

## СТАНОВИЩЕ

от проф. Радостина Ивайлова Александрова, доктор (секция „Патология”, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей – БАН) - член на Научно жури съгласно заповед № I – 88/ 26.06.2024 г. на Директора на Института по микробиология „Стефан Ангелов“ – Българска академия на науките (ИМик - БАН)

Относно дисертационен труд на тема: „Функционално потискане на автореактивни Т клетки чрез антитялова терапия при миши и хуманизиран NSG модели на Системен Лупус Еритематозус”

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” („Имунология“)

на докторанта Силвия Любенова Брадянова, ИМик - БАН, София, България

с научен ръководител: проф. д-р Андрей Чорбанов, ИМик -БАН, София, България

### **1. Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Актуалността и значимостта на представения дисертационен труд са извън всяко съмнение. Достатъчно е да припомним, че автоимунните заболявания са сред водещите медицински и обществени предизвикателства на нашето време и засягат от 3 до 8% от жителите на планетата. Те са трудни за диагностициране и още по-трудни за лечение – практически терапевтичната стратегия при тях е да бъде постигната ремисия на заболяването и тя да бъде успешно поддържана. Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е един от основните представители на тази група заболявания.

Темата е в съответствие с целите на Националната стратегията за развитие на научните изследвания в Република България 2017-2030, както и с приоритетите на програмата „Хоризонт Европа“ на ЕК, тъй като допринася за подобряването на здравето и повишаването на качеството на живота, подпомагайки решаването на глобални предизвикателства, каквито са автоимунните заболявания, и създавайки предпоставка за постигане на върхови научни постижения.

### **2. Преглед на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 112 страници (извън Заглавната страница и страницата с благодарностите) и включва: Съдржание (3 стр.), Списък на използваните съкращения (3 стр.), Увод (1 стр.), Литературен обзор (27 стр.), Цели и задачи (2 стр.), Материали и методи (16 стр.), Резултати (35 стр.), Дискусия (9 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Списък на публикации, участия в научни форуми в областта на

дисертационния труд и цитати (3 стр.), Използвана литература (11 стр.). Илюстрирана е с 1 таблици и 42 цветни или черно-бели фигури с високо качество.

Още във **Въведението** докторантката Силвия Брадянова разкрива необходимостта от разработването на представения дисертационен труд, подчертавайки нуждата от създаване на специфични трепии, насочени към патологичните механизми и пътища, участващи в развитието на системния лупус еритематозус. Авторката насочва вниманието ни към анексин А1 (ANX A1) – молекула с важно значение за вродения имунен отговор, чиито функции се разпростират към пролиферацията и диференциацията на клетките, възстановяването на клетъчните мембрани и апоптозата и който е един от ключовите играчи за осъществяване на замисъла на дисертацията.

**Литературният обзор** засяга няколко основни теми, както следва:

**Автоимунитет и автоимунни заболявания** - в тази част е направен общ преглед на автоимунитета и автоимунните заболявания; факторите, които може да допринесат за отключването им; пътищата за избягване на толерантността към собствените структури; различната чувствителност на мъжките и женските индивиди към тези имунопатологии;

**Системен лупус еритематозус (СЛЕ)** и неговите варианти, клиничната им картина и „играчите“ и механизмите, които стоят зад тях;

Активностите на мултигенното семейство фосфолипид – свързващи протеини анексини и по-конкретно **анексин А1** и потенциалното му значение като регулатор на имунния отговор;

Очертани **са съвременните подходи за лечение на СЛЕ**, постигнатите през последните десетилетия успехи в тази област, посочено е мястото на отделните класове медикаменти, включително възможностите на насочените биологични терапии – както одобрени, така и намиращи се в клинични проучвания биологични продукти, техните мишени и механизми на действие;

Направено е обобщение на спонтанните и предизвиканите **експериментални модели на системен лупус**, посочени са специфичните им особености, предимствата и ограниченията, разгледани са основните методологии за създаване на хуманизирани миши модели на лупус, прилагани в съвременната експериментална имунология.

Литературният обзор е стегнат, но изключително информативен, написан е на издържан професионален език, но в същото време е разбираем и интересен. Той показва отличната осведоменост на докторантката по темата на дисертационния труд (и не само!), способността ѝ да анализира и обобщава.

Въз основа на направения обстоен преглед на достъпната научна литература и данните за повишена експресия на Анексин А1 по повърхността на автореактивните Т клетки при мишки със СЛЕ е изградена работна хипотеза, която допуска възможността антитяло срещу ANX A1 да потисне активността на автореактивните Т клетки, водейки до инактивиране на антитяло-продуциращите В клетки и така да ограничат изявата и прогресията на СЛЕ, предвидено е изпитването ѝ в три различни миши модели на това заболяване.

**Цели и задачи.** Целите на дисертационния труд (две на брой) са ясно и точно формулирани. За постигането им са предвидени общо 10 задачи, разпределени в две групи по 5.

Използваните **материали и методи** са прецизно подбрани и подробно описани и може да са полезни на всеки, който планира да работи в тази област. Те напълно отговарят на поставените цели и задачи. Илюстрирани са с 3 фигури.

**Резултати.** Ходът на експерименталната работа стриктно следва поставените цели и задачи. В първата част от проучването е потвърдена ролята на експресирания върху Т лимфоцитите анексин за развитието на СЛЕ в миши модели и са получени данни за имуномодулиращото влияние на анти-ANX A1 в тях.

Във втората част са получени данни, потвърждаващи терапевтичния потенциал на анти-ANX A1 антитялото върху автореактивни човешки Т лимфоцити и появата на лупусоподобни симптоми в това число отлагане на имунни комплекси в бъбреците и потискане на бъбречните дисфункции при хуманизиран модел в NOD-SCID gamma (NSG) мишки.

Извършена е огромна по обем работа, експериментите са осъществени в голям брой повторения (пет), резултатите са убедителни и определено заслужават внимание.

Разделът е онагледен с 28 отлично изработени фигури.

Запознаването с раздела „Дискусия“ е истинско интелектуално удоволствие. Тя дава възможност за пълноценно осмисляне на получените оригинални резултати на фона на известното към момента знание и оценяване на значението им за по-доброто изясняване на биологията и имунопатологията на СЛЕ и отворената врата към нови подходи за неговото овладяване. Последното заслужава специално внимание, тъй като при подготвянето на дисертационния труд докторантката и научният ръководител насочват интереса си към свръхактивизираните Т клетки като основна терапевтична цел, вместо към автореактивните В лимфоцити.

**Изводите** Въз основа на получените резултати са направени 12 извода, които напълно приемам.

Съгласна съм и с обособените 4 **приноса**, един от които е с фундаментално значение, а останалите 3 са с научноприложен характер.

Списъкът на **цитираната литература** обхваща 193 заглавия на латиница, 47% от които (90 броя) са публикувани от 2014 г. насам.

### **3. Оценка на съответствието между Автореферата и дисертационния труд**

Авторефератът е изработен в пълно съответствие с дисертационния труд и представя в съкратен вариант същността на проучването, последователността на експерименталната работа, получените резултати и направените на тяхната основа изводи и приноси.

### **4. Публикации и участия в научни събития по темата на дисертационния труд**

По темата на дисертационния труд са публикувани две статии в международни списания с импакт фактор: „Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis“ (5-годишен импакт фактор 3.9, Q2/Q3) и „Clinical and Experimental Immunology“ (5-годишен импакт фактор 4.5, Q2). В едната от тях Силвия Брадянова е първи автор. Към момента на предаване на документите за защита на дисертационния труд публикацията в списание „Clin. Exp. Immunol.“ вече е събрала 16 цитата, което говори за отличния ѝ прием сред научната общност.

Получените нови знания и оригинални резултати са представени на 12 научни форума у нас и в чужбина (Италия, Словакия, Армения, Нидерландия, Турция).

## **5. Критични бележки и коментари, препоръки, въпроси към докторанта**

Нямам забележки по същество.

Забелявах някои дребни технически грешки (напр. погрешно написани или липсващи буквички или предлози), които по никакъв начин не намаляват качествата на дисертационния труд.

## **6. Автобиографични данни**

Силвия Брадянова е завършила СОУ „Нешо Бончев“ в град Панагюрище през 2010 г. Последователно е придобила ОКС „Бакалавър“ по „Молекулярна биология“ (2014 г.) и ОКС „Магистър“ по „Генно и клетъчно инженерство“ (2016 г.) в Биологическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“. Още като студентка започва да се обучава като стажант в Лабораторията по експериментална имунология към ИМиК „Стефан Ангелов“ – БАН. Впоследствие е назначена като асистент в същата лаборатория, където подготвя и дисертационния си труд.

Силвия Брадянова е съавтор на 12 публикации в международни списания с импакт фактор, участвала е в колектива на 17 научноизследователски и научноприложни проекти, финансирани от различни източници, както и в Националната научна програма „Млади учени и постдокторанти“, включила се е в редица научни събития (конференции, конгреси, училища, работни срещи) у нас и в чужбина, спечелила е стипендии.

## **7. Заключение**

Представеният дисертационен труд е посветен на актуална и значима тема, предвидените в него цели и задачи са изцяло постигнати, при това на високо научно ниво, а получените оригинални резултати са безспорен принос в областта на имунологията, имунохимията и експерименталната медицина.

В хода на подготовката, докторантката Силвия Брадянова е разширила и надградила своята биомедицинска култура, усвоила е богат спектър от съвременни имунологични, биохимични, хистологични методи и техники, израснала е като способен и перспективен учен. Активно се е включила в подготовката и успешното изпълнение на амбициозен научноизследователски проект, който със своите иновативни идеи и професионално осъществяване не отстъпва на добрите европейски и световни примери. И най-важното: получените при изпълнението на дисертационния труд резултати подобряват разбирането ни за системния лупус еритематозус и очертават обещаващи възможности за контрола върху него. Положенията от докторантката и научния ръководител усилия при подготовката на дисертационния труд и полученият краен продукт заслужават висока оценка.

Всичко това ми дава основание да смятам, че представеният дисертационен труд отговаря напълно на Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и на правилника за неговото приложение в Института по микробиология „Стефан Ангелов“ – Българска академия на науките, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Уважаемото Научно жури да присъдят на Силвия Любенова Брадянова образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3 Биологически науки (Имунология).

15 юли 2024 г.

.....  
/Проф. Р. Александрова/