

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Иванка Георгиева Цачева,

Лаборатория по молекулярна имунология,

Катедра Биохимия, Биологически факултет,

Софийски Университет “Св. Климент Охридски”

на дисертационен труд, подготвен за присъждане на образователната и научна степен

'доктор'

с автор: **Никола Ралчев Ралчев**

Тема: Потискане на антиген-специфични В лимфоцити чрез протеинови инженерни молекули при реакции на свръхчувствителност

с научен ръководител: проф. д-р Андрей Чорбанов

по направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Имунология“

Дисертационният труд на Никола Ралчев е посветен на тема, която представлява проблем за все повече хора в днешно време, а именно клиничното проявление на алергия към домашен прах като вид свръхчувствителност на имунната система, предизвикана от комбинация фактори, които включват наследствена предразположеност и съвременните условия на живот. Последните са с много голяма тежест при отключване на алергичното състояние и са в основата на честотата и тежестта на последващи алергични епизоди. Алергични реакции могат да бъдат предизвикани при все отделен индивид във всеки момент от живота му и за съжаление могат да се доразвият в хронични патологии.

Акарите на домашния прах (HDM) са най-честите причинители на респираторни алергии, като причиняват алергичен ринит и алергична астма. Един от основните алергични източници за пациентите с алергия към HDM в световен мащаб е видът микрокърлежи *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt). Алергените, разпространявани в средата от тях, са идентифицирани, охарактеризирани като молекулни структури и класифицирани в три групи според обхвата на разпространение при сенситизирани индивиди. Der p 1 е един от основните алергени, на който с алергия реагират над 80% от Dpt - чувствителните индивиди. Алергичната реакция е съпроводена с появата на IgE антитела и активацията на съответните по специфичност В клетки, които могат да бъдат прицелни за създаването на селективен терапевтичен подход за елиминирането им, а оттам и до намаляване на титрите алерген-специфични антитела. Като се има предвид,

че подходът за контрол на алергичните епизоди се извършва със симптоматични лекарствени средства, то след приключване на приема им пациентът не е предпазен от нов алергичен пристъп при следваща среща с алергена. В този смисъл създаването на терапевтичен подход за лечение, а не само за облекчаване на текущи симптоми, е необходима, належаща задача.

Никола Ралчев представя дисертация, която обхваща 106 страници и която следва класическата структура – увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, дискусия, изводи и приноси.

Уводът е кратък и насочен към разглеждания проблем, с което отлично аргументира последващата експериментална разработка. Литературният обзор представя всички аспекти на съвременното схващане за молекулните механизми на реакциите на свръхчувствителност и в частност на алергиите. Дискутирани са основните източници на алергени в домашния прах, техните алергенни свойства, както и взаимодействието им с имунната система. Представени са прилаганите към момента терапевтични подходи – антихистамини, антагонисти на левкотриени, кортикостероиди и алерген-специфична терапия. Литературният обзор съдържа още информация за използваните миши модели на алергия към HDM. Представена е информация за експресията на два ключови рецептора – CR1 и Fc γ RIIb, както и тяхното участие в механизма на алергична симптоматика.

Литературният обзор на Никола като цяло представлява отлично балансиран текст като съдържание, включени теми и фактология, демонстрира неговата отлична осведоменост и умение да систематизира и представя в есенциален вид информация от множество източници по отношение на разглеждания проблем.

В основата на разработения дисертационен труд стои целта да се постигне селективно потискане на алерген-специфичните В клетки и съответното понижение в продукцията на алерген-специфични антитела в два модела - хуманизиран Rag2- γ c-модел и миши BALB/c модел на хронично алергично възпаление.

За осъществяване на цялостния замисъл на комплексния експериментален дизайн са разработени двата миши модела и са конструирани една химерна молекула на основата на човешки CR1, в чийто състав влиза пептид p52-71, отговарящ по секвенция на идентифициран епитоп на алергена Der p 1 и друга химерна молекула на основата на мишия Fc γ RIIb със същия епитоп-носител пептид.

В глава материали и методи са представени използваните препаративни и аналитични методи – богат набор от молекулярно-биологични, имунологични, биохимични, клетъчни и др. Методите са описани прецизно, съобразно стила на научните публикации и с необходимите параметри и условия, които позволяват да бъдат възпроизведени от всеки заинтересован експериментатор. Методите са подбрани адекватно на поставените задачи и така, че да се осигурят експериментални данни, получени по принципно допълващи се подходи за подкрепа на една и съща закономерност.

В резултат на проведените експерименти са разработени двата модела и е проведена терапия със съответната химерна молекула. В хуманизирания модел третирането с човешката CR1-специфична Dp52-71 химера намалява нивата на алергичните IgE антитела, общото количество белтък и β -хексозаминидазата в белодробен лаваш. Също така се постига намаляване броя на инфилтрираните човешки лимфоцити в белия дроб и потискане на общото периваскуларно възпаление в белите дробове на хуманизираните мишки.

При хроничния миши модел на алергия към домашен прах е установено, че Fc γ RIIb-специфичните Dp52-71 химерни молекули се свързват към Fc γ RIIb рецептора на миши В клетки и се разпознават от алерген-специфични IgG1 антитела. Намерено е, че нивата на алерген-специфичните IgG1 антитела корелират с общото количество белтък и β -хексозаминидазна активност в белодробен лаваш, както и с SiglecFhigh CD11clow еозинофили в белите дробове. Установява се свърхекспресия на Fc γ RIIb по повърхността на CD19 IgE-позитивните В клетки в белите дробове на HDM-стимулирани мишки. Третирането с мишата химера понижава нивата на алерген-специфичните IgG1 антитела в серума.

Експерименталните данни в тази глава са представени чрез 17 фигури с високо качество и необходимия статистически анализ. Те са дискутирани изчерпателно и паралелно с вече публикувани данни. Дискусията още веднъж демонстрира отличната теоретична подготовка на Никола не само в началото на експерименталния проект, но и значително повишеното му образователно ниво в хода на работата, както и развитата способност да осмисля в пълнота резултатите като зрял изследовател. Посочени са 211 литературни източника, обхващащи продължителен период на експерименти по темата алергии, от 1940 – 2024 г., което е показателно за усърдие и отговорност при подхождането към търсене на решение при дефиниран научен проблем.

Формулирани са общо 10 извода – четири, въз основа на резултатите с хуманизирания модел и шест, въз основа на резултатите от хроничния миши модел. Приемам резултатите като адекватно представящи включените в дисертационния труд експериментални данни.

Работата на Никола Ралчев има също така приноси с фундаментален и научно-приложен характер, които също приемам като коректно формулирани.

Във връзка с дисертацията са посочени две публикации – едната е в списание в Q2 от 2022 г., другата е в списание в Q1 от 2023 г. И в двете публикации Никола Ралчев е водещ автор, а научният ръководител проф. Андрей Чорбанов е кореспондиращ автор. Работата е представяна от Никола чрез постери и доклади в 9 национални и международни научни форуми.

Дисертационният труд е написан на висок научен стил. Текстът във всяка глава е биохимично издържан и терминологично прецизно представен. Оформлението на дисертацията, текст и фигури, е отлично. Заложената амбициозна цел е реализирана успешно както по отношение на наукометрия, така и по отношение на съзряването на един млад ум до изграден изследовател.

В заключение бих искала да изразя отличните си впечатления от настоящия дисертационен труд, който представя Никола Ралчев като изграден експериментатор с аналитични и експериментални умения с широк обхват. Дисертационният труд и публикациите, свързани с него, надхвърлят изискванията за придобиване на **образователната и научна степен „Доктор”**, което ми дава основание убедено да подкрепя присъждането на степента на Никола Ралчев Ралчев.

24.02.2025 г.

София

Подпис:

Иванка Цачева