

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р. Доброслав Кюркчиев, д.м.н.,

Началник лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”,

Катедра по Клинична имунология,

МФ, МУ- София

на дисертационен труд на тема

„СПЕЦИФИЧНА ТЕРАПИЯ НА АВТОИМУНЕН ДИАБЕТ ПРИ МИШКИ И
ХУМАНИЗИРАНИ МОДЕЛИ”

с автор:

Илиян Константинов Манойлов

Представеният ми за рецензия труд на дисертанта Илиян Манойлов третира изключително сериозен медицински и социален проблем на съвременното общество-автоимунния диабет и неговото терапевтично повлияване. Автоимунният диабет е петото по честота автоимунно заболяване, засяга предимно млади хора в активна възраст, има хронично развитие, като последствията често се свързват с тежка инвалидизация, значително понижено качество на живот и намалена преживяемост.

Дисертантът, неговия научен ръководител и научния екип в структурата, където работи г-н Манойлов имат траен интерес и проучвания върху ролята на В лимфоцитите в имунопатогенезата на автоимуните заболявания, както и в начините за потискането на автореактивните В клетки чрез хиbridни молекули. От тази гледна точка настоящият научен труд се явява оригинален принос в структурата на една дългогодишна традиция. От гледна точка на идеята, че съвременната наука е продукт свързан едновременно с оригиналност и натрупване, считам, че подходът възприет от дисертантът и неговия научен ръководител е разумен и смислен.

Дисертационният труд е структуриран класически: литературен обзор, материали и методи, резултати и дискусия. Обзорът запознава читателя с кратко изложение за автоимунните заболявания и регулацията на кръвната захар преди да се конкретизира върху разглежданото заболяване. Автоимунният диабет е разгледан подробно по

отношение на епидемиологични, етиологични и диагностични аспекти. Обръща се внимание върху типовете животински модели, пресъздаващи заболяването, като се акцентира на предимствата на хуманизираните модели. Един теоретичен проблем, с който авторът трябва да се справи е избора на автореактивните В клетки като таргет на терапия. Описвайки коректно Т клетките като основен имунопатогенетичен фактор при автоимунния диабет, г-н Манойлов съумява да отграничи В клетките и автоантителата, което считам за съществен принос на литературния обзор. Автоантителата са разгледани извън контекста на В клетките, като са описани известните им директни патогентични действия. От своя страна В лимфоцитите са разгледани като нещо много повече от източник на автоантитела в контекста на способностите им за антигенно представяне и влияние върху Т лимфоцитите, което обяснява изборът им като цел на терапията. Считам, че тази концепция би било добре да бъде онагледена чрез фигура, която да илюстрира многопластовата роля на В клетките в имунопатогенезата на автоимунните заболявания. Някои забележки към литературния обзор:

- Не е описан механизма, по който Т цитотоксичните клетки унищожават β -клетките на панкреаса. Това е важно, поради факта, че този механизъм се свързва и с прекупване на имунологичния толеранс, което е в основата на заболяването.
- Като изключим загатването във фигура 2, не е разгледан описания феномен, че автоантителата могат да се срещат години преди клиничната и клинично-лабораторната изява на автоимунния диабет. Смятам, че на този аспект е редно да бъде набледнато, когато в центъра на идеята на дисертацията са В лимфоцитите.
- Съществено количество технически грешки, неточности, безлаголни и на моменти безсмислени изречения (страници: 15, 16, 21, 29, 31, 32, 41, 45, 51, 52). Например името на цитирания препарат на стр.52 е „Anakinra“, а не „Nakinra“ , „CD4+клетки“ не е равно на „T- хелпери“ (стр.45) и Т-регулаторните клетки са CD127-, а не CD127+ (52 стр.). Също така на фигура 2 вместо „антитела срещу β - клетки“ трикратно е написано „ β - клетки“.

Като цяло мнението ми е, че литературния обзор логично и последователно въвежда читателя в състоянието на проблема, което е основната му функция за дисертационен труд.

Целта на дисертацията е ясно, кратко и информативно формулирана, задачите са добре и последователно описани.

Глава „Материали и методи“ е описана като се акцентира поотделно върху хуманизираната моделна система и мишата моделна система, подход, който продължава и в глава „Резултати“. По отношение на глава „Материали и методи“, смяtam, че те са ясно, детайлно и подробно описани, като прави впечатление голямото методологично разнообразие използвано в дисертацията: Western blot, имунохистохимия, ELISA, ELISpot, флуоцитометрия, клетъчно култивиране, електорфореза, изолиране, пречистване и концентриране на имуноглобулини и т.н.

Към тази глава имам една забележка:

- Описани са източниците за закупуване на отделни реагенти, но никъде не срещнах споменаване на структури, с които дисертанта си е сътрудничил по време на своята работа, а такива няма как да не съществуват. Нелогично е да се спомене „локалната етична комисия“, а да не се спомене локуса.

Раздел „Резултати“ е убедително и критично написан с подходящ илюстративен материал. Последователно, категорично и критично се съобщават данните получени от изследванията на апоптоза, пролиферация, антитяло-секреция и хистология под действието на химерните молекули в хуманизирания и мишия модел. Резултатите са категорични и убедителни, поднесени в добър научен стил, без излишна претенциозност. Забележките ми тук са несъществени, но считам, че е редно да бъдат споменати:

- При описаниято на процеса на апоптоза се казва, че се изследва „нивото на експресия на фосфатидилсерин“ (PS), докато е използван кит, който наред с експресията на PS установява и оцветяване с пропидиев йодид (PI), което въобще не се коментира. Имайки предвид факта, че екстернализирания PS е маркер по скоро за ранна и често обратима апоптоза, а PI за късна и невъзвратима апоптоза, считам това за доста съществен факт, интерпретирането, на който само би обогатил дисертацията
- Неясно защо фигурите са описани на английски, а В лимфоцитите в цялата дисертация са именувани „Б-лимфоцити“ написано на български
- Част от фигурите са твърде дребни, поради което трудни за възприемане
- Терминът на български е „апоптозирали“, а не „апоптирали“

Към тази част имам въпрос:

1. Защо не се описани интрацелуларните пътища, водещи до апоптоза, вследствие на действието на химерната молекула?

Раздел „Дискусия“, макар и кратък се концентрира върху основните проблеми и на базата на тях получените резултати. Прави добро впечатление критичното интерпретиране, насоченото отношение без излишен контекст, без показна скромност и без самоподценяване. Към този раздел имам една забележка:

- Липсва коментар, интерпретация и сравнение на получените резултати с тези на други автори. Четейки, човек остава с впечатление, че чете нещо което се е самозародило и няма никаква теоретична, колаборативна или дори антагонистична връзка с другите неща.

Изводите и приносите са кратки, ясни и добре описват получените резултати. В принос N3 се споменава „качествения състав на клетките“, което считам за доста неточен термин.

По темата на дисертационния труд има две публикации в престижни международни списания с импакт фактор с първи автор г-н Илиян Манойлов, което само по себе си би следвало да бъде достатъчно показателно за качеството на извършената работа. Резултатите са съобщени на 18 научни форума.

В заключение представения ми дисертационен труд може да бъде окачен като хубава работа с множество дребни недостатъци, най-вероятно дължащи се на липса на време и бързане. Понеже смяtam, че качествата на труда и най-вече получените резултати значително надхвърлят недостатъците, бих си позволил да препоръчам на уважаемото жури да присъди на г-н Манойлов научната и образователна степен „доктор“.

23.01.2020

проф. д-р. Д. Кюркчиев, дмн

