

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР	
ПО ЗАРАЗНИ И	
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ	
Изх. №	20.... г.
Вх. №	2116/11.09.2017
бул. "Янко Сакъзов" № 26	
София 1504, тел: 9446999	

До Председателя на Научното жури -
Проф. д-р Мария Николова, дмн,

определено със заповед № 233/16.06.2017 г.
на Директора на НЦЗПБ-София

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мариана Атанасова Мурджева, дм, мzm
от Катедра Микробиология и Имунология на Медицински Университет – Пловдив,
за дисертационен труд за ОНС „доктор”

автор: Марина Мартинова Александрова

форма на докторантура: редовна, в отдел “Имунология и алергология” на НЦЗПБ-София

научна специалност: „Имунология”

профессионалено направление 4.3. Биологически науки

област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

научен ръководител: проф. д-р Мария Николова, дмн

тема: „Проучвания върху ефекторните и регулаторни механизми на клетъчния имунитет при HIV-позитивни пациенти, ко-инфекцирани с HCV”

Декларирам, че нямам общи публикации с докторантката.

Общо представяне на процедурата и докторанта

Г-жа Марина Александрова е представила в електронен вид комплект от материали за изготвяне на становище, съдържащ дисертационен труд, автореферат и автобиография. Отделно е и хартиен носител на дисертационния труд. Документите съответстват на изискванията за процедурата за придобиване на ОНС „доктор” в ЗРАС в РБългария и Правилника за приложението му в НЦЗПБ-София. Спазено е и изискването за назначаване на научното жури по заповед на Директора на НЦЗПБ-София.

Кратки биографични данни на докторанта

Г-жа Александрова е завършила Софийски университет „Св. Климент Охридски“ като бакалавър по биология през 2010 г. Има и магистратура по биология със специалност „Клетъчна биология и патология“ от 2012г., придобита в Софийски университет „Св. Климент Охридски“ съвместно с Grenoble Institut des Neurosciences в Гренобъл, Франция, като в последния е реализирана 6-месечна мобилност по програма Еразъм. Тя е докторант в редовна форма на обучение за периода 11.2013-11.2016г. в НЦЗПБ –София. Към настоящия момент работи в Института за клинични експертизи - България АД като заместник научно-технически ръководител.

Актуалност на тематиката

Избраната тема за дисертация е актуална поради факта, че ко-инфекциите HIV/HCV са разпространени в света и се срещат и в България, но не са достатъчно проучени фините механизми и промените на имунния отговор, които настъпват при HIV пациенти след инфекция с HCV. България продължава да бъде една от многото страни в света, където се регистрират случаи на HIV инфекция и сред инфицираните се развиват често ко-инфекции с хепатотропни вируси, в частност с HCV. Механизмът на предаване на двете инфекциите е сходен – по кръвен път или чрез полов контакт. Независимо от революционните постижения на cART терапията при HIV, която превърна заболяването от фатално в хронично, както и от обнадеждаващите данни за ефективно лечение на HCV инфекцията с DAA, остават нерешени въпроси, свързани с късното иницииране на терапията, ограничен достъп на пациентите до адекватно лечение и неизвестните около регулаторните механизми на клетъчния имунитет при тези ко-инфекции. Това обоснована и избора на докторантката и нейния научен ръководител върху темата - актуална и наложителна за разработване.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертацията съдържа 151 A4 страници в следните стандартни раздели: увод, литературен обзор - 43 стр., цел и задачи, материали и методи - 24 стр., резултати и обсъждане - 52 стр., заключение и изводи, приноси, списък на публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертацията, библиография - 16 стр. Съотношенията между отделните части на работата са оптимални. Дисертационният труд има и приложения в 10 страници, които представляват обобщения на някои резултати в табличен вид. Авторефератът отговаря на изискванията на ЗРАС в РБългария и Правилника за приложението му в НЦЗПБ-София. Структуриран е по стандартния начин и отразява най-съществените моменти от дисертационния труд в 48 стр.

Литературният преглед представя достъпно съвременното състояние на епидемиологията на HIV инфекцията в света и Европа, регистрирането, мониторирането и терапията на HIV инфицираните в нашата страна, развитието на хроничните вирусни инфекции, механизмите на анти-вирусния имунитет и ко-инфекциите при HIV+ лица. Оригинален завършек на литературния обзор са поставените въпроси на бъдещето за рационалното имунологично проследяване и имунобазираните терапевтични подходи при HIV/HCV ко-инфекциите. Лекотата на представянето на обзорните данни и задълбочеността на анализа недвусмислено показват добрата осведоменост на авторката и подготовката ѝ при интерпретация на литературата по проблема.

В тази връзка авторката формулира ясно поставена цел: „*Оценка на влиянието на HCV ко-инфекциата върху клетъчно-медиирания имунитет при HIV+ пациенти, преди и по време на cART, както и изясняване на някои от механизмите, нарушаващи регулацията му*“. За решаването ѝ си поставя добре планирани 5 задачи.

В подраздела “Материали и методи” са описани включените в проучването 934 HIV+ лица, стратифицирани в отделни групи за проучването. Тази сериозна цифра в съчетание с факта, че пациентите са изследвани от 5-те големи университетски центъра за лечение на HIV в страната (Клиниките по инфекциозни болести в София, Пловдив, Варна, Плевен и Ст. Загора) предполага много добра репрезентативност на извадката. Ясно са представени етапите на мониториране на заболяването. Дизайнът на проучването има ретроспективен и проспективен характер. Прави впечатление удачната комбинация от използваните

имунологични, вирусологични и статистически методи; панелите за проследяване на болните с множество показатели на вродения и придобития имунитет, изследвани чрез флюоцитометрия, които позволяват адекватна оценка на търсените промени в имунологичната реактивност. В допълнение на тях са изследвани 7 важни цитокина в развитието и регулацията на имунния отговор и индексът IL-6/IL-2. Таблициите с използваните панели от моноклонални антитела при имунофенотипизирането на клетъчните имунни субпопулации са изключително информативни и синтезирани. Контролните групи моноинфицирани пациенти са прецизно подбрани.

Резултатите кореспондират на поставените задачи. Те са представени в 5 обобщени раздела.

Определени са дельт и епидемиологичните характеристики на хроничните ко-инфекции с хепатотропни вируси при HIV+ лица в България. Данните убедително доказват висока честота (над 25%) на ко-инфекцираните с HCV HIV+ лица, свързана с конкретни високорискови групи, сред които най-засегнати са интравенозните наркомани, следвани от MSM, роми, затворници;

Влиянието на хроничната HCV ко-инфекция върху имунния дефицит и ефекта на едногодишна сАРТ при HIV+ лица е установено категорично - пациентите с ко-инфекция се отличават от HIV-моноинфицираните със забавено имунологично възстановяване и по-висока честота на имунологичен неуспех след 1-годишна сАРТ. Коинфекцията нарушава диференциацията на естествените ефекторни и регулаторни NK популации. Оценявам високо извършените изследвания, които показват, че и двете инфекции – HIV и HCV, водят до ускорена диференциация на T клетките, допълнителна активация на CD4+ T ly и изчерпване на активираните цитотоксични CD8+ CD160+ T Ly. Т reg в условията на ко-инфекция са с по-изразен инхибиращ ефект, но с ограничена пластичност в условия на HIV/HCV ко-инфекция в сравнение с HIV monoинфекция;

Подчертано е, че HCV ко-инфекцията допълнително потиска секрецията на ефекторни и регулаторни цитокини и възпрепятства тяхното възстановяване на фона на сАРТ. Регулаторният и ефекторен дисбаланс на имунната реакция намира отражение в трайно повишения индекс IL-6/IL-2.

Това са пионерски за страната ни проучвания за доказване на имунологични промени в развитието и регулацията на имунния отговор при HIV+ лица с HCV ко-инфекция.

Данните са онагледени с 11 таблици и 31 фигури. Допълнителна информация е налична в 5-те таблици на приложението в края на труда.

Изводите – 8 на брой, са точни и съответстват на задачите и получените собствени данни.

Литературната справка е съвременна (значителна част от цитираните публикации са през последните 5 години), адекватно цитирана и показва добрата осведоменост на авторката по проблема. Цитирани са общо 294 литературни източника, предимно на чуждестранни автори.

Приемам скромно-описаните от г-жа Александрова фундаментални и приложни приноси на дисертационния труд, но считам, че формулировката им по-категорично можеше да покаже тяхната оригиналност и иновативност. Според мен предложените оптимизирани разширени панели за имунофенотипизация с оценка на активацията, функционалния потенциал и изтощаването на NK и T лимфоцитните субпопулации са конкретен практически

принос за имунологичен мониторинг на ко-инфицирани HIV+ лица. Това логично води и до по-добри възможности за по-ефективно лечение на ко-инфекцията

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Свързани с дисертационния труд, авторката е публикувала 6 научни статии, от които 4 в български издания и 2- в чужди списания с импакт фактор. В 4 от публикациите тя е водещ автор, което подчертава личната ѝ роля и ангажираност в проведените проучвания. Броят на публикациите съответства на изискванията в Правилника на НЦЗП-София. Видно е, че е представила основните резултати от дисертацията си във впечатляващ брой научни форуми – 14, предимно в България. Това показва, че получените от нея резултати са станали достояние на научната общност в страната и в чужбина. Докторантката е участвала в научен проект, финансиран от МУ-София.

Препоръка - да се оформи монография по темата.

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ дисертационният труд на г-жа Александрова напълно отговаря на ЗРАС в РБългария и на специфичните изисквания на Правилника за приложението му в НЦЗПБ-София. Планираните изследвания са извършени в достатъчен обем, а резултатите са добре онагледени, интерпретирани и визуализирани. Приносът за оценка на имунния отговор при болни с ко-инфекции HIV/HCV е значителен и има приложен смисъл. Анализирати цялостната документация, представена за оценка от Научното жури, считам, че г-жа Александрова – редовен докторант в докторска програма по Имунология, заслужава придобиването на образователната и научна степен (ОНС) „доктор”. С оглед на това, като член на научното жури, ще гласувам положително.



10.09.2017 год.

Изготвил становището:
Проф. д-р Мариана Мурджева, дм