

До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р -/2015 г.
на Директора на ИМикБ - БАН

На Ваш Протокол №1/ от
(дата на I^{то} заседание)

Приложено представям: Рецензия

по конкурс за заемане на академична длъжност „Професор“
по научна специалност „Имунология“
обявен за нуждите на обявен в ДВ бр. 47 от 22.05.2020 г., за нуждите на Лаборатория „Експериментална имунология“, Департамент „Имунология“, ИМикБ - БАН

Рецензент: проф. д-р Сорен Бохос Хайрабедян, дбн

Научна специалност *Имунология*

Институция *Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“*, Българска академия на науките

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: бул. Цариградско шосе, 73; София 1113

Електронен адрес: shayrabyan@ibir.bas.bg; soren.hayrabyan@gmail.com;

Телефони: 00359 (895) 453-170

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Раздел III /Раздел IV от ППЗРАСРБ – Условия и ред за заемане на академична длъжност „доцент“ / „професор“

РЕЦЕНЗИЯ

ПО КОНКУРС ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ПРОФЕСОР” ПО ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 4.3. БИОЛОГИЧЕСКИ НАУКИ, НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ: ИМУНОЛОГИЯ, ОБЯВЕН В ДВ БР. 47 ОТ 22.05.2020 Г., ЗА НУЖДИТЕ НА ЛАБОРАТОРИЯ „ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИМУНОЛОГИЯ”, ДЕПАРТАМЕНТ „ИМУНОЛОГИЯ“, ИМИКБ - БАН

I. Анализ на кариерния профил на кандидата

Доц. Андрей Чорбанов е завършил магистратура по „Генно и клетъчно инженерство“ в СУ „Св. Климент Охридски”, като се среща с имунологията, имунологичните методи и вирусните патологии още при разработка на дипломната си работа “Имунологични и имунохимични методи за доказване на полиовирусна инфекция.”. Работи в НЦЗПБ в продължение на 6 год. (1992-1998), Секция “Приложна имунология и биотехнология” - лаборатория “Бактериални ваксини” и специализира по програма “Коперникус”, като гост-изследовател през 1997 в Университета в Утрехт, Холандия, Лаборатория Експериментална имунология” - “Модулиране на имунния отговор чрез насочване на генно-инженерни антигени към някои клетъчни рецептори”. През 1999 год. започва работа в Институт по микробиология – БАН, секция “Имунология”, където започва да работи по теми свързани с автоимунитета и генерирането на авто-антитела, както и разработката на протеинови и ДНК химерни молекули за терапия на автоимунни болести. През 2002 защитава дисертация за присъждане на ОНС „Доктор“ по специалност „Имунология“, на тема “Инженерни и генно инженерни химерни молекули като антигени” в Институт по Микробиология – БАН. Специализирал е и в Национален Университет на Тайван, Тайпе (2003). През 2009 год. се хабилитира с акад. звание „Доцент“, а през 2011 год. вече е гост-преподавател в Университета в Ниш.

II. Общо описание на представените материали по конкурса.

Представените материали от доц. Андрей Чорбанов напълно покриват изискванията на конкурса и представят специфичната доказателствена част относно изискуемите критерии по конкурса, както и представят цялостната продукция на кандидата, както чрез списъци с публикации, цитирания и патенти, така и чрез текста на представените приноси, автобиографията и пр. Представената документация е изключително добре подредена и много подробна. Представени са дигитални копия на публикациите свързани с участието по този конкурс, като и резюмета на последните са на български и английски език.

III. Оценка на научните трудове на кандидата за цялостното академично развитие.

Представените материали от доц. Андрей Чорбанов обхващат широк кръг оригинални резултати и обзорни материали, които показват изключително високо ниво на експертиза в областта на експерименталната и приложна имунология, и включват разработени на модели и методики за провеждане на *in vitro* и *in vivo* тестове на кандидати за терапевтични средства, прототипни протеиново и генно-инженерни химерни молекули и генериране на разнообразни животински модели за предклинични изпитвания. Изследванията се фокусират през годините в посока генериране на нови средства за специфична прицелна терапия на заболявания, представляващи сериозни обществени предизвикателства, каквито са алергичните, автоимунните и онкологичните патологии. Избрания подход високо иновативен и включва различни подходи за насочено въздействие върху прицелни клетки, чрез създаване на хибридни антитела посредством протеиново и генно инженерство, както и създаването на нови животински модели за валидирането им, както и за проучване на патогенезата на раз-

лични заболявания при които модулирането на имунния отговор може да послужи за основен терапевтичен подход. Доц. Чорбанов е безспорно изключителен експерт в разработката на „хуманизиран“ модели посредством имунодефицитни SCID и NSG мишки. Доц. Чорбанов и създадената от него през годините научна група е пионер в разработките в тази област и единствената с такова ниво на експертиза до колкото ми е известно. В резултат от техните усилия са конструирани различни прототипни химерни протеинови молекули, целящи потискане на патологичния имуен отговор в редица патологии свързани с промени в имунната система – системен лупус, автоимунен диабет, алергия и астма, инфекции, различни ракови заболявания. За всяко от тях е разработен и адекватен модел за предклинично проучване и анализ на резултата от експерименталната терапия. Публикуваните от научната група резултати в реномирани списания е съществен принос в областта на експерименталната имунология и имунотерапията.

Бъдещите планове за развитие на научната група са за създаване на нови експериментални животински модели, генериращи различни заболявания, както и създаването на прототипи на лекарствени средства и ваксини за бъдеща терапия.

✓ **Обща характеристика на научната продукция и публикационна активност;**

Научните приноси на доц. Чорбанов, представени под формата на публикации и проекти по този конкурс могат да се обобщят в три основни направления, с което не се изчерпва значителната му научна активност: *селективно потискане на патологичния отговор чрез химерни молекули при миши и човешки модели на автоимунитет; създаване на нови типове ДНК и протеиново-инженерни ваксини и адюванти; приложение на новосинтезирани цианинови багрила за анализ на различни клетъчни процеси.*

В хронологичен и в научен план един от основните фокуси на изследванията на доц. Чорбанов са генерирането на химерни молекули с различни по комплексност генно-инженерни подходи, включващи основно създаването на фузионни (химерни) протеинови молекули, конструирани от пептиди мимикриращи двойно-верижни ДНК епитопи, фрагменти от рецептори и/или вариабилни фрагменти на антигела насочени към свързване и активация на различни инхибиращи имунните клетки молекули. Тези изследвания имат еволюционен характер с постоянно надграждане към нови и по-сложни химери, валидирани в класически, но често и в оригинални авторски създадени експериментални хуманизирани миши модели на системен *lupus erythematosus*, както и на *диабет тип 1*. Химерните молекулни конструктори блокиращи патогенетични линии авто-антиген продуциращи В-клетки представляват много иновативен подход и са инструмент с много голям потенциал, т.к. позволяват мулти-модално взаимодействие с имунни клетки, практически от всеки вид. Тези сложни фузионни молекулни комплекси могат от една страна да „разпознават“ антиген-специфични клетки, носейки модалност съдържаща авто-антигенен епитоп, и от друга да „въздействат“ на същата клетка, чрез втора и дори трета модалност, инхибирайки пролиферацията или сецерцията и, чрез свързване със специфични рецептори по повърхността и. Доц. Чорбанов и групата му са реализирали редица имплементации на подхода, като в модели на системен лупус са създали, приложили и успешно валидирали молекулни химери м/у ДНК мимикриращи (мимотопни) пептиди и мАт с/у повърхностни инхибиращи пептиди (като CD32 (FcγRIIb)); дву- и три- специфични химерни антигела, с висок афинитет към определен антиген; мимотопен декапептид DWEYSVWLSN и мАт с/у инхибиращия Т- и В- лимфоцитите рецептор за комплемент тип 1 (CR1).

Следваща точка в развитието на разработваните технологични подходи от доц. Чорбанов в посока създаване на антивирусни ваксини с вътрешни адювантни свойства е разработката на изключително интересната и иновативна комбинация от химерна (фузионна) молекула с активиращ В-клетките и вътрешен адювантен ефект, резултат от сливането на кодиращи Т- и В- клетъчни епитопи (в случая на хемаглутинин от инфлуенца А вирус), свързана с последователност, кодираща Ат едноверижни вариабилни фрагменти (scFv), специфични за ко-стимулиращ В- клетъчен рецептор 1 и 2 на комплемента

(CR1/2). Конструктът е приложен като ДНК ваксина и тестван *in vivo*, в миши модел, с демонстриран комплемент-рецептор специфичен адювантен отговор от цитотоксичен и хуморален тип.

Следващ етап на развитие на тези разработки е стимулирането на имунен отговор към ниско имуногенни константни вирусни епитопи, което би позволило дълготрайност на ефекта и резистентност на анти-вирусните ваксини към постоянната изменчивост на патогените. За тази цел Доц. Чорбанов и екипът му разработват химери състоящи се от едноверижни вариабилни фрагменти (scFv) от мише анти-човешко FcγRI моноклонално антитяло, потенциращо клетъчна стимулация, свързани пептидни последователности съдържащи инфлуенца вирус А хемаглютанин Т- и В-клетъчен епитоп. ДНК ваксината е тествана успешно *in vitro* в изключително модерен експериментален хуманизиран NOD SCID gamma миши модел, демонстриращ ефективност по отношение генериране на вирус специфични Ат и силно цитотоксичен Т-клетъчен отговор. Друг подход с добри резултати е приложението на естествени екзогенни адюванти, каквито са хемоцианините, изолирани от морски коремоноги или от сухоземен охлюв, водещи до усилен цитотоксичен и хуморален отговор.

Трябва задължително да се отбележи, че тези изследвания не са самоцелни разработки на нови терапевтични подходи, а интегрирани изследвания на самите авто-имунни процеси, в процеса на които са използвани нови експериментални терапевтични модели, но и са проследени и установени нови феномени свързани с изследваните заболявания, какъвто е случая напр. с отлагането на СЗ на комплекта върху ядрени антигени отразяващо прогресията на заболяването при миши модел на СЛЕ, и др.

Много интересни са и изследвания на групата на доц. Чорбанов по отношение разработката на новосинтезираните цианинови багрила не само като адюванти, но и като потенциални аналози на Thiazole Orange, позволяващо да бъдат използвани за анализ на съдържанието на ДНК в живи клетки, както и за анализ на клетъчна апоптоза. Екипът успешно тества други хемоцианини като *in vivo* анти-туморни и анти-пролиферативни агенти в разработения от него миши модел на рак на дебелото черво.

В огромна част от публикациите доц. Чорбанов е водещ автор, като прави силно впечатление много добрата международна разпознаваемост на екипа, позволяваща на солидно ниво да се публикува в престижни научни списания с висок импакт фактор/квартил при изцяло национален научен екип.

Проектната активност е впечатляваща. Доц. Чорбанов е участвал до момента в 33 приключили успешно проекта, като в момента активно участва в 13 нови проекта, на които е основен Ръководител или Ръководител, или Координатор за базовата организация. Той е респективно координатор / ръководител и на два големи проекта по Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ 2014-2020 г. Инфраструктурен проект „Изграждане и развитие на центрове за компетентност“, както и по Оперативна програма „Иновации и конкурентност“ 2014-2020, процедура „Разработване на продуктови и производствени иновации“ - съвместен проект между ИМ-БАН и НЕОФАРМ България ЕООД. Тези данни показват, че освен силно изявен учен, кандидатът умее умело да изпълнява и сложни административни проекти, както и проекти свързани с развойна дейност. Трябва да се подчертае, че част от ръководените от него проекти са с чуждестранно финансиране, вкл. и един от последните му проекти свързан с разработката на нова мулти-епитопна ваксина срещу причинителя на COVID-19, както и валидирането му в нов хуманизиран миши модел за тестване на ваксини.

IV. Оценка на монографичния труд или равностойни публикации, представени за участие в конкурса за „ПРОФЕСОР” от кандидата.

Представени са равностойни на монографичен труд публикации, надхвърлящи изискванията на ПЗРАСРБ, основно на тема хибридни молекули модулиращи авто-имунния отговор при заболявания като системен lupus erythematosus.

V. Отражение (цитиране) на публикациите на кандидата в националната и чуждестранна литература (публикационен имидж).

Представения общ брой цитирания, както и цитиранията за последните години са в значителен обем, като броят им също надхвърля изисквания от ПЗРАСРБ и Правилника на МикБ – БАН. Нивото на публикациите е с ранг Q1, Q2, като импакт фактора е висок, вкл. надхвърлящ 6 на някои статии.

Доц. Чорбанов е изобретател в 2 международни патента – „AN AGENT FOR SELECTIVE SUPPRESSION DISEASE-ASSOCIATED AUTO-REACTIVE B-CELLS“, „SUPPRESSOR OF DISEASE-ASSOCIATED AUTOREACTIVE B LYMPHOCYTES.“

Има 6 престижни награди през годините, от които два пъти е носител на „Диплом за високи научни постижения“ на СУБ и също два пъти е носител на най-високата награда за научна дейност в България – Питагор: Носител на награда „Питагор“ за биомедицински науки – 2012 г.; Носител на награда „Питагор“ за утвърден учен за биомедицински науки – 2017 г. Член е на престижни международни научни дружества: 1. Председател на секция „Имунология“ към Съюза на учените в България (BuSI). 2. EFIS – Европейска федерация на имунологичните асоциации. 3. EASD – Европейска асоциация за изследване на диабета.

Освен научна доц. Чорбанов развива и широк кръг експертна дейност: Член е на Националната комисия за етична работа с лабораторни животни при НВМС към МЗГ като представител на БАН, 2006 – 2012 г. Доц. Чорбанов е представител на България в Програмните комитети на програма за научни изследвания и иновации на Европейския съюз "Хоризонт 2020". Комисия „Предизвикателства пред Европейската биоикономика: продоволствена сигурност, устойчиво земеделие и горско стопанство, мореплавателски, морски и вътрешноводни изследвания“, от 2013 г. досега. Към Министерство на образованието и науката участва в „Комисия за разглеждане исканията за предоставяне на национално съфинансиране за подготовката и участието на български колективи в научни проекти по Рамковите програми на ЕО в областта на научните изследвания.“ 2014-2016 г. „Комисия за определяне на Награди Питагор за 2017 г.“ 2018 г. и „Комисия за актуализиране на правилата за работа на Националната контактна мрежа по Рамкова програма Хоризонти2020“, 2018 г. Член е на Научния съвет към Института по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН и на Общо събрание – БАН.

VI. Комплексна, качествена оценка на учебно-методическата и преподавателската дейност, вкл. научно ръководство на студенти, докторанти, специализанти.

В момента работната група на доц. Андрей Чорбанов е съставена от 3 главни асистента, 2 асистента, 3 редовни докторанта (плюс двама бъдещи от януари) и 8 дипломанта и стажанта. Групата разработва модели на миши метаболитен синдром, 2 миши и хуманизиран модели на автоимунен диабет, миши модел на колагеназа-индуциран артрит, 2 миши и хуманизиран лупусни модела, миши и хуманизиран модел на астма, миши и хуманизиран модели за тестване на анти-вирусни ваксини, миши и хуманизиран модели на колоректален карцином, глиобластома и меланома. Прототипите на разработваните лекарствени средства варират от различни растителни екстракти, протеини и техни деривати, до нови пробиотични щамове, нови вирусни ваксини, фагов дисплей и химерни протеинови и ДНК молекули. Тестват се също влиянието на различни хормони в репродуктивната биология в условия на автоиму-

нитет, както и влиянието на различни епигенетични фактори върху развитието на автоимунния процес.

VII. Критични бележки и препоръки.

-нямам

VIII. Обща оценка за съответствието на кандидата спрямо задължителните условия и задължителните количествени критерии и наукометрични показатели:

Представените от единствения кандидат доц. Андрей Чорбанов документи, с изключително прегледен вид, ясно показват покритие на минималните национални критерии на ПЗРАСРБ и тези на ИМикБ – БАН:

- Съгласно минималните изискванията на ПЗРАСРБ, за Област 4. Природни науки, математика и информатика, с Професионално направление 4.3. Биологически, в Група А, Показател 1 (защитена ОНС „Доктор“) се изискват и са покрити 50 т., в Група В, показатели 3 и 4 (публикации като хабилитационен труд) са покрити 120 т. от изисквани 100 т., а в Група Г показатели 5-10 (допълнителни публикации извън хабилитационните), са покрити 250 т. от изисквани 200 т. Прави изключително добро впечатление фактът, че публикациите в групи В и Г са предимно с ранг Q1 (63%) и отчасти Q2 (37%). При изисквани в група Д 100 цитирания са представени 466 курирани в базите данни Web of Science и Scopus. В група Е се покрити 465.376 точки от 150 изисквани точки, като се посочени 5 от големия брой защитили докторанти под ръководството на доц. Чорбанов, и 5 проекта с привлечени средства на обща стойност на 201880 лв., проведени са 1050 учебни часа преподавателска дейност от 2012 год. досега.
- Съгласно критериите на ИМикБ – БАН, са представени 32 от 20 изискуеми статии с импакт фактор, след хабилитация в академична длъжност „Доцент“ в които доц. Чорбанов е водещ автор в 23 от тях, при изискуеми 16 статии, има 476 цитата при 400 изискуеми, импакт фактор 141.754 при изискуем 40, и h-index = 11 (13)>10, съгласно направена справка в Scopus, с изключени автоцитати. Изискванията за успешно ръководство на проекти и докторанти също са надхвърлени значително.

IX. В заключение, Показателите на доц. Андрей Чорбанов значително надхвърлят минималните изискуеми критерии на ПРАЗСРБ, както и сериозно завишените критерии за качество на ИМикБ – БАН, което, наред с научните му приноси и преподавателските му достижения е сериозен атестат за заемане на академичната длъжност „Професор“. **доц. Андрей Чорбанов напълно отговаря на задължителните и специфични условия и наукометрични критерии – за академичната длъжност „ПРОФЕСОР”, за което убедено гласувам като член на НЖ!**

X. Като единствен кандидат по конкурса, нуждата от класиране отпада и избора на предложение за заемане на длъжността е недвусмислен, закономерен и напълно заслужен!

Проф. д-р Сорен Хайрабемян, дбн