



СТАНОВИЩЕ

от проф. дхн **Ирини Дойчинова**,

Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

ОТНОСНО: дисертационния труд на **Илиян Константинов Манойлов**, редовен докторант в Института по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН, на тема: „Специфична терапия на автоимунен диабет при миши и хуманизиранни модели“ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, докторска програма „Имунология“

Дисертационният труд на Илиян Манойлов е областта на таргетната имунотерапия и е насочен към създаване на специфични протеинови химерни молекули, включващи пептидни епитопи от таргетния ензим глутамат-декарбоксилаза (GAD65) и CD35 моноклонално антитяло. Епитопите са избрани чрез *in silico* анализ на GAD65, а получените конструктори са тествани *in vitro* и *in vivo* и е доказана тяхната способност да потискат специфично автореактивни Б-лимфоцити в хуманизиранни и миши модели на автоимунен диабет (диабет тип 1, T1D). Дисертационният труд включва целенасочени и последователни *in silico* – *in vitro* – *in vivo* изследвания (pipeline), характерни за първия етап от процеса на откриване и разработване на нова лекарствена молекула (Drug Discovery and Development).

Дисертационният труд е написан на 125 страници. Съдържа 10 глави: увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати в две части, обсъждане на получените резултати (дискусия), изводи, приноси, списък на публикации и участия в научни прояви и литература. Онагледен е с 3 таблици и 22 фигури. Библиографията включва 269 заглавия.

Литературният обзор е фокусиран върху генетичната предиспозиция, етиологията и патогенезата на автоимунния диабет, разгледана на молекулно ниво. Анализирани са също основните автоантигени на T1D, животински и хуманизиранни модели на заболяването, както и видовете терапии – конвенционални и експериментални. Целта е ясно дефинирана и задачите, разделени в две паралелни части, отразяват последователността от изследвания, необходими за осъществяването на поставената цел.

Прави впечатление широкият набор от имунологични методи, използвани в дисертационния труд – от конструирането на химерните молекули, през *in vitro* техниките за определяне на имуногенност до *in vivo* тестовете върху опитни животни, пациенти и здрави доброволци, включващи дори и хистологични изследвания. Тъй като целта на обучението в третото ниво на висшето образование е докторантът да получи умения и компетентности в тясна научна специалност, считам, че Илиян се е справил отлично в това обучение като е овладял множество методи за анализ на биологични обекти.

Резултатите и тяхното обсъждане са разделени в две части: върху хуманизирана моделна система и върху миша моделна система. Химерните молекули се разпознават от CD19+ В-клетки от пациенти и здрави доброволци и от анти-GAD65 антитела в серуми на пациенти. Предизвикват избирателна апоптоза на CD19+ клетки без да потискат клетъчната пролиферация. При стрептозотоцин-индуциран модел на T1D се наблюдават подобни избирателни взаимодействия на химерните молекули със специфични В-лимфоцити.

Позволявам си да формулирам приносите на дисертационния труд в три направления:

- научно-теоретичен принос – *in silico* са разпознати два нови епитопа от GAD65 и тяхната имуногенност е доказана експериментално;
- методичен принос – конструиран е прототип на химерна молекула, която избирателно може да таргетира специфична популация от В-лимфоцити;
- научно-приложен принос – чрез включване на подходящ/и епитоп/и, полученият прототип може да бъде приложен за таргетна терапия и на други аутоимунни заболявания.

Трудовете, свързани с дисертационния труд, включват 2 публикации и 18 участия в научни форуми в страната и чужбина. И двете публикации са в списания с IF, съответно в Q1 и Q3. Общият брой точки е 40, при изискуеми 30 за ОНС „Доктор“, съгласно Приложение 1 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Института по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН. Съгласно допълнителните критерии за израстване на академичния състав в ИМИКР, заложи в Приложение 2 на същия Правилник, изискуемия брой публикации за ОНС „Доктор“ е 2 в списания с IF. Публикационната активност на Илиян покрива и този допълнителен критерий.

Тъй като успехът на един докторант до голяма степен зависи от качествата и уменията на научния му ръководител, изрично искам да подчертая заслугите на доц. Андрей Чорбанов за изграждането на школа по експериментална имунология в Института по микробиология. Не познавам лично Илиян Манойлов и оценката ми за неговия дисертационен труд е напълно обективна.

Давам **положителна оценка** на дисертационния труд на Илиян Манойлов и като член на научното жури убедено предлагам на Научния съвет на Института по микробиология към БАН да му бъде присъдена научната и образователна степен

„Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, докторска програма „Имунология“.

20.01.2020 г.
София

Изготвил становището:



(проф. Ирини Дойчинова)