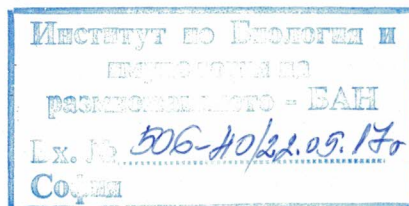


РЕЦЕНЗИЯ



По конкурс за академичната длъжност "професор" по научната специалност Имунология, заявен от лаборатория по Репродуктивни ОМИКС технологии към Института по биология и имунология на размножаването "Акад. К. Братанов" при БАН и обявен в ДВ, бр. 3 от 10.01.2017 г.

Рецензент: доцент, д-р Велислава Терзиева, дм, Институт по биология и имунология на размножаването "Акад. К. Братанов", БАН

Единствен участник в обявения конкурс е доцент Красимира Тодорова-Хайрабедян, дбн, от лаборатория по Репродуктивни ОМИКС технологии към Института по биология и имунология на размножаването "Акад. К. Братанов" – БАН.

Кратки биографични данни за кандидата

Доцент Красимира Тодорова е родена в София. През 2000 г. завършва биологическия факултет на Софийския университет "Св. Климент Охридски" с две магистратури – Клетъчна биология и биология на развитието и Педагогика, специалност "Биология и химия". Доцент Тодорова придобива научната и образователна степен "Доктор" по специалността имунология през 2006 г., след успешно защитена дисертация на тема "Изследвания върху биомаркери при карцином на простатата с възможно диагностично и терапевтично значение" с научен ръководител проф. д-р Ст. Кюркчиев.

След завършване на магистърските програми, доцент Тодорова работи последователно като биолог-специалист, асистент и главен асистент в секция Молекулярна имунология към ИБИР-БАН (2001-2007 г.). През 2013 г. доц. Тодорова е избрана за доцент по научната специалност "Имунология" в същия институт, "Лаборатория по репродуктивни ОМИКС технологии" към секция Ембриобиотехнологии при животните. От 2015 г., когато лабораторията става самостоятелно звено в ИБИР, доц. Тодорова е неин ръководител. През същата година, доц. Тодорова успешно защитава дисертация за придобиване на научната степен "Доктор на науките" на тема: "Генно-регулаторна мрежа между микроРНК-204, онкофузията TMPRSS2-ERG и транскрипционни фактори със значение за метастазирането" по специалността « Имунология ».

Доцент Тодорова е член на Българското дружество по репродуктивна имунология (от 2004 г.), на Съюза на учените в България (от 2006 г.), на Европейското и на Междуродното дружества по репродуктивна имунология (от 2011 г. и 2013 г., съответно), на Международния координационен комитет по имунология на размножаването (от 2015 г.) и на Управителния комитет на COST Action Transautophagy (от 2016 г.).

Научна продукция и анализ на наукометричните данни

Общият брой на научните трудове на доц. Тодорова е 51, включително глави в две книги. Представени са и два автореферата. От всички публикации, 33 са с импакт фактор (IF=51.557), а общият брой цитирания е 124 без автоцитирания (h-индекс=7).

В настоящия конкурс, доцент Тодорова включва и 15 публикации, публикувани за периода 2013-2017 г. в международни реферирани списания, от които с импакт фактор - 10 (66.7%). Общият им импакт фактор е 30.167 (58.5% от общия IF за цялата научна дейност на кандидатката). Трябва да се добави и заявката за български патент, както и 11 участия в международни научни форуми. Впечатление прави градацията в качеството на списанията, в които са публикациите на кандидатката – тези, с най-висок импакт фактор (>5.0) са през 2016 и 2017 г., което отразява и качеството и напредъка в научната и работа. Между тях с най-високо признание са *Thromb Haemost* (IF=5.255), *Scientific Reports* (IF=5.578), *Oncotarget* (IF=5.008). От всичките 15 публикации, с IF > 3 са 4, а с IF > 5 – 3. В пет от публикациите, доц. Тодорова е първи или последен автор, което ясно показва нейното водещо място в представения материал. От анализа на приложената справка е видно, че кандидатката е и високо-продуктивен автор - средно за едногодишен период, тя публикува по около 3 материала. Важно е да се отбележи и активното и участие в международни и национални научни форуми – 11 от общо 36, като 9/11 са международни. Доказателство за високото ниво на форумите и на представените резултати, съотв., е фактът, че при пет от тях, резюметата са публикувани в реферирани научни списания.

Научната стойност на представените публикации е онагледена от съответната справка за цитируемостта им. За целия период на работата, трудовете на доцент Тодорова са цитирани 124 пъти, от които само на статиите, излезли през последните 2 години са 11 по данни на Scopus и ISI Thomson – официално приетите в международната научна общност бази данни. Като се има предвид, че значителна част от статиите са отпечатани в периода 2015-2017 г., все още е рано да се очаква цялостна картина, но съм убедена, че броят на цитиранията предстои да нараства.

Доцент Тодорова е участвала в 6 международни проекта, като в един е ръководител, и в четири, финансирани от национални институции, вкл. ФНИ, като на един проект е ръководител, а участник – в три. Високото качество на работата, заедно с богатите теоретични познания, са направили доц. Тодорова желан научен партньор. Това твърдение се потвърждава от участието и в пет международни и две национални научни мрежи и пет колаборативни разработки.

Представените наукометрични данни са израз на високото качество на работата и познанията на доц. Тодорова. Трябва да отбележа, че всичко посочено по-горе надминава изискванията на БАН и на Правилника на ИБИР за научните степени и звания, което прави доцент Тодорова убедителен кандидат за позицията.

Анализ на научните приноси

От общо 51 научни труда, 15 не са рецензирани, т.е. доцент Тодорова не е участвала с тях в други конкурси. Ето защо, ще насоча вниманието именно към тях. Приемам представената справка и въз основа на нея ще разгледам приноси на кандидатката.

Обобщено, приносите на доцент Тодорова могат да бъдат разпределени в две групи – научни и методични.

Научните приноси са в следните три актуални направления: 1) Роля на некодиращите микро-РНК, като един от водещите механизми на епигенетична регулация на генно-регулаторни мрежи от транскрипционни фактори и взаимовръзката им с андрогенната сигнализация в простатната карциногенеза със значение за метастазирането; 2) Значение на вродената имунна сигнализация в патогенезата на имунологично-обусловения мъжки инфертилитет и ендометриозата и 3) Роля на ембрионалния имуно-модулиращ пептид като имуномодулятор с терапевтичен потенциал. Тяхната реализация е постигната чрез разработване на нови и модифициране на съществуващи методи в областта на молекулярната биология и имунологията, личен принос на кандидатката. Те са в основата на създадения от доц. Тодорова метод за детекция на фузионен протеинов продукт, без предварително известна пълна аминокиселинна последователност чрез «proximity ligation assay».

Първото направление в работата на доц. Тодорова е свързано с некодиращите микро-РНК, като ключови регулатори на клетъчния растеж, развитие и диференциация и следователно, като фактори за развитие на малигнени заболявания. Фокусът на представените разработки е върху две от тях - hsa-miR-204 и hsa-miR-15a за експресията и регулацията на фузионните протеинови продукти на TMPRSS2:ERG, уникални за простатния карцином. Доказано е значението на микро-РНК-204 за хипометилиране на промотора на гена на AP при налична онкофузия или под въздействие на транскрипционните фактори RUNX2 ETS1. Така, от тумор-супресорна микро-РНК-204, която в норма усилва експресията на AP и поддържа епителната простатна диференциация, при фузия-позитивните карциномни клетки тя води до увеличение на AP с цел препрограмиране на прицелните за AP гени и развитие на метастатичен фенотип. Тези резултати са от изключително значение не само за молекулярната патогенезата на простатния карцином. Те имат важно значение за клиничната практика при определяне прогнозата при отделния пациент и терапевтичното поведение. Така, работата на доцент Тодорова потвърждава становището, че 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.

Второто направление в работата на доцент Тодорова е в областта на вродения имунитет. Според представените публикации и справка, те могат да бъдат разпределени в две поднаправления. Първото от тях включва проучвания върху сигнализацията при ендометриоза. В проведените колаборативни проучвания, чрез използване на специфичен биоинформатичен инструмент и анализ, тя създава алгоритъм за предказване на сигнални пътища с патогенетично значение. Това, което е особено интересно и ценно е, че в конкретния случай се търсят компоненти на вродения имунитет, които могат да бъдат асоциирани с развитието на ендометриоза - Toll-like рецептори, активация на каскадата I-карра В kinase/NF-κB. Като имам предвид сложността при изследване на елементите на вродения имунитет и неголемия брой проучвания в тази област, особено при човек, приемам създадената стратегия за идентифициране на връзката - лиганд-рецептор-сигнална молекула за съществен принос с методичен и теоретичен характер.

Втората голяма група изследвания в тази област е фокусирана върху вродената имунна сигнализация в клетките на Сертоли като фактор за развитие на имунологично обусловен мъжки инфертилитет. Доцент Тодорова изследва активацията и сигнализацията през вътреклетъчните NOD1 и NOD2 рецептори, които принадлежат към групата на pattern recognition receptors (PRPs), с водещо значение при интрацелуларни патогени. Установена е връзката с инфламазомния протеин NALP3 и последващото изместване на имунния отговор към проинфламаторен - Th17. Авторката доказва, че активацията на инфламазомата е свързана и с активация на автофагоцитозния флукс. За целта, тя получава стабилна линия от Сертолиевы клетки с вектор, чийто промоторен елемент реагира на активиран NF-κB с отделянето на секретирuема алкална фосфатаза и прилага 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. Избраният експериментален подход има съществен методичен принос, който е онагледен чрез съответните публикации във високоимпактни списания. Особено интересни са теоретичните постижения по отношение на сигнализацията през двата рецептора: NOD1 в клетките на Сертоли има протективен характер към плътните контакти, формиращи кръвно-тестисната бариера, за разлика от тази през рецептора NOD2. На фона на данните в литературата за различните бактериални структури, с които реагират двата рецептора, резултатите, получени от доцент Тодорова имат съществени принос за изясняване ролята на инфламаторния сигнал като механизъм за контрол на достъпа на имунни клетки до стволuвата ниша и зоната на клетъчна увреда, чрез модулиране на междуклетъчните контакти. Освен теоретичен принос по отношение функционалната характеристика на естествения имунитет, те имат пряко отношение към имунопатогенезата на мъжкия стерилитет и следователно са клинично значими.

Третото направление е разработена в колаборативна мрежа за научни

изследвания върху ПреимплантационенФактор™ (PreImplantationFactor™), която включва около 80 научни институции от цял свят. Научните и методични приноси на доцент Тодорова са обозначени ясно в приложената справка и са онагледени в придружаващите материали. PIF е открит от проф. Итън Барнеа. Отделя се от ембрионите на всички бозайници. Освен водещата роля за виталитета на ембрионите и нормалната им имплантация, PIF има и имуномодулираща роля. Именно в последното направление са основните приноси на доц. Тодорова. Тя доказва някои от механизмите, чрез които се осъществява имунорегулаторната функция на PIF. В първия, PIF се свързва чрез обща секвенция към две прицелни молекули - *протеин дисулфид изомераза* (protein disulfide isomerases, PDI) и топлинно-шоков протеин 70 (heat shock proteins, 70; HSP70). Чрез *in silico* предсказване на свързването на PIF към кристалографския модел на последната молекула, доцент Тодорова показва, че вероятността за свързване с HSP70 е висока, когато последният е предварително свързан с молекули от анти-апоптотичните пътища на сигнализация. *Протеин дисулфид изомеразата* (protein disulfide isomerases, PDI) има значение като част от комплекса протеин дисулфид изомераза/тиоредуксин (PDI/TRX), който има функция да прихваща ROS. Потискане образуването на реактивни форми на кислорода (ROS) вероятно е в основата на способността на PIF да предотвратява забавянето на ембрионалното развитие на ембриони, третирани със серуми от пациентки с рекурентни аборти. Доцент Тодорова идентифицира и серумната фракция, и определя механизма на действие на PIF, както е представено в посочената в справката публикация.

При втория механизъм, PIF директно регулира CD2-костимулаторната молекула на Т-клетъчния рецептор, който е и рецептор за фитохемаглутинин, но без да повлиява ранната Ca^{2+} мобилизация. Специфичният принос на доцент Тодорова е в проучване на различните форми на PIF чрез структурно молекулно моделиране и молекулен докинг, и доказване водещата роля на PIF₁₅, която е и най-често секретирания форма от ембрионите. Освен това, чрез протеомен анализ тя идентифицира протеини-интерактори на PIF насочващи към взаимодействие с CD4+, CD8+ и CD14+ клетки. Така, PIF осъществява интегрирана системна имунна регулация.

Доцент Тодорова има съществен теоретичен и експериментален принос към изясняване на някои допълнителни, но много важни ефекти на PIF, като контрол на развитието на атеросклерозата на миши модел чрез своя антиинфламаторен ефект. На клетъчен Jurkat модел, в който калиевите канали са в превес на калциевите, тя показва, че това се дължи на дозо-зависимо инхибиране на Шейкърните волт-зависими калиеви канали 3 (KCNA3), подобно на кортизона.

Преподавателска и административна дейност

Доцент Тодорова е ръководител на един докторант, редовно обучение. Била е ръководител на двама дипломанти от Биологическия факултет на СУ "Св. Климент Охридски". Била е поканен външен рецензент/екзаминатор на един

докторант към Университета в Есекс, Великобритания.

По проект ReProForce доцент Тодорова е ръководила теоретичен и практически курс по флоуцитометрия за оценка на гамети в репродукцията – проект.

По ОП “Развитие на човешките ресурси”, към Европейския социален фонд, доц. Тодорова е ръководила обучението – практическо и теоретично на 11 студенти (бакалаври и магистри) от Биологическия факултет на СУ “Св. Климент Охридски”

В допълнение, доцент Тодорова е била и преподавател по биология на ученици 5-6 и 9-10 клас.

Доцент Тодорова изпълнява и административна дейност. Тя е завеждащ Лабораторията по репродуктивни ОМИКС-технологии към ИБИР-БАН от нейното създаване до момента.

Заключение: Кандидатът за професор Красимира Тодорова-Хайрабедян е доктор на науките по имунология и доцент в ИБИР. Цялостната научна продукция на доцент Тодорова показва, че тя е утвърден и високо продуктивен учен, с ясно изразена компетентност в областта на молекулярната биология и имунология. Това се потвърждава и от множеството колаборации с авторитетни научни екипи от цял свят. Получените резултати са оригинални, а нивото на списанията, в които са публикувани, отразява качеството и приноса им в съответното научно направление. Обобщено, публикационната дейност на кандидатката превишава значително заложените в правилника на ИБИР изисквания и следователно напълно им съответства. Доцент Тодорова има активна преподавателска и административна дейност, която излиза извън рамките на ИБИР-БАН.

Въз основа на гореизложеното давам своята положителна оценка и убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да присъдят на кандидатката доцент Красимира Олегова Тодорова-Хайрабедян академичната длъжност “професор” по специалността Имунология.

22.05.2017 г.

Рецензент:

Доцент, д-р Велислава Терзиева, дм