при кучето, клетъчните маркери за злокачествена трансформация и ролята на ендопептидазите. Авторката логично акцентира върху ролята на матриксните металлопротеинази, регулацията на тяхната експресия и активност, от където тя извежда слабо проучените ниши, свързани със спецификите при различните видове тумори на млечната жлеза. Това се вижда от внушителния брой на използваните литературни източници – 274 на брой. В края на литературния преглед бих препоръчала да се даде кратко заключение с неизяснените въпроси, от което логично да последва целта и задачите на дисертационния труд. Прави впечатление, че те са кратко, стегнато и ясно формулирани в 6 задачи.

С оглед на тяхното изпълнение, авторката предлага кучето като една алтернативна моделна система за проучванията свързани с прогресирането на туморите на млечната жлеза. Използван е материал с богата онкологична разновидност от 15 вида тумори – 10 злокачествени и 5 доброкачествени. Дисертантката прилага съвременни имунохистохимични, имунохимични, молекулярно биологични и статистически методи, съчетанието от които обещава получаването на прецизни оригинални резултати. В раздела „Материали и методи“ тя старателно и подробно е описала използваните техники, антитела, китове и реактиви, дори и буферните разтвори, което позволява възпроизводимост на методите от други изследователи. Посочени са каталожните номера и производителите, които са реномирани фирми, а това гарантира надеждност на получените резултати..

Раздел „Резултати“ включва голям обем собствени данни на авторката, представени систематично и прегледно, което допълнително улеснява читателя. Имунохистохимичното типизиране на видовете тумори е направено с прилагане на четири клетъчно-специфични маркера за епителни (в т.ч и базални), миоепителни, гладкомускулни клетки и фибробласти. То е отлично онагледено с 43 микроснимки, аранжирани в 13 множествени фигури и систематизирани в таблица, където данните са обобщени със степента на имунореактивност на четирите маркера при различните видове тумори. Въз основа на получените оригинални резултати Деспина Пупаки доказва диагностичната стойност на миоепителните клетки за разграничаване на инвазивните от неинвазивните тумори. В аналогичен прегледен стил са представени резултатите за локализацията на изследваните металопротеинази (ММР-2, 9- и 14) и инхибитора на ТИМР-2. Те са илюстрирани с 36 микроснимки, подредени в 9 множествени фигури. Приложеният снимков материал, в т.ч и на гелове от желатиновата зимография, се отличава с високо качество. За прегледност са използвани означения - стелки и звездички. Количествените оригинални данни за активните и неактивните форми на двете металопротеинази/желатинази (ММР-2, 9) установяват преобладаване на активната форма на ММР-2 при злокачествените трансформации, за разлика от нормата и доброкачествените тумори, където преобладават неактивните форми. За първи път е установено повишаване на генна експресия на металопротеиназите и инхибитора на ММР-2 при злокачествените тумори. Силно съм впечатлена от подробния и богат статистически анализ на количествените данни и неговото високо ниво, което гарантира висока надеждност на получените резултати.

Дискусията е стегната, като постоянно се съпоставят собствените данни с тези от литературата, при което ясно изкрystalизират оригиналните находки. Точно, кратко и ясно са формулирани **9** извода. Изведени са **6** оригинални и **2** потвърдителни приноса. Като най-съществено намирам морфологичния израз на разграничаване на инвазивните от неинвазивните тумори, посредством визуализиране на епитело-мензенхимната трансформация при прехода от супрабазални към интерстициални миоепителни клетки. Възможен молекулярен механизъм на този процес включва повишаване на генната експресия на трите металопротеинази (ММР-2, 9- и 14) и инхибитора на ММР-2, за които е установена корелация при туморите на млечната жлеза при кучето.

По темата на дисертацията са отпечатани **2** научни публикации (1 на английски и 1 на български език), Резултатите са представени на **4** научни форума, от които **1** е международен, проведен у нас.

Заключение: обемът и качеството на проведеното комплексно и подробно морфо-функционално и молекулярно-биологично изследване на млечната жлеза в норма и патология при кучето, определят дисертационния труд на Деспина Пупаки, като завършена и прецизно осъществена научна разработка с фундаментално и клинично значение. Впечатлена съм от високото научно ниво и професионализъм на изпълнение на дисертационния труд и от изискания научен стил при неговото написване и оформяне. Обемът и качеството на труда и успешното изпълнение на образователната и научна програма напълно покриват критериите на ЗРАС на РБ и съответните правилници за неговото приложение. С придобитите знания и умения Деспина Пупаки е изграден учен, способен за самостоятелна научно-изследователска работа. Във връзка с горе-изложеното, с висока убеденост давам положителна оценка на дисертационния труд на тема „Роля на ендопептидазите в патогенезата на туморите на млечната жлеза при кучето” и препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват „**ЗА**” присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**” на Деспина Пупаки.



05.12.2016 г.

проф. Нина Атанасова, дбн