

РЕЦЕНЗИЯ

от: проф. дбн Нина Димитрова Ивановска

Институт по микробиология „Стефан Ангелов“-БАН, член на научно жури,
съгласно заповед на Директора на ИМикБ № I-39/23.04.21 г.

ПО КОНКУРС ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ”

област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност
Имунология,

1. ЗАКОНОСЪОБРАЗНОСТ НА ОБЯВЕНИЯ КОНКУРС

Конкурсът е обявен в Държавен вестник, бр. 20/09.03.2021 г., както и на интернет-страницата на Институт по микробиология, БАН (ИМикБ) за едно място по научната специалност „Имунология”. През двумесечния срок от датата на обявяване на конкурса в ДВ, документи е подал един кандидат – гл. ас. Николина Михайлова Михайлова. Кандидатът е допуснат за участие в конкурса от Комисията за проверка на документите определена със заповед на Директора на ИМикБ. След преглед на представения комплект от документи Комисията е потвърдила редовността и наличието на всички изискуеми документи и може да се даде ход на процедурата за избор на гл. ас. Николина Михайлова за академичната длъжност „доцент”. На базата на тези данни считам, че конкурсът отговаря на изискванията за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ” съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника към него, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академични длъжности в ИмикБ, БАН. Документацията е изключително добре подредена и много подробна, като включва дигитални копия на публикациите свързани с участието по този конкурс, както и техни резюмета на български и английски език.

2. АНАЛИЗ НА КАРИЕРНИЯ ПРОФИЛ НА КАНДИДАТА

Д-р Николина Михайлова е завършила магистратура в СУ «Св. Климент Охридски», специализация Клетъчна биология и патология през 2003 г. От 2001 до 2005 г. разработва и защитава дисертация на тема «Роля на МНС клас II и посттранслационните модификации на колаген тип II за междуклетъчната комуникация при ревматоиден артрит». Тя е работила, като асистент и главен асистент в Департамент по имунология, ИМикБ. Била е на краткосрочна специализация Институт INSERM, Париж, Франция. Член е на Съюза на Учените в България, секция Имунология и на European Federation of Immunological Societies –EFIS

3. ХАРАКТЕРИСТИКА НА НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ

Представените от кандидата публикации са в областта на фундаментални теоретични и приложни проблеми, които тематично могат да бъдат разделени в три направления:

I. Прилагане на протеиново-инженерни антитела и моноклонални антитела при миши и човешки модели на автоимунитет.

При автоимунните заболявания, имунната система атакува собствените клетки и тъкани. Те наброяват повече от 80 вида, като могат да засягат почти всички органи и системи и се срещат при около 5% от населението. Повечето са с неизяснена етиология, но генетичните фактори, прекарани инфекции и околната среда са от значение за развитието им. Въпреки че са нелечими, съществуват различни способности за контролиране на симптомите и редуциране на разрушителните процеси. Такива са заместването на органна функция, както е прилагането на инсулин при диабета, нестероидните противовъзпалителни средства, кортикостероидите, имunosупресорите, моноклоналните антитела и имуноглобулиновата терапия. Най-големият недостатък на тези подходи е тяхната неспецифичност, водеща до засягане на множество други популации клетки, освен ангажираните автоимунни Т и В лимфоцити и често свързани с нежелани и тежки странични ефекти. За постигане на селективно инхибиране на автореактивни В клетки е разработен иновативен подход, чрез конструиране на протеинови-инженерни химерни молекули, включващи антитяло специфично за инхибиращ В-клетъчен рецептор и конюгирани към него антигенни пептиди, при три експериментални моделни системи. Химерата потиска специфично *in vivo* производството на анти-ДНК IgM и IgG антитела и развитието на гломерулонефрит при предразположени към лупус животни (1, 6).

Един от използваните модели е новоразработен пристан-индуциран модел на автоимунитет, който представлява комбинация от пристан-индуцирани автоимунни В или Т клетки от Balb/c мишки с нормални В или Т клетки от същата линия. Инжектирането на ДНК-подобни химерни молекули потиска В- и Т-клетъчната пролиферация, намалява броя на анти-ДНК продуциращите плазматични клетки и потиска генерирането на IgG анти-ДНК антитела (5, 9, 17). Създадена е протеинова инженерна химера, която свързва селективно нативен ДНК-специфичен BCR с инхибиращия В клетъчен рецептор CR1, като по този начин се предава силен потискащ сигнал (2, 3).

Свърхекспресията на протеина анексин А1 (ANX A1) е доказана върху активирани В и Т клетки при развитието на автоимунитет, което определя неговото значение като потенциална терапевтична цел. Изследвана е възможността за потискане на

автореактивни В и Т клетки чрез моноклонално антитяло срещу ANX A1 в пристан-индуциран миши модел на лупус. Приложението на антитялото води до инхибиране на активирането и пролиферацията на Т-клетките, потискане синтезата на IgG анти-dsDNA антитела и на отлагането на протеин в урината, което съответно намалява активността на заболяването и удължава преживяемостта на животните в сравнение с нетретираната група (8). Позитивни резултати са получени и при MRL / lpr мишки с лупус, като е отчетена повишена преживяемост(7). Терапевтичния потенциал на анти-ANX A1 антитялото е изследвано и при (NOD)-SCID gamma (NSG) имунодефицитни мишки, които не могат да развият адаптивен имунен отговор и е установено значително подобрене в хистологията на бъбреците без забележими отлагания на имунни комплекси. (4).

Диабет тип 1 е хронично аутоимунно заболяване, наричано инсулинозависим диабет, което може да се развие на всяка възраст. При него панкреасът произвежда съвсем малко инсулин или изобщо не произвежда такъв, така че лечението е необходимо през целия живот. Не е известно да съществува профилактика на заболяването. Основен маркер за диагностициране на пациенти с диабет тип 1 е GAD65, които са аутоантитела срещу инсулин, декарбоксилаза на аминокиселината глутамат 65, тирозин фосфатаза и цинков транспортер. Създаден е оригинален подход за повлияване протичането на аутоимунен диабет, чрез третиране на мишки със STZ-индуциран диабет с биспецифични химерни молекули, съдържащи 2.4G2 моноклонално антитяло и конюгирани към него епитопни пептиди, част от молекулата на GAD65. Установено е намаляване на броя на анти-GAD65 ИгГ продуциращите В-лимфоцити и повишаване на процента на апоптотичните В-клетки (21, 13).

II. Естествени биологични молекули с анти-туморни и адювантни свойства

Природните продукти са използвани не само като средство за храна, но и за лечение на голям брой бактериални, вирусни, неопластични, метаболитни и други заболявания. Някои от тях имат свойствата да направляват, стимулират или повишават имунния отговор. Една такава група са хемоцианините (Hcs), изолирани от различни видове артроподи и молюски. Те се считат за обещаваща група от анти-туморни терапевтици, благодарение на тяхната способност да стимулират имунната система, без да проявят токсични странични ефекти. Хемоцианини, изолирани от *Rapana thomasiana* (RtH) и от *Helix pomatia* (HpH) са изпитани в разработен миши модел на рак на дебелото черво. Установено е потискане на образуването на солидни тумори и развитието на спленомегалия и метастази в белите дробове, което води до удължена преживяемост на

третираните животни. Наблюдава се и повишаване на хуморалния анти-туморен отговор (11, 15).

За повишаване на ефективността и продължителността на ваксините, често се добавят допълнителни съставки (адюванти). В последните години нараства интереса към използването на различни природни продукти, които проявяват адювантни свойства. Такива биологично активни молекули са хемоцианините от охлюви. Комбинацията им с вирусен хемаглутинин (IP) или с тетаничен токсид (TT) е използван за имунизация на Balb/c мишки. Това води до повишени нива на анти-TT IgG продуциращите плазмоцити и повишена В- и Т- клетъчна пролиферация. Имунизацията с H₉N₂-IP предизвиква отключването на силен цитотоксичен анти-инфлуенца отговор (14). За първи път е демонстрирано, че RтН и / или неговите субединици са перспективни в различни имунизационни протоколи, като адювант или като протеинови-носители (18).

III. Имуномодулираща активност на имуноглобулинови молекули

В серума на здравите индивиди е доказано съществуването на естествени полиспецифични ИгГ антитела. Тези естествени полиреактивни антитела са от значение, като първа линия на защита срещу атаката на патогени, участват в имунната хомеостаза и елиминират стареещи или увредени клетки. Инжектирането на човешки имуноглобулинов препарат показва повишено свързване на човешките имуноглобулини в мишите серуми с лизат от *E. coli* при SCID мишки (19).

Развитието на патологични процеси е свързано с освобождаването на големи количества хем, което може да повлияе на биологичните функции на имуноглобулините. Установено е, че при много по-ниски от физиологичните концентрации води до значително повишаване на наличния антитялов репертоар срещу бактериални антигени (12).

4. МАТЕРИАЛИ, ПРЕДСТАВЕНИ ЗА РЕЦЕНЗИРАНЕ И СЪОТВЕТСТВИЕ С ИЗИСКВАНИЯТА

Научните трудове на гл. ас. Н. Михайлова могат да бъдат разпределени в съответствие с критериите за минималните национални изисквания на ЗРАСРБ и Правилника към него, както и с допълнителните изискванията на ИМикБ, както следва:

1. Критерий „А” – представен е автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ - **50** точки
2. Критерий „В” – представени са 9 статии (равностойни на монографичен труд), които не повтарят представените за придобиване на образователната и научна степен

„доктор“, и за заемане на академичната длъжност „гл. ас.“ (**185** точки). Всички те са в специализирани списания с импакт фактор, реферирани и индексирани в световни бази данни и 3 попадат в категория Q1, 4 в категория Q2 и 2 в категория Q3.

3. Критерий „Г“, включва 11 публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus), от които 3 са в категории Q1, 7 в категория Q2 и 1 в категория Q4. 2 публикации са в списания с SJR без IF 2 и 1 в книга (общо **262** точки).

4. Критерий „Д“ включва 102 цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus) (**204** точки).

5. Критерий „Е“ включва 12 участия в национални проекти и 2 в международни, ръководство на 2 проекта и 65 000 лв привлечени средства (общо **213** точки).

Според допълнителните изисквания на ИМикБ са представени 23 статии, с общ ИФ 93.6, като в 6 от тях Н. Михайлова е водещ, Н индекс 9. Приложен е и списък на 102 цитирания, 16 участия в проекти и 69 участия в национални и международни научни форуми.

5. КРИТИЧНИ ЗАБЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

Към представените от гл. ас. Н. Михайлова материали нямам критични забележки. Те отговарят на темата на конкурса, както по обем, така и по качество. Освен това, документацията е оформена много прецизно и дава възможност да се получи пълна представа за всички направления в дейността на кандидата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от гл. ас. Н. Михайлова, отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и допълнителните изисквания на ИМикБ. Тя вече е утвърден учен в областта на имунологията, притежава способността да се насочва към актуални проблеми, да навлиза в същността им и да представя иновативни идеи за специфична терапия на тежки автоимунни заболявания като лупус и диабет. От направения анализ става ясно, че гл. ас. Н. Михайлова участва в конкурса с научна продукция, която по наукометрични показатели значително надхвърля изискванията за заемане на академичната длъжност „Доцент“: публикации в списания с висок ИФ (попадащи в категории Q1 и Q2) и цитируемост в реномирани международни списания. Към тях трябва да се добави и участието в множество проекти.

Въз основа на всичко отбелязано до тук, убедено препоръчвам на членовете на научното жури, да предложи на почитаемия НС да присъди на гл. ас. НИКОЛИНА МИХАЙЛОВА МИХАЙЛОВА академичната длъжност „Доцент” по професионално направление 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност Имунология.

06.07.2021 г

(Проф. Нина Ивановска, дбн)