

До
Членовете на научното жури
за присъждане на научна степен
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ“
на доц. д-р Мария Християнова Николова, съгласно
заповед на Директора на НЦЗПБ №: 489 от 22.11.2012 г

СТАНОВИЩЕ

От **проф.д-р Христо Борисов Тасков дмн**, Национален център по заразни и паразитни болести- София, член на научно жури, назначено със Заповед №: 489 от 22.11.2012 г. на Директора на НЦЗПБ

Относно

Защита на дисертационен труд на **доц. д-р Мария Християнова Николова** дм на тема: **„Механизми за регулация на Т-клетъчния имунен отговор и клиничното им значение“** за придобиване на научна степен **„ДОКТОР НА НАУКИТЕ“** в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“; професионална направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност **„Имунология“**.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси от научен и професионален характер с доц. д-р Мария Християнова Николова.

Професионално развитие на доц. д-р Мария Християнова Николова

Научното и професионално развитие на **доц. д-р Мария Николова** започва през 1990 г. като редовен докторат в Отдела по алергология и имунология при НЦЗПБ. Тук тя над 20 години целенасочено работи в областта на клетъчния имунитет и се утвърждава като водещ учен, специалист и преподавател в това научно направление. Несъмнено за това допринася и нейното дългогодишно и ползотворно научно сътрудничество с изследователски екипи от френския Национален институт по здравеопазване и медицински изследвания (INSERM) и Университет Париж-12, Кретеј, Франция. Настоящият дисертационен труд представлява обобщение на нейните дългогодишни проучвания върху механизмите на клетъчния, в който тя представя своите ключови научни приноси.

Актуалност на дисертационния труд

Клетъчният имунитет играе важна роля при защитата от вируси и неопластични трансформации. Той лежи в основата на регулацията на имунния отговор и участва в редица автоимуни процеси. Разкриването на механизмите на клетъчния имунитет е от ключово значение за диагностиката, лечението и профилактиката на заболяванията, свързани с нарушения на имунния отговор. В настоящия дисертационен труд доц. Николова дава детайлна характеристика на фенотипните и функционални параметри на ефективния Т-клетъчен имунен отговор, като разкрива редица регулаторни механизми с патогенетично значение при хронични прогресиращи инфекции. В основата на нейните проучвания стои концепцията за дисбаланса на имунната система

при патологичните процеси, свързани с нарушения на имунния отговор. В проучванията доц. Николова се концентрира върху три актуални проблема на Т-клетъчния имуен отговор: а) идентифициране и характеризирание на нови функционални молекули, регулиращи репертоара и функциите на Т лимфоцитите в хода на антитуморния и антивирусен имуен отговор; б) изследване на нарушенията в диференциацията и баланса на Т-лимфоцитните субпопулации в хода на хронични инфекции и възможностите за тяхното възстановяване; в) изследване на механизмите за модулиране на Т-клетъчния отговор от регулаторните Т клетки (Treg) във физиологични и патологични условия.

Оценка на използваните материали и методи

Изследванията са направени върху клинични материали от пациенти с хронични инфекции (HIV, EBV, HBV, CMV, MТВ). Напредъкът в изследването на Т-клетъчния отговор се основава на комбинираното прилагане на клетъчни и молекулярно-генетични подходи. Използвани са съвременни методи за фенотипна идентификация на лимфоцитни субпопулации по повърхностни и интрацелуларни маркери, измерване на пролиферативната активност на лимфоцитните субпопулации, определяне на концентрацията на цитокини в периферната кръв по микросферов мултиплексен метод и др. Методите са високо информативни и са допринесли за детайлната характеристика на клетъчните и хуморални компоненти на Т-клетъчния имуен отговор в норма и патология и получаване на резултати, представляващи оригинални научни приноси.

Оценка на научните приноси в дисертационния труд

В дисертационния труд се съдържат следните по-важни оригинални теоретични и практически приноси:

1. Подробно са характеризирани две моноклонални антитела: а) SC5 е идентифициран непознат епитоп от виментиновия цитоскелет с уникална екстрацелуларна експресия върху активирани жизнени Т лимфоцити и върху тимоцити; б) клъстерифицирана е нова функционална молекула на Т лимфоцитите - CD160.
2. Рецепторите SC5, (CD158k) и ILT2 (CD85j) са дефинирани като маркери на циркулиращи клетки от лимфом на Sézary, разграничаващи туморните от реактивните Т лимфоцити, както и форми на CTCL с различна степен на малигненост.
3. Доказано е, че експресията на молекулата CD160 в условията на хронична инфекция носи функционално предимство на съответните CD8 ефекторни клетки и е благоприятен прогностичен фактор за ефекта на cART при хронична HIV инфекция.
4. Определени са основни закономерности на нарушаването на протективния имуен отговор в CD4 и CD8 Т-клетъчните пулове в условията на хронично антигенно дразнене. Докато CD4 популацията е по-устойчива на антигенно дразнене и с по-добър регенеративен потенциал, патологичното антигенно дразнене води до по-отчетливи и трудно обратими промени в CD8 Т популацията. CD8 Т лимфоцитите еволюират от нарастване на ефектор-паметовите до съчетано намаляване на централно-паметовите субпопулации, натрупване на крайно диференцирани апоптотични клонове и стесняване на репертоара от специфичности.

5. Разкрит е принципът за дискретен ефект на регулаторните (CD25^{hi} FoxP3+CD4) Т клетки върху функциите на CD8 Т-лимфоцитните субпопулации. Treg инхибират преимуществено апоптозата на паметовите клетки и пролиферацията и диференциацията на ефекторни клетки.
6. За първи път е описан е механизъм за избирателно инхибиране на апоптозата на паметови CD8 Т лимфоцити от Treg посредством регулиране на взаимодействието PD1/PD-L1.
7. Демонстрирана е патогенетичната роля на субпопулацията Treg/CD39+ в условията на хронична HIV инфекция. Установена е корелация между генетичен полиморфизъм, определящ ниска експресия на CD39 и бавна клинична еволюция на инфекцията в големи кохорти от европейската и азиатска популация
8. Установени са фенотипни и функционални характеристики на CD8 Т-клетъчния отговор, разграничаващи активна от вероятна латентна туберкулозна инфекция.
9. Въведен е в диагностичната практика метод за флоуцитометрична оценка на антиген-специфичен Т-клетъчен отговор към HIV, EBV, CMV, HBV и МТВ.
10. Анализирани са 31 фенотипни и функционални параметри на Т-клетъчния имунен отговор и е предложен диагностичен алгоритъм за оценка на пациенти с вероятно имуно възпаление.

Тези научни приноси са оценени по достойнство от международната научна общност. Във връзка с дисертационния труд доц. Николова е публикувала 34 журнални статии, като в 26 от тях тя е водещ автор. Петнадесет от публикациите са в авторитетни международни списания с импакт фактор. Общият импакт фактор на публикациите е 62,943. Прави впечатление високият брой цитирания, като 14 от публикациите са цитирани 143 пъти в международни журнални статии. Това показва, че резултатите от изследванията и научните приноси доц. Николова са предизвикали широк отзвук сред научните среди. Горепосочените наукометрични показатели надхвърлят значително изискванията на Правилника на НЦЗПБ за прилагане на ЗРАСРБ.

Заклучение.

С дисертационния си труд доц. Мария Николова се представя като напълно изграден учен, който е способен да работи целенасочено и плодотворно в актуални области на имунологията. Лично съм свидетел на нейното възходящо научно и професионално развитие. Тя има качествата не само да прозре научните проблеми, но упорито и целенасочено да работи за тяхното решаване. Една важна нейна отличителна черта е бързото прилагане на научните открития в рутинната диагностична практика в областта на клиничната имунология. Дисертацията на доц. Николова е не само обобщение на многогодишен труд, но и съществен принос за по-детайлно разкриване на механизмите за регулация и дисбаланс на клетъчния имунитет. Дисертационният труд по научни приноси и наукометрични данни надхвърля изискванията на Правилника на НЦЗПБ за прилагане на ЗРАСРБ. Затова убедено предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ на доц. д-р Мария Християнова Николова.

София, 27.12.2012

Проф. Д-р Христо Тасков дмн, член на Научно жури