

# СТАНОВИЩЕ

от чл.-кор. проф. д-р Сорен Б. Хайрабедян, дбн

Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“, БАН

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“  
професионално направление "4.3. Биологични науки“, от областна висшето образование „4.  
Природни науки, математика и информатика“  
докторска програма по акредитирано научна специалност "Имунология"

**Докторант:** Емилия Захария Стоянова

**Форма на докторантурата:** Редовна форма на обучение

**Лаборатория:** Департамент по имунология, Лаборатория експериментална имунология,

**Институция:** Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН (ИМикБ-БАН)

**Тема:** „Нов подход за лечение на миши модел на меланом чрез епитоп-специфично туморно инхибиране“

**Научен ръководител:** проф. д-р Андрей Иванов Чорбанов, дбн

## 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали от Емилия Стоянова е в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и правилниците на Българската академия на науките и ИМикБ-БАН. Трудът включва подробна дисертация, автореферат и две публикувани статии в реферирани научни списания с висок импакт фактор (ранг Q1). Докторантката участва активно в научната общност – има участия в общо 6 форума (3 от които международни) и е участник по финансиран научен проект. Емилия Стоянова се утвърждава като млад, но перспективен учен в областта на онкоимунологията и притежава широкообхватна научна подготовка. Завършила е магистратура по молекулярна биология в Софийския университет „Св. Климент Охридски“ и има задграничен изследователски опит в лаборатории в Германия и Нидерландия, където задълбочава познанията си в областта на противотуморната имунотерапия.

## 2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е тематично фокусиран върху един от най-актуалните аспекти на онкоимунологията – имунотерапевтичните подходи при агресивни форми на рак, в частност меланом. Терапевтичното приложение на епитоп-специфично туморно инхибиране чрез конюгирани хемоцианинови ваксини е иновативен подход, който кореспондира с глобалния стремеж за разработване на по-ефективни и щадящи методи за лечение на малигнени

заболявания. В контекста на растящата честота на меланома и утежнената му прогноза, подобна стратегия притежава съществено научно и практически-приложно значение.

### **3. Познаване на проблема**

Докторант Стоянова демонстрира задълбочен анализ на съвременната научната литература и проблематика, отразен в обширен литературен обзор (обхващащ 35 страници) с множество фигури и примери, които визуализират ключови аспекти на туморната биология, имунологичните механизми при малигнените тумори и предимствата на имунотерапевтичните подходи. Особено впечатляващо е разглеждането на тумор-асоциирани въглехидратни антигени (ТАСА) и ролята им в имуносупресивните механизми, което допринася за разширено разбиране на патогенезата на меланома и възможностите за намеса в туморната микросреда. Детайлният обзор включва и редица публикации от последните пет години, потвърждаващ, че дисертацията отчита най-новите тенденции в онкоимунологията. Съдържанието на дисертацията е представено на 129 страници, илюстрирано с общо 52 фигури (включително 12 в литературния обзор) и 8 таблици. Резултатите са систематично описани на 45 страници, докато дискусиата се простира върху 15 страници, давайки възможност за задълбочен коментар и интерпретация на получените данни.

### **4. Методика на изследването**

Методологията на дисертационния труд е съвременна и добре структурирана.

Експерименталната платформа е изградена въз основа на класически и модерни методи в онкоимунологията. Използван е миши модел на меланом (генериран посредством приложение на клетъчната линия B16F10) и са проучени три стратегии за ваксиниране, базирани на конюгирани хемоцианинови ваксини (RtH и NaH) с GD3P4 мимотопен пептид. Всяка схема се отличава със специфични характеристики:

- **Първа схема:** Ранно ваксиниране за бързо активиране на M1 макрофагите и умерен контрол върху туморния растеж.
- **Втора схема:** Комбинира продължителна имуностимулация и засилена цитотоксичност, като последният фактор се асоциира с повишена секреция на IFN- $\gamma$  и IL-12, водеща до максимално удължаване на преживяемостта.
- **Трета схема:** Стратегия за забавено приложение, ориентирана към дългосрочна защита, но с по-малко изразен ефект върху туморния контрол.

Методите за оценка на ефективността включват ELISA за установяване на профилите на провъзпалителни цитокини, имунофенотипизиране за анализ на ключови клетъчни популации (цитотоксични Т лимфоцити, M1 макрофаги, регулаторни Т клетки), хистологични изследвания на туморната микросреда и ELISpot за прецизно определяне на цитокинова активност на

клетъчно ниво. Цялостният експериментален дизайн е актуален и отговаря на изискванията за системно изследване на противотуморния имунен отговор.

## **5. Основни научни приноси**

### **А. Създаване на нови хемоцианинови ваксини с антитуморен ефект при миши меланомен модел:**

Разработени и тествани са иновативни конюгати на хемоцианини (RtH и HaH) с GD3P4 мимотопен пептид, приложени в три различни схеми, всяка от които модулира имунния отговор по специфичен начин (преживяемост и имунен отговор). Втората схема, комбинираща ваксиниране с продължителна имуностимулация, води до значително увеличаване на CTL и про-инфламаторните цитокини, и показва най-добри резултати за потискане на туморния растеж, възстановяване на имунния надзор и удължаване на преживяемостта. Тази схема води до оптимален баланс между активиране на ключови клетъчни популации и дългосрочна защита срещу туморно развитие.

### **Б. Идентификация на цитотоксичен и хуморален компонент в противотуморния отговор**

Установено е, че приложените ваксини индуцират образуването на специфични антитела и стимулират цитотоксични Т лимфоцити (CD8+) и продукция на IFN- $\gamma$ , което води до ефективно ограничаване на меланомната прогресия. Най-отчетливи ползи са наблюдавани отново при втората схема на ваксинация.

### **В. Проследяване на клетъчна и цитокинова динамика**

Наблюдавано е значително увеличение на M1 макрофагите и проинфламаторните цитокини (IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\alpha$ ), особено при комбинирано и продължително имуностимулиране. Тези резултати ясно демонстрират потенциала на разработените ваксини да възстановяват имунния надзор и да модулират туморната микросреда.

### **Г. Оптимизация на ваксинационната схема**

Сред трите изследвани стратегии най-ефективната е тази с продължителна имуностимулация (втората схема), която води до най-високи нива на цитотоксичност и удължена преживяемост. Този извод предоставя конкретна насока за бъдещо клинично прилагане на подобни ваксини.

## **6. Оценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Емилия Стоянова е първи автор в две висококачествени научни публикации (с импакт фактори 5.4 и 4.8), които валидират международния престиж на представените резултати. Самостоятелната ѝ роля в проектирането и провеждането на експерименталните проучвания е

отразена ясно, а възможността ѝ да публикува във водещи списания говори за високо ниво на компетентност и академична зрялост.

## 7. Автореферат

Авторефератът (71 страници, 52 фигури и 134 библиографски източника) коректно представя структурата на дисертацията, нейните цели и получените резултати. Докторантката е успяла да обобщи научния принос и практическото значение на разработената методология, което се вписва в стандартите на академичното публикуване.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа *научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на Института по Микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилниците на БАН и на ИМикБ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че *Емилия Стоянова* притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Имунология“, като докторант редовна форма на обучение, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам** на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на *Емилия Захария Стоянова* в докторска програма по научна специалност „Имунология“, в професионално направление 4.3. Биологични науки, от областна висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика.

09.01.2025 г.

**Изготвил становището:**

чл.-кор. проф. д-р Сорен Хайрабедян, дбн