

# 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 –168/ 29.11.2024 г. на Директора на Института по микробиология „Стефан Ангелов“ – Българска академия на науките (ИМик - БАН)

Относно дисертационен труд на тема: „Нов подход за лечение на миши модел на меланом чрез епитоп-специфично туморно инхибиране”

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 Емилия Захария Стоянова, 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. Те произлизат от поне две обстоятелства: 1) Значението на раковите заболявания, и в частност на малигнения меланом, като едно от най-големите здравни и социални предизвикателства на нашето време; 2) Разпознаването на имуноterapia като един от най-обещаващите подходи в онкологията и необходимостта от нейното развитие и усъвършенстване.

Фактът, че в страната ни има подготвени специалисти, които успешно работят в тази област, е гордост за българската наука и я поставя на картата на световния научен елит.

Темата е в съответствие с целите на Националната стратегия 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 раковите заболявания, и създавайки предпоставка за постигане на върхови научни постижения.

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

Дисертационният труд е написан на 119 страници и включва: Заглавна страница, Съдържание (3 стр.), Списък на използваните съкращения (3 стр.), Увод (1 стр.), Литературен обзор (43 стр.), Цели и задачи (1 стр.), Материали и методи (17 стр.), Резултати (35 стр.), Дискусия (10 стр.), Изводи (1 стр.), Списък на публикации и участия

в научни форуми в областта на дисертационния труд (1 стр.), Използвана литература (13 стр.). Илюстрирана е с 52 фигури с високо качество.

**Уводът** въвежда директно читателя в същността на проблема; причините, поради които докторантът и научният ръководител са се насочили към изолирани от гастроподи хемоцианини; получените при подготовката на дисертационния труд резултати.

**Литературният обзор** може да бъде разделен на пет части:

Първата част описва накратко биологията и поведението на туморните клетки и особеностите на раковите заболявания, по-специално на туморните образувания на кожата и особено малигнения меланом.

Втората част е посветена на туморната имунология и разглежда ролята на вродения и придобития имунен отговор.

Третата част прави преглед на терапевтичните подходи при меланома, като е отделено внимание на противотуморните ваксини.

В четвъртата част е намерила място информация за природните продукти като противотуморни агенти, специално внимание е отделено на антиотуморното действие на хемоцианините.

Последната част запознава читателите с използваните в експерименталната практика миши модели; възможностите, които предлагат, силните им страни и ограниченията, с които трябва да се съобразим.

Литературният обзор демонстрира отличната теоретична подготовка на докторантката, уменията ѝ да работи с литературни източници. Представява интерес за всички, които работят в областта на експерименталната онкология и туморната имунология. Разделът е илюстриран със 17 фигури.

**Цели и задачи.** Целта на дисертационния труд и предвидените за постигането ѝ 4 задачи са ясно и точно формулирани.

За осъществяването им са подбрани широк спектър от подходящи съвременни **материали и методи**. Описани са достатъчно подробно и може да са полезни на всеки, който работи в тази област. Илюстрирани са с 8 фигури.

**Резултати.** Ходът на експерименталната работа стриктно следва поставените цели и задачи. В първата част от проучването е изследвана ефективността на приложената експериментална терапия с хемоцианини RtH или NaH. Установено е, че при различните схеми на имунизация тя води до потискане на туморния растеж и удължаване продължителността на живота на третираните лабораторни животни; предизвиква поява на високи нива на IgM специфични антитела, образуване на имунни клетъчни инфилтрати в туморите; синтез на провъзпалителни цитокини; изява на тумор-специфични цитотоксични Т лимфоцити (CTL) и високи нива на тумор-инфилтрирани M1 макрофаги.

Втората група експерименти проследяват последствията от прилагането на протеиново-конструирани ваксини RtH-GD3P4 или NaH-GD3P4. Намерено е, че и трите схеми на имунизация намаляват честотата на поява на туморите, потискат растежа им и удължават преживяемостта на лекуваните животни; наблюдавани са инфилтрация на имунокомпетентни клетки в туморите, образуване на тумор-специфични CTL в слезката, високи стойности на специфични анти-B16F10 IgM антитела в серумите от експерименталните групи и значително по-високи нива на тумор-инфилтрирани M1 макрофаги, в сравнение с нетретираните контролни животни.

Извършена е огромна по обем работа, резултатите са убедителни и определено заслужават внимание. Разделът е онагледен с 27 прецизно изработени фигури.

Отлично подготвен е и разделът „Дискусия“, който „осмисля“ получените резултати в светлината на наличното към момента познание и очертава значението и оригиналността им. Обсъждането е може би най-трудната част при изработването на една дисертация и е своеобразен изпит за научната зрялост на докторанта и уменията на ръководителя да обучава – в случая и двамата са се справили успешно.

Направени са две групи **изводи** въз основа на данните, получени при приложената експериментална терапия с хемоцианини RtH или NaH и терапията с протеиново-конструирани ваксини RtH-GD3P4 или NaH-GD3P4, които напълно приемам.

В дисертационния труд не са включени **приноси**. Получените оригинални резултати обаче са в една изключително бързо развиваща се и иновативна област и всеки един от тях е принос – като се започне от въведения експериментален модел и се премине през информацията, разкриваща потенциалните възможности за прилагане на изпитваните хемоцианини и създадените с тяхна помощ ваксини като имунотерапевтични агенти при злокачествения меланом.

Списъкът на **цитираната литература** обхваща 134 заглавия на латиница, 67% от които (90 броя) са публикувани от 2015 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.

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

По темата на дисертационния труд са публикувани две статии (публикувани през 2022 и 2024) в авторитетното международно списание „Marine Drugs” (импакт фактор 5.4 – 2022, Q1; импакт фактор 4.9 за 2024, Q1). Получените нови знания и оригинални резултати са представени на 7 научни форума у нас и в чужбина (Сърбия, Франция).

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

Нямам забележки по същество, но забелязах някои технически пропуски – ето част от тях:

За читателя би било по-лесно да се ориентира, ако включените в Списъка със съкращения термини са подредени по азбучен ред.

Може би мястото на информацията за това къде е подготвен дисертационният труд и кой е източникът на финансиране не е на заглавната страница.

Изразът „заразяване“ не е подходящ, когато става дума за инокулиране на туморни клетки.

Забелязах някои дребни технически грешки (напр. пропуснати запетайки). Забелязаните пропуски по никакъв начин не намаляват качествата на дисертационния труд.

## **6. Автобиографични данни и лични впечатления от докторанта**

Емилия Стоянова е завършила паралелка с природоматематически профил „Биология с английски език“ в 29 СОУ „Кузман Шапкарев“ в София. През 2018 година придобива ОКС „Бакалавър“ по „Биология – обща и приложна“, през 2020 г. става „Магистър“ по „Биохимия“ 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, където след успешно представяне на конкурс е зачислена като редовен докторант на 01.01.2021 г. От ноември 2022 г. работи като лаборант в отдел „Клинична лаборатория“ на Университетската специализирана болница за активно лечение по онкология „Иван Черноеземски“ в София.

Познавам Емилия Стоянова като една от моите студентки в курсовете по „Патобиохимия“ и „Туморна имунология“ в Биологическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“. Впечатли ме с високата си мотивация да усвоява нови знания, с отговорността си, свежите идеи и готовността да представя и обосновава да отстоява гледната си точка.

## **7. Заключение**

Представеният дисертационен труд е посветен на актуална и значима тема, поставените 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, туморната биология и експерименталната онкология.

В хода на подготовката, докторантката Емилия Стянова е усъвършенствала биомедицинските си познания, усвоила е разнообразни съвременни и класически имунологични, имунохимични, биохимични, цитотоксични, хистологични методи и техники, работа с клетъчни култури и лабораторни животни, извървяла е пътя от обещаващ студент и помощник към самостоятелно мислещ учен, способен да посрещне предизвикателствата на изследователската дейност в XXI век. Активно се е включила в планирането и успешното изпълнение на амбициозен научноизследователски проект, който със своите оригинални идеи и професионално осъществяване отговаря на утвърдените европейски и световни стандарти. И най-важното: получените при изпълнението на дисертационния труд резултати отварят вратата към нови възможности за (имуно)терапия на едно от най-агресивните туморни заболявания – малигненият меланом. Положеният от докторантката и научния ръководител 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 Емилия Захария Стоянова образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3 Биологически науки (Имунология).

10.01.2025 г.

.....

/Проф. Р. Александрова/