



СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Ирена Манолова Манолова, дм
професор по имунопатология и алергология
Катедра “Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика“, МФ,
Тракийски Университет – Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
Област на висше образование 4.0 Природни науки, математика и информатика,
Професионално направление 4.3 Биологически науки
Научна специалност „Молекулярна биология“

Автор: Антония Антонова Григорова

Катедра: „Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика“ към
Медицински Факултет, Тракийски Университет – Стара Загора

Тема: „Проучване на генетично-регулаторни механизми, включващи промоторни
полиморфизми на цитокинови гени върху имунния отговор при имуно-медиирани
болести“

Форма на докторантурата: редовен докторант

Научен ръководител: проф. Спаска Ангелова Станилова, дбн

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие със Закона за развитие на академичния състав /ЗРАСРБ/, Правилника за прилагането му и Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет Стара Загора, включва изискваните документи и потвърждава законността на процедурата. Антония Григорова е завършила бакалавърска степен по „Молекулярна биология“ и магистърска степен по „Медицинска химия“ през 2010 г в Софийски Университет “Св. Климент Охридски“ с отличен успех . От 2017 е редовен докторант под ръководството на проф. Станилова, дбн, а от 2022 е асистент към секция по молекулярна биология на Катедрата по молекулярна биология, имунология и медицинска генетика. Справката от Централната библиотека на ТрУ показва 5 публикации с участие на докторантката в списания с Импакт фактор и Импакт ранг, както и 8 цитирания в SCOPUS и Web of

Science. Член е на Научно дружество по „Медицинска биология“ и Съюза на Учените в България.

2. Актуалност на тематиката

Представеният ми за становище дисертационен труд е посветен на изследване функционалния ефект на полиморфни варианти в гените за IL-18, TGF- β 1 и неговия рецептор TGFBR2 върху серумните нива на тези 2 цитокина, участващи в модулацията на имунните отговори, както и тяхната асоциация с генетичната предизпозиция към имуно-медиирани болести като множествена склероза и колоректален карцином. Мултиплената склероза и колоректалният карцином са коренно различни по своята природа заболявания, но ги обединява сложното взаимодействие между факторите на околната среда, имунния отговор и генетичната предизпозиция, което предопределя полиморфната им природа и обуславя необходимостта от задълбочени имуногенетични проучвания. В този смисъл, избраната от Антония Григорова тематика на дисертационния труд е актуална от научна гледна точка и полезна за клиничната практика с оглед установяване на нови биомаркери с прогностична стойност по отношение на клиничната изява и таргетната терапия на тези заболявания.

3. Познаване на проблема

Антония Григорова показва задълбочено познаване на разглежданата проблематика в различните и аспекти. Литературният обзор е написан компетентно и показва добрата теоретична подготовка на докторантката. Той е представен в 5 отделни глави в съответствие с разглежданата тематика. Представени са данни за двете имуно-медиирани заболявания, които са във фокуса на дисертационния труд, като акцентът е поставен върху мултиплената склероза и патогенетичното участие на различните популации имунни клетки и продуцираните от тях цитокини. Разгледани са основните групи цитокини и тяхната класификация според функциите им. Специално внимание е обърнато на семейството на TGF- β , на IL-18 и техните рецептори, участващи в сигналната трансдукция. Изложени са известните до този момент факти за полиморфизмите в *TGFB1*, *TGFBR2* и *IL18* гените и асоциацията им с рязлични имуномедиирани заболявания.

4. Методика на изследването

Дисертационният труд включва изследване на впечатляващ брой лица - 674, от които 183 пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, 184 с колоректален

карцином и 307 здрави контроли, събрани благодарение на дългогодишната работа на колектива на проф. Станилова в тази област. Клиничната оценка на болните е добре представена и използваните методики са съвременни, добре подбрани и описани детайлно. Получените данни са анализирани посредством едномерни и добре познати тестове за статистическа обработка. Броят на изследваните лица, подборът на пациентите и използваните анализи позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на заложените задачи.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е представен на 174 стандартни страници, добре структуриран, съобразен с изискванията и съдържа въведение (2 стр.), литературен обзор (40 стр.), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (20 стр.), резултати (38 стр.), обсъждане (22 стр.), изводи (1 стр.), библиография (39 стр.). Представени са също приносите, публикациите и участията в научни прояви. Използвани са 331 литературни източника. За онагледяване са приложени 30 таблици и 19 фигури. Съдържанието е подробно и коректно представено

Добро впечатление прави ясният и богат езиков и научен стил на авторката, както и доброто познаване на разглежданата материята. Въведението резюмира актуалността на тематиката и обосновава целта на изследванията в дисертационния труд. Литературният обзор е задълбочен и построен целенасочено. Целта и задачите са ясно и прецизно формулирани в съответствие с темата на дисертацията и представения литературен обзор. Резултатите от собствените проучвания са тематично структурирани съобразно поставените 5 задачи в дисертационния труд. Представени са информативно, изчерпателно и са добре онагледени. Получените резултати са интересни, обстойно и задълбочено дискутирани. Направените 7 извода отговарят на поставените цел и задачи на дисертационния труд. Те са обосновани, логично формулирани и обобщават адекватно получените резултати.

Напълно споделям приносите, посочени от авторката - 4 с оригинален характер и 2 приноса с потвърдителен характер.

6. Преценка на наукометричните критерии и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации в реферирани научни списания и 3 научни съобщения. Трите публикации в пълен текст са в списания индексирани в базата данни Scopus и Web of Science и ранкирани с Q3, което

носи 45 точки от минимално изискуемите 30 точки по показатели група Г. Две от статиите, които имат Импакт фактор са цитирани в престижни международни списания – факт показателен за научната им стойност. Антония Григорова отговаря на изискуемите наукометрични критерии на ПРАС в ТрУ за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

В дисертационния труд съвсем коректно е посочено оказаното на докторанта съдействие при събирането на клиничните данни и оценката на пациентите, включени в проучването. Без съмнение е личното участие на дисертантката в изпълнението на имунологичните изследвания, молекулярно-биологичните и статистически анализи. Трябва да се отбележи като лична заслуга цялостното оформяне и написване на дисертационния труд под вещото ръководство на проф. Станилова.

7. Автореферат

Авторефератът е представен на 55 стр., съдържа съществените моменти от пълното издание на дисертационния труд и е съобразен с изискванията за изготвянето му.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Запознавайки се внимателно с представената ми документация за професионалното и научно развитие на Антония Григорова и след аналитичен и цялостен преглед на дисертационния ѝ труд на тема ”Проучване на генетично-регулаторни механизми, включващи промоторни полиморфизми на цитокинови гени върху имунния отговор при имуно-медирирани болести”, считам, че същият съдържа оригинални резултати и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане му и Правилника на Тракийски Университет - Стара Загора за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Въз основа на гореизложеното убедено давам **положителна оценка** на представения ми за становище дисертационен труд и предлагам на почитаемото научно жури да присъди **образователната и научна степен „доктор“** на Антония Антонова Григорова в докторска програма по „Молекулярна биология“.

19.02.2024


проф. д-р Ирена Манолова, д.м.

ACADEMIC STATEMENT

by **Prof. Irena Manolova Manolova**, MD, PhD

professor of immunopathology and allergology

Department of "Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics", MF, Trakia
University - Stara Zagora

of a dissertation for the award of an educational and scientific degree "doctor"

Field of Higher education 4.0 Natural sciences, mathematics and informatics

Professional direction 4.3 Biological Sciences

Scientific specialty "Molecular Biology"

Author: **Antonia Antonova Grigorova**

Department: "Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics" at the Medical
Faculty, Trakia University – Stara Zagora

Theme: "Study of genetic-regulatory mechanisms involving promoter polymorphisms of
cytokine genes on the immune response in immune-mediated diseases"

Form of doctoral study: PhD student in full-time education

Scientific supervisor: Prof. Spaska Stanilova, PhD, DSc

1. General presentation of the procedure and the PhD student

The presented set of materials on paper/electronic media is in accordance with the requirements of The Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Regulations for its application, and the Regulations for the Norms and Procedures for acquiring Scientific Degrees and Academic Positions at Trakia University, Stara Zagora, includes the required documents and confirms the legality of the procedure. Antonia Grigorova graduated with a bachelor's degree in "Molecular Biology" and a master's degree in "Medicinal Chemistry" in 2010 at Sofia University "St. Kliment Ohridski" with excellent success. Since 2017, he has been a full-time PhD student under the supervision of Prof. Stanilova, PhD, DSc. Since 2022, he has been an assistant at the molecular biology section of the Department of Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics. The reference from the Central Library of Trakia University shows five publications with the participation of the PhD student in journals with Impact Factor and Impact Rank, as well as

eight citations in SCOPUS and Web of Science. He is a member of the Medical Biology Scientific Society and the Union of Scientists in Bulgaria.

2. Relevance of the problem

The presented dissertation submitted for opinion is devoted to the investigation of the functional effect of polymorphic variants in the genes for IL-18, TGF- β 1 and its receptor TGFBR2 on the serum levels of these two cytokines involved in the modulation of immune responses, as well as their association with genetic predisposition to immune-mediated diseases such as multiple sclerosis and colorectal carcinoma. Multiple sclerosis and colorectal carcinoma are radically different diseases in nature. Still, they are related by the complex interaction between environmental factors, immune response and genetic predisposition, which predetermines their polymorphic nature and determines the need for in-depth immunogenetic studies. In this sense, the topic chosen by Antonia Grigorova for her dissertation is relevant from a scientific point of view and valuable for clinical practice to establish new biomarkers with predictive value regarding the clinical manifestation and targeted therapy of these diseases.

3. Knowledge of the problem

Antonia Grigorova shows an in-depth knowledge of the various aspects of the issue under consideration. The literature review is competently written and shows the good theoretical preparation of the PhD student. It is presented in 5 separate chapters following the subject under consideration. Data are presented on the two immune-mediated diseases that are the focus of the dissertation work, with an emphasis on multiple sclerosis and the pathogenetic involvement of different populations of immune cells and the cytokines they produce. The main groups of cytokines and their classification according to their functions are reviewed. Special attention is paid to the TGF- β family, IL-18 and their receptors involved in signal transduction. The facts about polymorphisms in *TGFB1*, *TGFBR2* and *IL18* genes and their association with various immune-mediated diseases are presented.

3. Methodology of the study

The dissertation includes the study of an impressive number of individuals - 674, of which 183 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, 184 with colorectal carcinoma and 307 healthy controls, collected thanks to the long-term work of Prof. Stanilova's team in this field. The clinical assessment of the patients is well presented, and the methods used are

modern, well-selected and described in detail. The obtained data were analyzed using univariate and well-known statistical tests. The number of people examined, the selection of patients, and the analyses used allow for obtaining reliable results and achieving the set goal.

4. Characteristics and evaluation of the dissertation work and contribution

The dissertation is presented on 174 standard pages, is well-structured, and complies with the requirements. It contains an introduction (2 pages), literature review (40 pages), aims and tasks (1 page), material and methods (20 pages), results (38 pages), discussion (22 pages), conclusions (1 page), bibliography (39 pages). Contributions, publications, participation in scientific events and research projects related to the dissertation are also presented. Three hundred thirty-one literary sources were used. Thirty tables and 19 figures are attached for illustration. The content is detailed and correctly presented.

A good impression is made by the author's clear and rich linguistic and scientific style and excellent knowledge of the matter under consideration. The introduction emphasizes the topic's relevance and motivates the research's purpose in this dissertation work. The literature review is thorough and purposefully constructed. The purpose and tasks are clearly and precisely formulated under the dissertation topic and the presented literature review. The results of the own studies are thematically structured according to the five tasks set in the dissertation. They are informative, comprehensive and well-illustrated. The results obtained are interesting and thoroughly discussed. The seven conclusions correspond to the set goals and tasks of the dissertation work. They are justified, logically formulated, and adequately summarize the obtained results.

I fully agree with the contributions indicated by the author - 4 with an original nature and two contributions with an affirmative nature.

5. Assessment of the scientific criteria

Three publications in refereed scientific journals and three scientific communications are presented in connection with the dissertation. The three full-text publications are in journals indexed in the Scopus and Web of Science databases and ranked with Q3, which carries 45 points out of the minimum required 30 points for indicators group D. Two of the articles that have an Impact Factor are cited in prestigious international journals - a fact indicative of their scientific value. Antonia Grigorova meets the required scientific criteria of the Regulation for the Development of the Academic Staff of Trakia University for acquiring the educational and scientific degree "doctor".

In the dissertation, the assistance given to the doctoral student in collecting clinical data and evaluating the patients included in the study is quite correctly indicated. There is no doubt the personal participation of the dissertation student in the implementation of immunological studies and molecular biological and statistical analyses. The overall shaping and writing of the dissertation work under the expert guidance of Prof. Stanilova should be noted as personal merit.

6. The Abstract

The abstract is presented on 55 pages, contains the essential moments of the complete edition of the dissertation work and complies with the requirements for its preparation.

CONCLUSION

Having carefully familiarized myself with the documentation presented about the professional and scientific development of Antonia Grigorova and after an analytical and comprehensive review of her dissertation work on the topic "Study of genetic-regulatory mechanisms involving promoter polymorphisms of cytokine genes on the immune response in immune-mediated diseases", I believe that the same contains original results and meets all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), the Regulations for the Implementation of LDASRB and the Regulations of Trakia University - Stara Zagora for awarding the educational and scientific degree "doctor".

Based on the above, I confidently give a **positive assessment** of the dissertation submitted to me for opinion and propose to the honourable scientific jury to award the educational and scientific degree "doctor" to Antonia Antonova Grigorova in the doctoral program in "Molecular Biology".

19.02.2024

A rectangular area of the document is redacted with a solid light green color, obscuring the signature of the reviewer.

Prof. Irena Manolova, MD, PhD