



РЕЦЕНЗИЯ

по Конкурс за заемане на академична длъжност “Професор” към “Лаборатория по Репродуктивни ОМИКС технологии”, по научна специалност „Имунология“ с шифър 01.06.23, професионално направление 4.3. Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, обнародван в ДВ, бр.3/10.01.2017, стр. 190

РЕЦЕНЗЕНТ: Проф. дбн Росица Конакчиева, СУ „Св. Кл. Охридски“

Настоящият конкурс за професор е редовно обявен в ДВ, бр. бр.3/10.01.2017 и за участие в него се е явил един кандидат – доц. Красимира Тодорова-Хайрабедян, дбн, по настоящем Ръководител на Лаборатория по репродуктивни ОМИКС технологии, Институт по биология и имунология на размножаването към Българска академия на науките.

Представените в конкурса документи отговарят на изискванията посочени в Правилника за УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНИ СТЕПЕНИ И ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНИ ДЛЪЖНОСТИ в Институт по биология и имунология на размножаването към Българска академия на науките., който от своя страна е съгласуван с Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН. Представените материали характеризират кандидатката като изявен учен-изследовател с успешна експертна и административна дейност. Научните разработки са в областта на молекулярната имунология и биология, с определен афинитет към медикобиологично приложение на биоинженерни генетични подходи и микро иРНКи в туморната имунология, което съответства на номенклатурата на конкурса. Научният трудов стаж по специалността „Имунология“ е непълни 14 години, от които четири като доцент по професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Имунология“.

Биографични данни

Доцент Тодорова е завършила Магистърска програма по “Клетъчна биология и биология на развитието“ към СУ „Климент Охридски“ през 2000г. след успешна защита на дипломна работа разработена в Институт по Зоология, БАН. През 2006г. получава ОНС „Доктор“, научна специалност „Имунология“ в Институт по биология и

имунология на размножаването (ИБИР - БАН), за защитена докторска дисертация на тема: „Изследване на биомаркери при простатен карцином с диагностична и терапевтична цел“. Успешно разработва и защитава и дисертационен труд за придобиване на научна степен “доктор на биологичните науки“ към ИБИР – БАН на тема: ”Генно-регулаторна мрежа между микроРНК-204, онкофузията TMPRSS2-ERG и транскрипционни фактори със значение за метастазирането“, което я определя като последователен и утвърден учен в мултидисциплинарна научна област. От 2001 К. Тодорова работи като учен-изследовател в Секция Молекулярна имунология, ИБИР , БАН, където постепенно израства в академични степени до доцент през 2013 г. Международният и професионален опит включва позиция на постдокторант в Massachusetts General Hospital / Harvard Cutaneous Biology Research Center, Boston, USA, която изиграва важна роля в кариерното и развитие и експертиза в областта на кожата и туморната биология. Била е гост изследовател в Essex University, School of Biological Sciences, Colchester, UK и Basel University, Switzerland, по проекти свързани с влиянието на микро-РНКи върху протеомния профил при простатен карцином и туморни животински модели.

Научно-изследователска дейност

В настоящия конкурс доц. К. Тодорова участва с 15 научни статии публикувани в периода 2013 – 2017, които не са включвани в предишни конкурси с нейно участие (ОНС „Доктор“, НС „Доктор на науките“, Академично звание „Доцент“). Те включват съавторство в 10 публикации в международни научни списания с общ импакт фактор 30,602, което е доказателство за високата им научна стойност. В 3 от публикациите доц. Тодорова е първи автор, в други 9 е до трети. Представени са и докладвани резултати от научните изследвания на 11 национални и международни симпозиуми, конференции и конгреси за същия период.

Общият броят на цитиранията на всички публикации на доц. Тодорова е 124, като преобладават цитиранията на методични работи имащи отношение към биоинженерни методи за създаване на имуно- и онкотерапевтични ваксини. Справката за забелязаните цитирания е изготвена добросъвестно и включва Scopus, ISI Thomson Research и Google Scholar.

Научните трудове на доцент К. Тодорова приложени в конкурса се отнасят до няколко тематични направления в областта на имунобиологията, онкологията и репродуктивната имунология. В резултат на задълбочени и целенасочени проучвания са

постигнати съответно както чисто фундаментални медикобиологични, така и научно-приложни приноси с потенциал в неинвазивната диагностика на простатни ендокринни тумори. Най-важни в този конкурс считам очертаните приноси в посоченото от кандидатката първо направление касаещо механизми на епигенетична регулация на транскрипционни фактори имащи отношение към андрогенната сигнализация чрез некодиращи микро-РНКи, както и тяхното отношение към новообразувани фузионни гени в процеса на простатната канцерогенеза с роля в процесите на метастазиране.

Развитието на това направление е представено от три публикации (публ. 1,2,3), няколко научни съобщения и един патент, в които кандидатката има съществен личен принос отразен във водещото и място в авторския колектив. Тематиката има отношение към ново направление касаещо епигенетичния контрол на експресията на ключови транскрипционни фактори чрез некодиращи иРНК. Високата тъканна и стадийна специфичност на микроРНК експресията позволява използването им за профилиране както на специфични тумори, така и за ранно откриване на клонално-мутационни събития, водещи до клинично неизявена ракова предиспозиция. Обект на изследване е фузионен протеин - TMPRSS2:ERG, уникален за простатния аденокарцином, чиято амплификация се свързва с влошена прогноза и моделиране функциите на андрогенния рецептор. В резултат на тези изследвания са формулирани лични приноси на кандидатката, които приемам и които се изразяват основно в следните заключения:

1. Установени са промени в тумор-супресорната функция на микро-РНК-204 и трансформирането и в онкогенна. **За целта е създаден уникален метод за разпознаването на протеинови продукти на TMPRSS2:ERG.** Изследвана е и роля на тумор-супресорната микро-РНК-15а за простатната канцерогенеза, като е показана връзката ѝ с регулацията на транскрипционния фактор MYB и андрогенния рецептор като прицелни молекули на нейната тумор-супресорна активност. Установена е важна роля на микро-РНК-204 за модулиране на сигнализацията на TMPRSS2/ERG и андрогенния рецептор (AR) и фина настройка на TMPRSS2/ERG, която пречи на свръх-експресията му във фазата преди андрогенната депривация. С приложението на метод, използващ разпознаването на протеиновите продукти на гените участващи във фузията, в **публикация № 1** се показва, че онкофузията дори и да присъства в туморните клетки не винаги е активна като протеин, както и, че изследването на фузията само с антитела срещу ERG не позволява точна оценка на патогенното състояние.

2. Протеомните изследвания са установили, че miR-204 има дуалистична роля в препрограмирането на AR при простатната канцерогенеза, водещо до промотиране на

прицелни за AP гени, свързани с простатната канцерогенеза и ко-регулаторни молекули за AP. Авторите правят извод, че тумор-супресорната микро-РНК-204, въпреки че усилва експресията на поддържащия в норма епителната простатна диференциация AP, при фузия-позитивните карциномни клетки води до увеличение на AP и последващо развитие на метастатичен фенотип. В резултат на тези проучвания е депозиран български патент за ролята на микро-РНК-204 като активатор на молекули, отговарящи за хроматиновото ремоделиране, ДНК метилирането и регулацията му - **патент №1, публикации № 1, №2, №3, научни съобщения № 8, № 9, №11.**

3. Поради възможността да възникват множество некодиращи мутанти с минимално значение за канцерогенезата, е разработен метод за откриване на протеиновите продукти на генната фузия TMPRSS2:ERG, патологично формирана само в клетки от карцином на простатата. Този метод може да бъде използван за оценка на нивата на функционален протеин при експериментална работа с клетъчни линии, носители на фузията, както и в материал, получен от биологични течности (серум, урина) и/или тъкани (простатна биопсия). Изследвани са над 30 пациента с простатен карцином в напреднал III-IV стадии, като са определени и транскриптите на онкофузионния феномен. Разработеният диагностичен метод би позволил пациенти, положителни за TMPRSS2-ERG протеин да бъдат лекувани чрез химиотерапия, насочена към най-агресивните форми на простатен карцином, докато пациенти, позитивни за онко-фузията на RT-qPCR, но негативни за протеинов продукт могат да бъдат лекувани по конвенционалните схеми (андроген депривационна терапия и др.) - **патент №1, публикации № 1, №3.**

Една част от трудовете са посветени на проблеми от областта на имунобиология на репродукцията и безплодието при човека като напр. изследване ролята на имунната сигнализация в етиологията на имунологично обусловения мъжки инфертилитет и ендометриозата при жените, и изследване ролята на ембрионален имуно-модулиращ пептид като имуномодулатор с терапевтичен потенциал. Някои от тези публикации са разработени в съавторство с голям брой участници и личният принос на кандидатката не може ясно да бъде очертан (напр. **публ. 13, 14**). Според справката за приносите изготвена от доц. Годорова, освен избрания протеомно аналитичен подход, нейният личен принос се отнася главно до прилагането на биоинформатичен анализ със статистическо обогатяване на генно-онтологичните анотации на провизорните протеини, позволяващ да се определят с известна вероятност сигналните пътища, активирани в перитонеалните ендометриозни лезии като сигнализация на повърхности рецептори на имунната система,

сигнален път на Toll-подобните рецептори, активация на каскадата I- κ B kinase / NF- κ B и др.

По отношение изследване ролята на вродената имунна сигнализация в клетките на Сертоли за патогенезата на имунологично обусловения инфертилитет, с помощта на RT-qPCR и флуоцитометрични изследвания са проследени експресията на рецептори на вроден имунен отговор и инфламаторни цитокини. Установена е експресия на рецепторите на вродения имунен отговор NOD1 и NOD2, както и на инфлазамния протеин NALP3. С помощта на функционални изследвания за активиране на рецепторите и проследяване на интрацелуларната експресия на тези протеини и на някои про-инфламаторни цитокини е показана активация на инфлазамата и отделяне на активно срян IL-1 β , както и отделянето на про-инфламаторни цитокини насочващи към Th17 патологичен имунен отговор и загуба на целостта на кръвно-тестикуларната бариера. Изследването е публикувано в списанието Nature Scientific Reports (IF 5.578) с ранг 4 от 111 списания (в първите 3%), където приносят на отделните автори е ясно определен – **публикация № 4**. Приложен е нов метод за детекция на глобалния ДНК метилационен статус на ниво единична клетка, с помощта на 3D реконструкция на ядро и метилирана ДНК и анализ на обекти. Методът показва промени в ДНК метилирането в резултат на третиране на клетки на Сертоли с лиганди на рецептори на вродения имунен отговор от семейство TLR4 – **научно съобщение № 1, № 2, № 5**. Установено е, че сигнализацията посредством рецепторите от семейството на вродения имунен отговор NOD1 в клетките на Сертоли има протективен характер към плътните контакти, формиращи кръвно-тестикуларната бариера, докато активирането на сигнализация през рецептора NOD2 действа различно на контактите (**публикации 9, 10, 11**).

Методичното ниво на изследванията на доц. Тодорова-Хайрабедян е на много високо професионално ниво, за което е допринесъл без съмнение и натрупаният опит в реномирани лаборатории в чужбина – Харвард, Есекс. Основните използвани методи, в които кандидатката е доказала експертната си квалификация и които допринасят за качеството на научната и продукцията са в областта на молекулярната биология – ДНК/РНК трансфекция, изолиране на РНК и ДНК, RT-qPCR, RT-PCR, рекомбинантни ДНК технологии, молекулярно клониране, дизайн на праймери, имуноблотинг; имунологични техники – ELISA, конюгация на антитела, демаскиране на антигени, имунохистохимия; клетъчна биология – клетъчни култури, изолиране на първични клетки, криопрезервация на клетъчни линии; образни анализ – конфокална микроскопия с висока резолюция, епифлуоресцентна микроскопия, биофизични методи –

флуоресценция, луминесценция, спектрофотометрия, УВ детекция, флуоресцентно основана диференциална сканираща флуометрия и др. Профилът на специализиран научно-изследователски опит покрива модерни научни области като епигенетика, туморна имунобиология и имунорегулация, контрол върху генетични транскрипционни фактори и експресията на фузионни протеини имащи отношение към механизмите на метастазиране и ендокринна сигнализация.

Обща оценка на научно-изследователската дейност:

Научното творчество на доц. Красимира Тодорова доказва, че тя е високо квалифициран и утвърден изследовател с оригинална тематика и научни разработки. Кариерата и бележи системна научна активност и възходящ път на развитие. Научните и трудове се характеризират с висока професионална стойност, иновативност и добра цитируемост. Участието и в значителен брой международни проекти и мрежи в областта на имунотерапията на репродуктивни тумори и ролята на интерфериращи РНК доказва че тя е търсен партньор със собствен профил на научна експертиза. От 2003 год. доц. Красимира Тодорова е участвала в общо 9 научни проекта, три от които с Европейско финансиране, на един финансиран чрез Ф НИ е била ръководител, ментор е на стажанти по проекта „Студентски практики“.

Приемам справката за приносите на кандидатката, считам че приносът и оригиналността на научния продукт е обективно представен, като са изведени и перспективи за по-нататъшна научна дейност Въз основа на гореизложеното, и като имам предвид изискванията на ЗРАСРБ, правилниците за приложението му, както и Правилника за приложението му в ИБИР-БАН, преценявам цялостното научно творчество на доц. дбн Красимира Тодорова като напълно отговарящо на показателите за заемане на академичната длъжност „професор“.

Ръководство на дипломанти и докторанти

В Лабораторията по Омикс –технологии която ръководи от 2015г. доц. Тодорова-Хайрабедян полага усилия за създаване на екип от млади учени, отделяйки време за менторска и обучителна дейност. Като ментор по ОП „Човешки ресурси“, съфинансирана от Европейския фонд за развитие – Проект “Студентски практики” тя обучава студенти от БФ СУ „Климент Охридски“ по регулаторни взаимоотношения между специфични микроРНКи и транскрипционни фактори. През 2005 – 2006 е била научен ръководител на разработена и отлично защитена магистърска дипломна работа

на тема: “ CD105 и hCG като диагностични маркери при простатен карцином”, по научна специалност „Биохимия“. От 2017 е ръководител на докторант редовна форма на обучение, шифър “Имунология”, ИБИР, БАН. Изпитвам убеждение, че успешното извеждане на докторанти ще помогне на доц. Тодорова да предаде натрупания богат опит като създаде около себе си силен екип за реализиране на бъдещи идеи.

В заключение, научно-изследователската дейност на доцент дбн Красимира Тодорова-Хайрабедян се характеризира със систематичност и оригиналност в областта на молекулярната и туморната имунология. Изградила е собствена тематика с важна медикобиологична насоченост и иновативен приложен потенциал за неинвазивна диагностика на туморни маркери, която развива целенасочено в сътрудничество с изявени наши и чуждестранни специалисти и в която се стреми да включи млади сътрудници. Имайки предвид цялостната публикационна, експертна и административна дейност, участията в международни и национални форуми, ръководството и участието в научни проекти, както и дейността и като научен ръководител и ментор на студенти и магистри, считам че кандидатката притежава необходимата квалификация, опит и академични качества за да заеме академичната длъжност „професор“ в обявения конкурс.

Убедено предлагам на членовете на Научното жури да одобрят кандидатурата на доц. дбн Красимира Олегова Тодорова - Хайрабедян за заемане на академичната длъжност „професор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Имунология“ с шифър 01.06.23, за нуждите на Лаборатория по репродуктивни ОМИКС технологии, Институт по биология и имунология на размножаването към Българска академия на науките.

София, 05.06.2017 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:


/проф. дбн Росица Конакчиева/