

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р. Мария Николова,

член на научно жури,

определено със заповед № I-170 от 28.10.2025 г. на Директора на ИМикБ Стефан Ангелов, БАН,

по конкурс за заемане на академична длъжност „професор“

в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.3. Биологични науки, научна специалност Имунология, за нуждите на Департамент Имунология, Лаборатория Експериментална имунотерапия, ИМикБ – БАН, обнародван в „Държавен вестник“, (ДВ, бр.84 от 10.10.2025г.)

1. Представени материали по конкурса

В конкурса е допуснат един кандидат – доц. д-р Анастас Димитров Пашов, дм. Представената документация е пълна и подредена съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРСАРБ) от 2018 г. и съответния Правилник на ИМикБ. Кандидатът е представил на хартиен и електронен носител: административни документи, в т.ч. служебна бележка и дипломи, пълен списък и копия на публикациите в специализирани научни издания и участия в международни и национални научни форуми, които се отнасят към конкурса, списъци на участие и ръководства на национални и международни научни проекти, справка за цитиранията; авторска справка за научните приноси, копие от заявка за патент, както и доказателства за изпълнение на минималните национални изисквания и изискванията на Правилника за прилагане на ЗРАСБ на ИМикБ.

2. Анализ на професионалното и академично развитие на кандидата

Доц. д-р А.Пашов е роден на 13.07.1962 г. Възпитаник на Първа Английска езикова гимназия в София. Завършва с отличие медицина през 1989 г. в Медицинска академия, София. През периода 1990 – 1993 г. е редовен аспирант по научна специалност „Имунология“ в Националния център по заразни и паразитни болести в София и през 1995 г. защитава успешно дисертацията си на тема „Идентификация и количествена характеристика на експресията на два пан-левкоцитни антигена, разпознавани от новополучени моноклонални антители СА7 и 7Е12“. Академичната си кариера продължава в ИБИР – БАН, последователно като научен сътрудник и старши научен сътрудник II степен (1998 - 2006). През 2010 г. печели конкурс за доцент към департамент „Имунология“ на Института по микробиология, Стефан Ангелов, БАН, където работи понастоящем. Доц.Пашов има богат международен научно-изследователски опит, като е заемал неколккратно пост-докторантски постове в INSERM - Франция в Лабораторията на проф. Шринивас Кавери (U430 през 1995 и

2002 и U872 през 2010 г., център Корделие, Париж), както и в Университета по медицински науки на Арканзас в екипа на проф. Томас Кийбър-Емънс (Литъл Рок, САЩ, 2003 – 2009 г.).

Професионалните умения на кандидата съчетават владение на високоспециализирани методи в областта на клетъчната и молекулярна имунология с уникален опит и познания в областта на машинното обучение (machine learning), биоинформатиката и медицинската статистика. Общият стаж на кандидата по специалността на конкурса е над 29 г.

2. Оценка на научните трудове на кандидата по време на цялостното академично развитие.

Доц. Пашов е представил общ списък от 94 научни труда, публикувани в периода 1992 - 2025 г., от които четири - във връзка с докторската дисертация и 19 – включени в конкурса за доцент. Като еквивалент на хабилитационен труд в настоящия конкурс са представени **35 публикации** от периода след придобиване на ОНС „доктор“, а други 26 са подадени по т. Г „статии извън хабилитационния труд“. Всички 35 конкурсни статии **са в чуждестранни и български издания с определен квантил, съгласно SJR**, както следва: 17 - Q1, 8 - Q2 , 4 - Q3 и 6 - Q4, като кандидатът е първи или кореспондиращ автор на 13 (37%) от тях. От статиите извън хабилитационния труд 5 са с Q1, 3 – с Q2, по 1 с Q3 и Q4 и 4 - без импакт фактор. Заедно с това са представени глави от две монографии и една заявка за патент. Общият **импакт фактор** на кандидата след хабилитацията за доцент е **283**. **Забелязаните цитирания** върху рецензираните трудове **са 1490, от които 302 цитата за последните пет години (2021 - 2025)**, всички в специализирани международни издания, реферирани в Web of Science или SCOPUS. Съгласно Scopus A. Пашов притежава **H-index 19**. Документирани са **24 участия в научни форуми** след хабилитирането за доцент, в т.ч.: 5 – в научни прояви извън България (Франция, Швейцария, САЩ) **като първи или последен автор**.

3. Приноси от научно-изследователската дейност

Научно-изследователската дейност на доц. Анастас Пашов впечатлява с няколко характеристики: необичайна за съвременен изследовател теоретична дълбочина на идеите, абсолютна кохерентност на разработките, и по-трудния избор на движение от системното към частното, от формулирането на теоретичен постулат към доказването му в практиката.

Цялостното научно развитие на кандидата е изградено около идеята за специфичността и нейната относителност. През първите си изследователски години, като редовен аспирант, той тръгва от усвояването на най-специфичната диагностична и

терапевтична технология – моноклоналните антитела, за да премине по време на пост-докторантския си период през задълбочено изследване на естествения антицялов репертоар и така, чрез логични натрупвания, да стигне до свободата да формулира и защитава една нетрадиционна, но, както се оказва, изключително практична теза „полиреактивността като еволюционно установена функция на имунната система“, която е и квинтесенцията на хабилитационните му трудове.

Всъщност, редица известни феномени подсказват, че парадигмата за високия афинитет и изключителната специфичност като отличителни белези на адаптивния имунитет значително ограничава представите за възможностите на имунната система и техните нарушения в контекста на сложни патологии като туморогенезата, автоимунитета и хроничното възпаление. Кандидатът си е поставил амбициозната задача да аргументира тезата, че полиреактивността не е „биологичен шум“, а еволюционно утвърдила се характеристика на имунната система, като търси факторите, които я формират и модулират в рамките на индивидуалния репертоар. Нещо повече – той предлага методология за характеризиране на системно ниво на репертоара от специфичности на антителата, т.нар. игом и неговите промени в контекста на дискретни патологични състояния като тумори, невродегенеративни заболявания, автоимунни състояния и инфекции.

Резултатите от представените като хабилитационен труд статии се разпределят тематично в три основни направления: (1) Феноменът „мимикрия на антицялови епитопи“ и неговото приложение, (2) Биофизични фактори, влияещи върху пластичността на антителата и (3) Алгоритъм за характеризиране на репертоара на системно ниво и клиничната му приложимост.

Първото направление е фокусирано върху туморните въглехидратни антигени (ТАВА), известни със свръхекспресия, за сметка на ниска имуногенност. Кандидатът предлага концепцията за *разработване на анти-туморни ваксини на базата на т.нар. пептидни мимотопи* – структурни аналози на ТАВА, като още през 2006 г. валидира набирания през последните години популярност подход „reverse immunology“ – т.е. синтезиране на имуногенни препарати на базата на предварителен анализ на естествени структури. За разлика от въглехидратните, специфичните пептидни мимотопи индуцират Т-клетъчно зависими отговори, активирайки както CD4⁺ Th1 клетки, така и цитотоксични Т-лимфоцити (CTL). Този подход свързва Т-независимите и Т-зависимите антицялови отговори, като антителата, образувани в отговор на пептиден имуноген, реагират кръстосано с въглехидратния туморен антиген. Към това направление се отнасят публикации 15 – 20 (според номерацията на библиографията

на Хабилизационна справка и приноси) Тук приноси с подчертано приложно значение са **разработените предклинични модели на рак на гърдата и меланом**, на които е демонстрирана ефикасността и безопасността на ваксинацията с ВМП (инхибиране на растежа и метастазирането на тумора), както и подходи за нейното усилване чрез инхибиране на регулаторните Т-клетки (Tregs). Във връзка с този ефект е предложена **хипотеза за количествена толерантност**, основана на прагове на антигенна експресия. Не по-малко съществено е критичното разграничаване между антигенна мимикрия (свързване на едно и също антигенно от два антигена) и имуногенна мимикрия (два антигена предизвикващи еквивалентен отговор, независимо от генетичния фон, което е повод да се доразвие **концепцията за множествени антигенни мимотопи** (ММ) – пептиди, които имитират различни епитопни варианти и по този начин естествено увеличават ефективността на индуцирания отговор.

Втори смислов център на хабилизационните трудове на кандидата е идеята, че полиспецифичността подлежи на модулиране от факторите на околната среда. Тези изводи са резултат на разнообразни структурни и биофизични изследвания върху човешки имуноглобулинови препарати за венозно приложение (IVIg), (хабилизационни трудове 21 - 23). Теоретичен принос с пряко приложно значение е **концепцията за „криптична полиспецифичност“**, според която латентната способност на антителата да се свързват с множество антигени се разкрива в условия на стрес, в отговор на сигнали чрез агенти, дестабилизиращи протеините, като прооксидативни желязни йони (Fe^{2+}) и хем. Тази индуцирана полиспецифичност има отчетливо клинично значение. Демонстриран е многократно усилен ефект на свързване на бактериални и вирусни патогени от секреторен ИгА в условия на кисело рН и в присъствие на хем. В експериментален животински модел на сепсис, модифицираният IVIg има значително подобрен ефект върху преживяемостта, т.е. - екстремното възпаление може да се овладее само от полиспецифични неутрализиращи антитела. Тези изследвания обосновават подобряване на технологията за производство на IVIg препарати, чрез използването на стъпка с ниско рН.

Кандидатът изследва и „тъмната“ страна на полиспецифичността, свързана с потенциала на естествените антитела за автореактивност, и в тази връзка дефинира няколко нови механизма на имунна толерантност: идиотипни взаимодействия на ИгМ, ИгГ и ИгА в серума, както и потискане на диференциацията на дендритните клетки от естествените антитела (резултати, обобщени в хабилизационни трудове 24 - 27).

Допълнителни изследвания върху биофизичните детерминанти на полиспецифичността показват значението на солватацията (участие на водни молекули в свързващия интерфейс), плътността на антигена - от особено значение за антителата с нисък афинитет, както и т.нар. „индуцирано нападение“ отразено от енталпията и ентропията на свързване към различни антигени на IVIg третиран с различни протеин-дестабилизиращи агенти. Като методологичен принос на кандидата следва да се отбележат експериментите с повърхностен плазмон резонанс (статии 28 – 30).

Третият полюс на разработките отвежда към анализ на репертоара от специфичности на антителата, т.нар. игом, на системно ниво. Това не е просто формулиране на хипотези, а целенасочено разработване на модели, базираци се на изпитания в първата тематична част подход „reverse immunology“, високопроизводителни анализи на свързването на антителата и библиотеки за фагов дисплей. На практика, вместо познатото секвениране на В-клетъчните рецептори, което не дава реална и пълна информация за антигенната специфичност, се използват библиотеки от мимотопи, получени чрез сканиране на фагов дисплей на случайни пептиди върху цели репертоари. Този подход, доразвива вече известната методологията на Дж. Гершони, чрез допълнителни биоинформатични анализи. Един от теоретичните приноси на тези изследвания е изследването на анти-въглехидратния репертоар в рамките на IVIg, което показва консервативна модулна организация следваща определена йерархия: терминални групи, като галактоза и GalNAc, са силно имуногенни, докато други групи, като Neu5Ac, индуцират толерантност. Така общата експозиция на антигени от околната и от вътрешната среда дефинират структурата на репертоара от „публични“ антитела – специфичности, открити в големи групи или всички индивиди (статия 35).

За мен изключително ценни са клинично – ориентирани разработки от последните години, в които, базирайки се на вече описаните концепции и методологичен подход, кандидатът изследва на системно ниво репертоарите в контекста на различни патологични състояния и показва, че публичният IgM репертоар (представен до голяма степен от естествени антитела) може да бъде източник на биомаркери за различни неинфекциозни заболявания.

Доколкото ми е известно, това са първите по рода си високопроизводителни анализи в областта на клиничната имунология, използващи модели на машинно обучение и графи за кръстосана реактивност като потенциални биомаркери и. Анализирани са огромни масиви от IgM епитопи или мимотопи (пептидни микроарей),

тръгвайки от публичния ИгМ игом на здрави донори, за да се получат игомни графи (математически структури моделиращи двойки взаимодействия (38, 39).

Т. напр. при пациенти с мозъчни тумори, е използван набор от 4200 15-мерни пептиди от човешки тумор-асоциирани антигени и вирусни епитопи и е дефиниран класификатор от 51 пептидни реактивности, който диференцира пациенти с глиобластом (ГБМ) от здрави контроли и от пациенти с мозъчни метастази на базата на ИгМ полиреактивности. моделът диференцира пациентите с глиобластом и по пол. Повечето промени при болните се изразяват в загуба на реактивност в сравнение със здравите контроли (статия 38).

Репертоарите на ИгМ и ИгГ антителата от пациенти с невродегенеративни заболявания: болест на Алцхаймер (БА) и фронтотемпорална деменция (ФТД), сравнени с репертоара на публичните реактивности при здрави донори, показват значителни и различаващи се помежду си промени, като ИгМ реактивностите към линейни пептиди разграничават най-добре АД и ФТД групите (39). Показано е, че при тези заболявания ИгМ реактивностите губят идиотипната си свързаност, докато IgG реактивностите остават предимно некорелирани (40). Тези резултати са в съответствие с настоящото разбиране за ролята на автоимунитета при БА и разкриват промени в идиотипната свързаност като част от наблюдаваните промени в репертоара при невродегенеративни патологии (41).

При пациенти с антифосфолипиден синдром (АФС) като модел на автоимунно състояние, игомният анализ разкрива феномена на ограничаване на разнообразието в публичния IgM репертоар. Пациентите с АФС губят реактивност срещу линейни епитопи с ниска сложност, свързано с нарушаване на идиотипната свързаност и оттам – на имунната регулация. По този начин, игомният анализ се оказва много по-информативен инструмент от класическите имунохимични методи (42-44).

Мимотопният анализ намира приложение и в домена на инфекциозната имунология. Новаторски са данните за два публични линейни ИгМ епитопа в областта свързваща рецептора от спайк протеина на SARS-CoV-2: 922TTSTALG928 и 389VKGDDVR395, предложени като възможни прицелни структури за разработване на ваксина (45). Като мимотопи на публични ИгМ антитела, те отразяват специфичности на естествени антитела или на кръстосано реагиращи Т-независими ИгМ отговори. В контекста на нововъзникващи патогени, високопроизводителните анализи за свързване на антитела към големи масиви от известни епитопи на антигени от инфекциозни агенти са използвани при изследване на имунологичната история на прилепи (46). Получен е цялостен образ на потенциалните патогени с епидемичен потенциал за

зоонози и антропозоонози. Допълнителен принос на кандидата е анализът на данни от специфичностите на типични за човека патогени като HTLV1, EBV, вируса на денгата и *Treponema pallidum*.

В обобщение, най-значимите теоретични приноси на кандидата, всеки от които намира многократни практически потвърждения в представените публикации, могат да се формулират така:

Поставя се под въпрос имунологичната парадигма за „ключа и ключалката“. Моноспецифичността се разглежда като опростяване на реално съществуващите възможности за взаимодействие на антителата, които се отличават с уникално разпределение на афинитети върху всички възможни структури. Това свойство може приблизително да се характеризира чрез описаните библиотеки от мимотопи или епитопи.

Хипотезата за идиотипните мрежи е преоценена и е показано, че идиотипните взаимодействия са реален физиологичен феномен, който се потвърждава от наличието на идиотопи, корелиращи с конкретни патологични състояния.

За качествата на научната дейност на доц. А. Пашов свидетелства фактът, че през периода 2009 - 2025 той е бил ръководител на два успешни европейски проекта (Marie Curie Reintegration Grants за реинтегриране на български учени, завръщащи се от чужбина, и двустранен българо-норвежки проект с университетската болница в Осло, финансиран по програма BG09 на EEA Grants "Междуйнституционално сътрудничество". Доц. Пашов е ръководител и на два проекта, финансирани от ФНИ, един през периода 2017 – 2021, приключил с много добра оценка и един текущ за периода 2025 – 2028 („Репертоарът от специфичности на В-лимфоцити, инфилтриращи костни и мозъчни метастази, като източник на диагностични биомаркери“), който за пореден път разкрива приложния потенциал на формулираните по-горе теоретични и методологични приноси.

4. Оценка на преподавателска дейност на кандидата

Съществена характеристика за професионализма на кандидата е умението да предава специални знания. Доц. Пашов се занимава активно с преподавателска дейност още от 1997 г. През периода 1997 – 2001 води курс „Туморна клетка /Туморна имунология“ като част от магистърска програма на БФ, СУ Кл. Охридски. През периода 2014 – 2015, в рамките на Проект „Фундаментално и приложно обучение на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени в интердисциплинарни биологични направления и иновационни биотехнологии.“ BG051PO001-3.3.06-0059“ той е автор на курс „Предизвикателствата на туморната имунология“

Бил е научен ръководител на гл. ас. Шина Иванова Пашова-Димова (съвместно с доц. Милена Мурджева), защитила успешно докторска дисертация на тема „Антиген-представящи и регулаторни функции на В лимфоцитни субпопулации“, на д-р Андрей Николаев Кендеров, защитил дисертация на тема „Имунохимични изследвания върху автореактивността срещу HSP90 – 010623“, както и на трима дипломанти.

5. *Обща оценка за съответствието на кандидата на задължителните изисквания на ЗРСРАБ.*

Съгласно представената справка-декларация, подкрепена с оригинални доказателства, доц. А. Пашов далеч надхвърля минималните национални изисквания и изискванията на ИМик-БАН (които са по-високи от националните с 40 т.) за заемане на академичната длъжност „професор“ по отделните групи показатели, както следва: **А** (Дисертационен труд за присъждане на ОНС “доктор” **50/50**, **В**. Научни публикации, заместващи хабилитационен труд, в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни **717/100**; **Г**. Статии извън хабилитационния труд, глави от монографии и патенти. **322/220**, **Д**. Цитирания или рецензии в реферирани научни издания **2980 / 120** и показатели от група **Е**. (ръководство на докторанти, ръководство на научни проекти и привлечени средства) **454/150**. Така общата оценка на научната и преподавателска дейност на кандидата възлиза на **4523 т.** при изискуеми от правилника на ИМик-БАН **640**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценката на цялостното кариерно развитие, научно-изследователската и преподавателска дейност на Анастас Димитров Пашов показва, че кандидатът отговаря напълно и многократно надхвърля критериите на ЗРАСРБ и изискванията на Правилника за прилагане на ЗРРАСБ на ИМикБ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“ по научната специалност „Имунология“. Доц. Пашов е рядък феномен в съвременната българска имунология, извоювал си открояващо се място и на международната научна сцена. Малко се примерите за толкова смели теоретични идеи, доказани чрез респектиращ набор от съвременни високотехнологични подходи и чиято практическа стойност е демонстрирана по изключително убедителен начин. Кандидатът ни припомня, че имунологията е много близо до теорията на вероятностите и владенето ѝ изисква солидни познания в областта на висшата математика, биофизиката, биохимията и информатиката.

С удоволствие и убежденост предлагам на уважаемото жури да избере доц. д-р Анастас Димитров Пашов, дм за заемане на академичната длъжност „професор“ по

научна специалност „имунология” за нуждите на Департамент Имунология,
Лаборатория Експериментална имунотерапия, ИМикБ – БАН .

03.02.2026

подпис

Проф. д-р Мария Николова, дмн