

СТАНОВИЩЕ

От проф. Андрей Иванов Чорбанов за дисертационен труд, представен пред научно жури, сформирано със заповед № I-88/28.06.2024 г. на директора на Институт по микробиология - БАН за защита и придобиване на образователната и научна степен „Доктор” по Професионално направление: 4.3. ”Биологични науки” - научна специалност: ”Имунология”.

Автор на дисертационния труд: Силвия Любенова Брадянова, редовен докторант в отдел ”Имунология” при Институт по микробиология - БАН

Тема на дисертационния труд: „Функционално потискане на автореактивни Т клетки чрез антицелулоза терапия при миши и хуманизиран NSG модели на Системен Лупус Еритематозус ”

Научен ръководител: проф. Андрей Чорбанов, дб

Актуалност и значимост на дисертационния труд:

Правилното функциониране на имунната система при здрави индивиди поддържа постоянен толеранс към собствените структури, както и към чужди такива без потенциална опасност за макроорганизма. Диференцирането на „чуждо” от „свое”, както и „опасно” от „безопасно” е основен приоритет на множество клетъчни, рецепторни и сигнални механизми, посредством които става възможна нормалната функция на другите органи и тъкани.

Не така стоят нещата в редица патологични състояния, като разнообразните форми и прояви на автоимунитета. При тях имунната система работи по един погрешен начин, развиваща форми на възпаление и увреждаща своите собствените структури.

Системният лупус еритематозус е патологично състояние с все по-широко разпространение в развитието на страните, което обуславя неговото високо социално значение. Както острите, така и хроничните форми на възпаление оказват изключителен икономически, психологически и социален натиск върху засегнатите пациенти и техните семейства. Масово прилаганите лекарствени средства за имуносупресия се характеризират с неспецифичност, недостатъчна ефикасност и странични реакции. Алтернатива на това лечение са високо-специфичните терапии, насочени само към клетките, отговорни за тези състояния. Такива са различни инженерни молекули и моноклонални антитела, насочвани към хипер-активираните автореактивни В и Т клетки, участващи в патологичния отговор. Мишите и хуманизираните NSG животински модели на тези прототипни заболявания са удачна възможност за изучаване на човешка патология в реални експериментални условия, предшестващи клинични изпитвания с пациенти. Смятам, че темата разработвана от Силвия Брадянова отговаря на актуалните нужди на съвременната медицина.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е написан в обем от 114 стандартни страници. Структуриран е по общоприетият (макар и неофициален) принцип – заглавна страница; съдържание - 3 страници; използвани съкращения – 3 страници; увод - 1 страница; литературен обзор - 27 страници; цел и задачи - 2 страници; материали и методи – 16 страници; резултати - 35 страници; дискусия - 9 страници; изводи - 1 страница; приноси - 1 страница; публикации, цитати и участия в научни прояви – 4 страници; литература – 11 страници. Използваната литература включва 193 източника, съществена част от които са от последните 10 години. Дисертационният труд е онагледен с 42 фигури и 2 таблици.

Литературният обзор е достатъчно обстоятелствен по отношение на всички аспекти на двата експериментални модела, използвани в дисертационния труд. Обзорът описва последователно проблемата от молекулярно ниво, преминаващ през клетъчно ниво и клетъчно–медианите процеси и се стига до чисто клиничния аспект и патогенезата на заболяването. Докторантът е показал много мащабен поглед, базиран на изследванията на много голям брой научни екипи.

Целта на настоящият дисертационен труд е ясно и логично следствие на зададените в обзора въпроси, касаещи спецификата на проблемата, а поставените **задачи** са добре дефинирани.

В раздел „**Материали и методи**” са демонстрирани възможностите и познанията на докторанта да използва всички достъпни средства за реализация на формулираните задачи. Правилният подбор на методологични средства заедно с техническите възможности, граници на чувствителност и доверителност, както и теоретичната достоверност на използваните методи и апарати са критериите за точност на получените резултати, както и възможността за тяхното интерпретиране. Силвия е вече 12 години в лабораториите на Институт по Микробиология, като през тях е имала възможност да усвои много голям брой техники и протоколи. Силвия Бранянова на практика е използвала всички достъпни методи и апарати за реализиране на поставените задачи, а за някои от тях е използвана апаратура и know-how в други институции в чужбина. Смятам, че това е правилният път за реализация на по-мащабни научни проучвания.

Резултатите от извършените експерименти са представени в две фактологически разделени части, отговарящи на поставените задачи. Двата експериментални модела и подхода за терапия с моноклоналното антитяло са описани в логичен порядък, започващи от изследвания *in vitro* на неговата функционалност и специфичност, продължава се през генерирането на експерименталните животински модели и се завършва с реалните *in vivo* тестове и наблюдения на пато-физиологичните характеристики на заболяването. И двата животински модела за тестване на моноклоналното терапевтично антитяло представляват голямо експериментално предизвикателство, свързано с многото неизвестни в тези модели. И двете публикации,

съдържащи резултати от проведените експерименти са в сериозни международни списания, които сами по себе си, както и представените многобройни доклади и постери на различни национални и международни форуми (някои от тях на най-високо ниво) са достатъчно сериозна рецензия и атестация за качеството на дисертационния труд.

Двете експериментални части са последвани в съответната **дискусия**. Резултатите са обсъдени и коментирани на базата на резултати от множество научни групи, работещи по близки теми и използващи различни похвати. Разделянето на дискусията от резултатите създава впечатления за критично мислене и готовността за обсъждане на получените данни, което е много важен атестат за формиране на обективен поглед върху собствената работа на всеки млад учен.

Представените **изводи** са логичен резултат от проведените експерименти, обобщавайки най-важните от тях.

Приносите в дисертационния труд ще бъдат оценени в бъдеще от откритите през годините цитати на публикуваните статии. Като съавтор в тях аз се надявам на широк отзвук в научната общност и бъдещо развитие на експерименталните модели.

Критичните ми бележки и препоръки, касаещи и мен самия като научен ръководител са свързани с чисто медицинският аспект на заболяването, което е традиционна наша слабост. Открити бяха както правописни, така и някои стилистични грешки. Като научен ръководител мога да потвърдя личния принос на Силвия Брадянова в изработването и написването на дисертацията.

Заклучение

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Националния семинар по "Имунология" на Институт по микробиология "Стефан Ангелов", БАН. Докторант Силвия Брадянова е един много квалифициран и рутиниран млад учен, който владее голям арсенал от лабораторни техники и експериментални животински модели. Това ми дава основание да считам, че дисертационния труд отговаря напълно на Закона за развитие на Академичния състав в РБ, както и правилниците на БАН и на Института по микробиология - БАН за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор” на Силвия Брадянова в Професионално направление: 4.3. ”Биологични науки” по научната специалност “Имунология”.

12. 07. 2024 г

Изготвил становището:

София

/проф. Андрей Чорбанов, дб/