

БЪЛГАРСКИ АКАДЕМИКЪТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. № 404
27.08 2019
СОФИЯ

СТАНОВИЩЕ

ВЪРХУ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР” ПО НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ 01.06.26 “МОРФОЛОГИЯ”

АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: ВЕСЕЛА СИМЕОНОВА ПЕТРОВА

**ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: „ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ МАРКЕРНАТА РОЛЯ НА
АМИНОПЕПТИДАЗА А ПРИ РАК НА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА ЧРЕЗ НОВИ СУБСТРАТИ И
ИНХИБИТОРИ”**

СТАНОВИЩЕ ОТ: ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ ЕЛЕНКОВ ЛАЗАРОВ, Д.М.Н.

Весела Симеонова Петрова е редовен докторант (зачислена със заповед № 29/29.01.2013 г.) към секция „Експериментална морфология“ на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ)-БАН, където е провела експерименталната работа по настоящата дисертация. След изпълнение съгласно Правилника на ЦО-БАН на обучителната програма, вкл. набирание на необходимия брой кредити по образователната и научната програма, и успешно положени изпити по научната специалност, английски език и компютърни умения тя е отчислена от НС на ИЕМПАМ (Заповед № РД-15 – 10/24.01.2018 г.) с право на защита пред научно жури.

Дисертационният труд на тема „Проучвания върху маркерната роля на Аминопептидаза А при рак на млечна жлеза чрез нови субстрати и инхибитори” е написан на 88 страници и е онагледен с 3 таблици и 36 фигури. При това, част от фигурите представляват табла с поредица от монтирани микрофотографии и снимки, така че действителният брой на представената фотодокументация е значително по-голям.

Темата на дисертационния труд е удачно подбрана, той е посветен на актуален проблем на етиологията и химиотерапията на злокачествени заболявания и, по-конкретно на ролята на протеолитичния ензим аминопептидаза А (АРА) като спомагателен биологичен маркер на рак на гърдата и участието му в карциномната клетъчна инвазия. Известно е, че освен на транскрипционно ниво, активността на мембранно-свързаните и матриксните металопроотеинази (матриксини) се контролира и на екстрацелуларно ниво от ендогенно-продуцирани и тъканни инхибитори, и нарушеният хомеостатичен баланс при тяхната свръхпродукция може да доведе до патологични промени в клетките и органите. В този смисъл, доброто познаването на механизмите на действие на тези ензими на клетъчно-тъканно ниво би могло да послужи за надежна основа за разработване на ефективна антиракова терапия.

С помощта на новосинтезирани субстрати на ензима АРА като α -(глутамилхидразидо)-N-хексил-1,8-нафталимид и α -глутамил-2-акридониламид, и неговия специфичен инхибитор α -глутамил хидроксамат, е изследвана по хистохимичен и биохимичен път, и флуорометрично е измерена *in vivo* и *in vitro* активността на ензима в карциномна тъкан. За моделиране на ензим-субстратните и ензим-инхибиторни комплекси, и определяне на техните параметри е използван хомогенатен материал и култивирани клетки от бъбреци на полово зряла мишка и от три човешки клетъчни линии. Изследванията *in vivo* са проведени върху експериментален миши модел на карцином на млечна жлеза на клетъчни суспензии от туморната клетъчна линия ЕАС. За ензимохистохистохимичните експерименти са използвани криостатни срези от туморните образувания на тези животни в областта на абдоминалните и торакалните млечни жлези. Определена е клетъчната жизненост и пролиферация на изследваните клетъчни линии и въздействието на инхибитора, на стандартния цитостатик оксиплатина и комбинираното им приложение върху пролиферативната активност на култивираните клетки от трите човешки линии. В клетъчните хомогенати от линията MCF-10A е определена ензимната активност на фибробласт активиращ протеин α и нивото на апоптоза чрез активността на каспаза-3.

В хода на проучването са получени конкретни данни за намаляване активността на АРА в туморните клетки при експериментален модел на тумор на Ерлих в сравнение със здрави контроли. Установено е, че ензимната активност намалява паралелно със склоността на тумора към агресивно нарастване и инвазивност при миши модели и човешки туморни клетъчни линии. Показано е, че намалената активност на АРА при този тип тумори е част от туморния фенотип на клетките. Доказано е, че потискането на този ензим не влияе върху апоптотичния потенциал на клетките, както и че каспаза-3 се активира при действието на про-апоптотични агенти върху клетки от линията MCF-10A. Предложен е метод за оценка на метастатичния потенциал на туморните клетки *in situ* чрез използване на стронциеви и бариеви йони като активатори на АРА. Резултатите от настоящето проучване имат практическо значение за определяне степента на агресивност на рака на гърдата, а драстичното намаляване на активността на АРА в туморните клетки може да служи като спомагателен биомаркер за лоша прогноза на неоплазията.

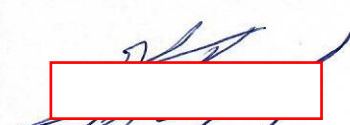
Анализирайки тези резултати, Петрова е извела 10 основни изводи, които отразяват точно и достоверно авторските находки, тяхната интерпретация и направените заключения. Първият от тях на практика представлява методичен принос на дисертационния труд, както правилно е посочено в приложената справка. Другите научни постижения на дисертантката, голяма част от които имат оригинален характер, са изложени в отделен раздел. Някои от тях (№2-4) могат да бъдат формулирани по-стегнато като констатации, без излишно и детайлно описание на тяхната същност и, по-конкретно на причинно-следствената връзка между тях.

Няма съмнение, че настоящият дисертационен труд е лично дело на Весела Петрова. Безспорно доказателство за тази констатация са представените от нея научни публикации по темата, всичките с нейно водещо участие. Авторските находки са отразени в пет научни статии – три от тях са публикувани в реферирано българско морфологично списание, а две публикации са в научнотематични сборници. Не са ми известни цитирания на тези трудове в научната периодика. Приложен е и списък с 10 съобщения, изнесени на различни научни форуми у нас, в 9 от които Петрова е водещ съавтор.

Авторефератът на дисертационния труд отразява адекватно и в достатъчен обем състоянието на изучавания проблем, поставената цел, използваните методи за нейното реализиране, получените собствени резултати, тяхното аналитично описание и интерпретиране на получените данни, и направените авторски изводи и приноси.

В **заключение** считам, че дисертационният труд на Весела Петрова е едно комплексно, трудоемко и пространно проучване върху изключително актуален проблем на онкологията, а именно изследване на туморни маркери, показателни за хода и прогнозата на болестта. То е добре замислено и прецизно методично обосновано изследване, което е проведено много акуратно и е отлично илюстрирано. Резултатите от изследването внасят оригинален теоретично-приложен принос за изясняване ролята на мембранно-свързаните металопептидази като прогностичен маркер на инвазивния потенциал на туморни клетки. Всичко това ми дава вътрешната увереност да дам положителна оценка на разработения от докторантката дисертационен труд и в качеството ми на член на Научното жури по процедурата да подкрепя с положителен вот присъждането на образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Морфология“ на Весела Симеонова Петрова.

Изготвил становището:


(проф. д-р Николай Лазаров, д.м.н.)

27.08.2019 год.
гр. София

* заличен подпис - лични данни – чл. 2, ал. 1 ЗЗЛД (Закон за защита на личните данни).