

РЕЦЕНЗИЯ



От: проф. Нина Недева Атанасова, дбн, ИЕМПАМ-БАН

Относно: Провеждане на конкурс за академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ по научната специалност „имунология“ 01.06.23, професионално направление 04.03. Биологически науки, обявен в ДВ бр. 3 ОТ 10.01.2017 г. в Института по биология и имунология на размножаването при БАН.

В конкурс за професор са подадени документи от един кандидат – доц. дн Красимира Олегова Тодорова-Хайрабедян, Ръководител на Лаборатория по репродуктивни ОМИКС технологии в ИБИР-БАН.

Доц. Красимира Тодорова е родена на 24 май 1977 г. в гр. София. Завършва Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ през 2000 г. с магистърска степен по клетъчна биология и биология на развитието. Доц. Тодорова защитава дисертация за присъждане на ОНС „доктор“ по специалността на обявения конкурс (01.06.23. „имунология“) през 2006 г. на тема „Изследване на биомаркери при простатен карцином с диагностична и терапевтична цел“. През 2013 година се хабилитира по същата специалност в секция „Ембриобиотехнологии при животните“ към ИБИР-БАН, където две години по-късно придобива научната степен „доктор на науките“ след успешно защитена дисертация на тема „Генно-регулаторна мрежа между микроРНК-204, онкотрансфузията TMPRSS2-ERG и транскрипционни фактори със значение за метастазирането“.

Доц. Тодорова представя подробна и точна документация за една убедителна кандидатура на активен и перспективен учен с безспорни показатели за академично израстване. След постъпването си в ИБИР-БАН като биолог-специалист през 2001 г. нейната научна кариера е пример за бързо развитие, преминавайки през всичките етапи на академичното израстване до доцент с придобита научна степен „доктор на науките“. Последната не е изискване за професура според ЗАРАС на РБ и неговия правилник за приложение в ИБИР-БАН, което доказва убедителната мотивация на кандидатката за научно усъвършенстване. Нейния висок професионализъм като учен да обобщава дългогодишните са научните постижения са довели до генериране на важни оригинални фундаментални приноси за епигенетичния контрол на простатната канцерогенеза от съществено значение за клиниката при разработване на нови стратегии за генна терапия и персонализирано лечение.

Цялостната продукция на доц. Тодорова включва 55 научни труда, в т.ч. два автореферата на дисертации, 51 публикации в реферирани издания и 2 статии в

национални списания на български език. Свързани с дисертацията за ОНС „доктор са 6 публикации“, а в дисертацията за научната степен „доктор на науките“ са включени 14 статии (№ 1, 8, 17-19, 22, 23, 26, 28, 40-44). Общият брой статии, публикувани на английски езици в реферирани и рецензирани издания се разпределя, както следва: 30 статии с ИФ, които представляват близо 60% от публикациите (18 международни и 12 национални – Доклади на БАН), 2 студии-глави в книги, издадени в чужбина и 19 статии в рецензирани Open Access списания. Качеството на научната продукция на авторката се доказва с публикациите в престижни „топ“ международни списания, които са в първите 10-25% от ранга на списанията в съответната научна област и това са: Nature Scientific Report (IF 5,578), Thrombosis and Haemostasis (IF 5,26), Oncotarget (IF 5.01), PloS ONE (IF 3,5) Hormones and Cancer (IF 3,17), Immunobiology (IF 3). Общият ИФ е 51,6. Забелязани са 124 цитирания и h-индекс 7. От публикациите с ИФ доц. Тодорова е водещ автор (1-ви и 2-ри) или старши-последен в 19 статии, което е над 60%.

В конкурса за професор доц. Тодорова представя 15 публикации, които не участват в предишни процедури по ЗРАС РБ. От тях 10 са в списания с ИФ и представлява близо 70% от тези статии. Общият им ИФ на тези статии е 30,61 и неговата стойност е значително по-висока от тази на сборния ИФ на публикациите от предходните процедури (ИФ = 21). Допълнително към тези 15 публикации могат да се причислят 6 научни труда, представляващи 6 резюмета в престижни международни списания с ИФ, които имат общ ИФ 19,27. В конкурса кандидатката представя 11 участия в научни форуми, 9 от които са международни. Изнесени са два пленарни доклада. Общият брой участия в научни форуми е 36, от които 31 международни.

Доц. Тодорова представя подробна справка за научните приноси от трудовете, с които участва в настоящия конкурс. В нея към всяко постижение прецизно е посочен личният принос на авторката, от което е очевидно нейното важно място в авторските колективи и особено в международните екипи от водещи учени от чужбина. Изследователският актив на доц. Тодорова може да се обобщи в 3 основни научни направления с фундаментален характер и висок приложен потенциал за клиниката:

1. Роля на некодиращите микро-РНКи, като един от механизмите на епигенетична регулация на генно-регулаторни мрежи от транскрипционни фактори, взаимовръзката им с андрогенната сигнализация и ново образуване в процеса на простатаната канцерогенеза фузионни гени със значение за метастазирането.

2. Изследване ролята на вродената имунна сигнализация за патогенезата на имунобиологично базирания мъжки инфертилитет и ендометриозата при жените.
3. Изследване ролята на ембрионален имуно-модулиращ пептид (PreImplantation Factor, PIF) като имуномодулятор с терапевтичен потенциал.

Първото научно направление е основно и дългогодишно в кариерното развитие на доц. Тодорова, с което тя доказва устойчиво развитие в изследователските си идеи, подходи и резултати. Надграждането по тази тематика достига иновативност с изследванията върху онкофузионния протеин TMPRSS2:EGR – уникален за простатния аденокарцином. Тук авторката има личен методичен принос за разработване на нов молекулярно биологичен метод за откриване на фузионния протеинов продукт, приложим за изследвания на пациенти (серум, урина, биопсия) с карцином на простатата в напреднал стадий. Този диагностичен метод позволява определяне на адекватен подход за лечение – химиотерапия при най-агресивните форми, положителни за онкофузионния протени или антиандрогени при отсъствието му. Във фундаментален аспект е установено, че микро-РНК-204 е негативен регулаторна геномната онко фузия TMPRSS2:EGR и играе двойствена роля в препрограмирането на андрогенния рецептор при простатната канцерогенеза. Приложното значение на приносите от първото направление е доказана с разработения патент на доц. Тодорова „Метод и кит за откриване на онкофузионен протеин“ и публикация №1, публикувана в *Hormones and Cancer* (2017, ИФ 3,17).

Второто и третото научно направление представляват нови изследователски търсения и постижения на кандидатката. Приносите във второто направление се отнасят до патогенезата на имунологично обусловените мъжки и женски репродуктивни аномалии/разстройства. В първия случай е установена ролята на рецепторите на вродения имунен отговор (NOD1 и NOD2) в Сертолиевите клетки на тестиса в активиране на каскада от молекули на възпалението (NALP3, IL-1 β , каспаза 1), отключващи патологичния процес на автофагия. Не е случайно, че тези данни са получили висока оценка с публикуването им в *Nature Scientific Reports* (ИФ 5.578), т.к. доказват концепцията, че Сертолиевите клетки под въздействие на определени стимули могат да са в основата на патогенезата на мъжкия инфертилитет посредством индукция на възпалителен отговор.

В областта на женската репродуктивна патология доц. Тодорова прилага съчетание на биохимични методи с бе Факторен статистически и биоинформатичен анализ. Посредством този подход са предсказани сигнални имунни пътища, активирани в

перитонеалните ендометриозни лезии, водещи до евентуална патогенеза, показваща активиране на повърхностните рецептори на имунната система.

Третото научно направление, свързано с ролята на PIF, е най-широко застъпено в изследванията на доц. Тодорова през последните 3 години, което кандидатката развива активно и продуктивно след защитата на дисертацията за доктор на науките. С прилагане на високо технологични интердисциплинарни подходи на структурно-молекулно моделиране и молекулен докинг с биоинформатичен анализ са получени редица оригинални данни от фундаментално значение за разбиране иновативния потенциал на PIF (отделян от ембриони и отговорен за тяхната жизненост), като имуномодулятор с терапевтично приложение. Те са публикувани в 5 престижни международни списания с висок ИФ от 3,04 до 5,26 и са резултата от успешна международна колаборация на доц. Тодорова с откривателя на този пептид проф. Итън Барнея, по-късно патентован от фирмата BioInsert в САЩ, която е финансирала изследванията на кандидатката върху PIF. Научните постижения могат да се обобщят в 5 приноса: 1). PIF подпомага развитието на ембрионите като противодейства на оксидативния стрес, медирано от аминокиселинна секвенция R4I5K6P7, която се свързва с таргетните молекули - от апоптотичната кастада и Т-клетъчния имуноен отговор (Heat shock protein 70, HSP70 и Protein disulfide isomerase, PDI); 2). По-дългият вариант на молекулата на PIF (PIF₁₅), носещ опашка е с по-висока специфичност към таргетните молекули, каквато е оксидираната форма на PDI, в сравнение с коровия пептид PIF₉; 3). PIF води до интегрирана системна имунна регулация, действайки на сходни таргетни протеини в CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцити и CD14⁺ антиген-презентиращи клетки и този ефект вероятно зависи от интерактора на рецептора TLR4; 4). В експериментални условия на култивирани ембриони PIF предотвратява образуването на оксидативни радикали (индуцирано от инхибитор на PDI) посредством свързването си с определено място от таргетната молекула на PDI, което ограничава про-оксидативните ефекти на инхибитора. Тези данни могат да обяснят защо PIF предотвратява забавянето на ембрионалното развитие при ембриони, третирани със серуми на пациентки с рекурентни аборти; 5). PIF потиска развитието на атеросклероза в експериментален генетичен миши модел, посредством потискане на възпалителен процес (инфилтрация на макрофаги, експресия на проинфламаторни молекули) в атеросклеротичните плаки.

Приносът на д-р Тодорова в проектното финансиране и международното сътрудничество е силна страна в нейната научната биография. Тя е национален представител в Управителния комитет на проект по COST Action (2016-2021). Била е

ръководител на 1 проект, финансиран от MOMH. Участик е в 8 проекта, 5 от които международни (COST, FP7-EU, ЕБР с Чешката академия на науките) и 3 национални. Научно-приложните изследвания на доц. Тодорова се доказват с участието ѝ в 4 проекта, финансирани Биотехнологичната компания „BioIncept“ в САЩ в периода 2012-2016 г.

Доц. Тодорова се откроява с участието си в международни мрежи и колаборации с водещи научни центрове в Германия, Швейцария, Великобритания, САЩ, Израел, Австралия. Тук се отличават съвместните изследвания на кандидатката върху Преимплантационенния Фактор™ с биотехнологичната компания „BioIncept“ в САЩ. Доц. Тодорова е била гост-изследовател в Университета в Есекс, Великобритания и Университета в Базел, Швейцария.

Преподавателският опит на доц. Тодорова се изразява в ръководство на един редовен докторант, двама дипломанти, един специализант. Тя е обучавала студенти-магистри от СУ „Св. Кл. Охридски“ като ментор по ОП „Човешки ресурси“ – Проект „Студентски практики“ на техники на клетъчно култивиране, RT-qPCR РНК/ДНК трансфектиране.

Експертната дейност на доц. Тодорова включва рецензии на дипломни работи, на статии, предадени за печат в престижни международни списания с ИФ като Scientific Reports (Nature Publishing Group), British J. Cancer, Eur. J. Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. През 2016 г. е била поканена за външен оценител на докторанти в Университета в Есекс, Великобритания.

Членува в 4 международни и 2 национални научни дружества и комитети - Европейско общество по репродуктивна имунология (ESRI), Международното дружество по имунология на репродукцията (ISIR), Международния координационен комитет по имунология на репродукцията (ICCIR), Управителния комитет на COST Action TRANSAUTOPHAGY, Съюз на учените в България и Българско дружество по репродуктивна имунология.

Кандидатката е носител на 3 награди, две от които са международни, което е доказателство за високото качество и значимост на нейните научни приноси, оценени по достойство.

Количествени наукометрични показатели на доц. Красимира Тодорова, съпоставени с основните препоръчителните критерии за „ПРОФЕСОР“ в ИБИР-БАН

Наукометрични критерии	Количествени критерии ИБИР	Количествени показатели доц. К. Тодорова
Общ брой публикации	50	53 (51 в реферирани списания)
Публикации с ИФ	20	30
Общ ИФ	> 20	51,6
Брой цитирания	120	124
Учебници, помагала, монографии, патенти		1 патент
Ръководство на научни проекти		2 – 1 международен 1 национален (НФНИ)
Защитил докторант	≥ 1	1 в процес на обучение
Ръководство на дипломанти и специализанти		3

Заклучение: Въз основа на представените материали по конкурса намирам, че доцент дн Красимира Тодорова-Хайрабемян е изявен и талантлив учен, специалист в областта на репродуктивната имунология и медицина. Тя е постигнала съществени оригинални фундаментални и приложни научни приноси, в които се откроява личният принос на кандидатката. Те са резултат от използване на иновативни, високо технологични подходи, което разкрива нови възможности за диагностика и терапия на репродуктивни нарушения и заболявания. Качеството на научната продукция е убедително доказана с публикациите на кандидатката в престижни международни списания с висок Импакт фактор. Тя е с достатъчен обем и високи наукометрични показатели, поради което напълно покрива критериите в Правилника на ИБИР-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“, за което е приложена таблица. Доц. Тодорова впечатлява с изявено международното сътрудничество, богат опит и принос в проектното финансиране и преподавателски актив. Считаю, че доц. Красимира Тодорова, отговаря напълно на изискванията на съответните нормативни документи за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ по специалност „имунология“ за нуждите ИБИР-БАН. Всички това ми дава достатъчно основание убедено да препоръчам на почитаемото Научно жури да гласува положително за предлагане пред НС на ИБИР, доц. дн Красимира Тодорова-Хайрабемян да бъде избрана за ПРОФЕСОР по научната специалност 01.06.23. „имунология“.

04.06. 2017 г.

Подпис: .....

(проф. Нина Атанасова, дбн)