

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Балик Маломиров Джамбазов
Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

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

професионално направление: 4.3. Биологически науки

докторска програма: „Клетъчна биология“

Автор: Десислава Иванова Колчакова

Тема: «Функционален анализ на протеина клаудин при туморни клетъчни линии»

Научни ръководители:

проф. д-р Балик Маломиров Джамбазов – ПУ „Паисий Хилендарски“

доц. д-р Цветелина Георгиева Бацалова – ПУ „Паисий Хилендарски“

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № Р33-2154 от 11.06.2021 г. на Ректора на Пловдивски университет "Паисий Хилендарски" съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема *“Функционален анализ на протеина клаудин при туморни клетъчни линии”* за придобиване на образователната и научна степен ‘доктор’.

В съответствие с Чл. 36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ "Паисий Хилендарски", редовният докторант Десислава Колчакова е представила необходимия комплект материали на хартиен и електронен носител.

Десислава Колчакова завършва бакалавърската си степен по “Биология” в Биологически факултет на ПУ “Паисий Хилендарски” през 2015 г., след което продължава обучението си в магистърска програма “Репродуктивна биология” към Биологически факултет на ПУ “Паисий Хилендарски”. Дипломира се през 2016 г. с професионална квалификация „Биолог-ембриолог“.

В периода 2013 – 2015 година работи в Медицински център „Афродита“ като официален представител на английската банка за съхранение на стволови клетки “Future Health” за България. От 01.03.2017 г. е зачислена като редовен докторант по Клетъчна биология в катедра «Биология на развитието» към Биологически факултет на ПУ «П. Хилендарски». Назначена е като асистент по „Клетъчна биология“ в катедрата за периода 01.10.2019 г. - 01.02.2020 г. «Биология на развитието», след което започва работа като търговски представител на Тъканна банка „СелсФорГуд“ ЕООД за град Пловдив. От 01.10.2020 г. работи като Мениджър проучване на пазари в Лоджикам ГРУП.

Като докторант, Десислава Колчакова участва в 2 национални и 1 международен научно-изследователски проект, а именно:

Проект КП-06-ПМ-31/3. (2019-2021) „Алергии спрямо инвазивни растителни видове. Поленови алергии и механизми на взаимодействие с имунокомпетентните клетки“. КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА МЛАДИ УЧЕНИ И ПОСТДОКТОРАНТИ – 2019 г. Ръководител: гл. ас. д-р Джемал Мотен.

Проект КП-06-ПН-33/9. (2019-2022) „Диагностично и прогностично значение на нови биомаркери при остеоартроза и потенциал за болесто-модифициращи терапевтични интервенции“. КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ – 2019 г. Ръководител: проф. д-р Балик Джамбазов.

Проект КП-06-Австрия-3. (2019-2021) „Роля на бактериалната L-аспарагиназа за посттранслационни модификации на колаген тип II (СII) и развитие на ревматоиден артрит“, КОНКУРС ЗА ПРОЕКТИ ПО ПРОГРАМИ ЗА ДВУСТРАННО СЪТРУДНИЧЕСТВО 2018 г. – БЪЛГАРИЯ-АВСТРИЯ, Ръководител на проекта – проф. д-р Балик Джамбазов.

По време на своето обучение като докторант, тя участва с доклад в Петия Национален Конгрес по Имунология, проведен в периода 25-28 октомври, 2018 г. в гр. Пловдив:

Kolchakova D., Dzhambazov B., Batsalova T. 2018. *In vitro* antitumor activity and immunophenotypic effects of selected S-triazine compounds. Fifth National Congress of Immunology, Plovdiv, Bulgaria, October 25-28, 2018.

Във връзка със защитата на дисертационния труд, докторантката е приложила 2 публикации в реферирани списания, като едната е в списание с импакт фактор (4.879) и едно участие в научен форум.

2. Актуалност на тематиката

През последните години се натрупаха данни, показващи, че компрометираните плътни междуклетъчни контакти в епителните тъкани са отговорни за туморната патология при канцерогенезата. По принцип раковите клетки при тумори, които проявяват силно инвазивни и метастатични свойства, често показват увреждане или загуба на физиологично функционални плътни контакти по време на неоплазия. Нарушеното развитие на плътни междуклетъчни контакти води до нарушаване на бариерната функция, което в крайна сметка води и до дезорганизация на полярността на апико-базолатералните клетки. Намалването или нарушаването на образуването на плътни контакти се съобщава при различни видове туморни заболявания. Има редица публикации демонстриращи, че експресията на няколко клаудини се променя при различни видове тумори в сравнение с експресията в съответните нормални тъкани. Смята се, че фенотипните промени, причинени от дерегулирана експресия на клаудини, са значително свързани с туморогенността и злокачественото поведение на карциномните клетки. Понастоящем се приема, че клаудините играят съществена роля в процеса на епително-мезенхимен преход, образуването на ракови стволови клетки и лекарствената резистентност към клинично достъпните конвенционални химиотерапии.

Следователно, някои клаудини могат да служат като молекулярни мишени за лечение на туморни заболявания.

Целта и задачите на настоящия дисертационен труд се определят от актуалността на изследванията в тази насока и са насочени конкретно към установяване ролята на клаудин-12 в процеса на клетъчната миграция (свързана с метастазирането), за да се оцени възможността този протеин да се използва като специфична прицелна молекула за регулиране на туморогенезата, както и модулиране на инхибиращия ефект на вещества с антитуморно действие.

3. Познаване на проблема

От литературния обзор се вижда, че докторантката познава много добре изследванията, свързани със структурните и функционални особености на протеините от клаудиновото семейство, както и тяхната роля при различните туморни заболявания на специфични тъкани и органи. Анализирани са 174 литературни източника, където личи умението на докторантката да анализира и интерпретира комплексни данни, да прави изводи, да сравнява различни принципи и подходи.

4. Методика на изследването

За провеждане на експерименталната част от дисертационния труд са използвани съвременни методи, които се прилагат в областта на клетъчната биология, биохимия и имунология. Методите са подбрани съгласно спецификата на планираните задачи (клетъчни култури, клетъчна миграция, имуноцитохимия, Western blot, цитотоксичност, ELISA, флоуцитометрия). Всички данни са обработени чрез статистически методи за гарантиране на тяхната достоверност.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е структуриран съгласно общоприетите критерии и съдържа всички необходими раздели – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, цитирани литературни източници и приноси. Приложен е и списък на научните публикации, свързани с дисертацията. Експерименталните процедури са проведени прилагайки международно утвърдени методи и стандарти, в резултат на което са формулирани и съответните изводи. Получените резултати са обработени и анализирани с помощта на съответните статистически методи. Установени са преки зависимости между експресията на клаудин-12 и миграционните способности на туморните клетки, както и възможността за миграция на Jurkat клетки през плътните междуклетъчни контакти. Показана е и ролята на клаудин-12 за антитуморните свойства на триазините.

Приносите на дисертационния труд са групирани в 3 категории.

(1) оригинални научни приноси, към които са отнесени:

- ролята на протеина клаудин-12 за миграция на туморните клетки, които го експресират;
- миграция на туморни клетки през формирани клетъчни слоеве, съдържащи плътни междуклетъчни контакти, в които участва клаудин-12;
- ролята на протеина клаудин-12 за виталността на клетките, които го експресират;
- участието на клаудин-12 в модулиране на антитуморното действие на някои нискомолекулни вещества от групата на s-триазините.

(2) научни приноси с потвърдителен характер – в тях са включени потвърждения за експресия на клаудин-12 при туморни клетки с епителен произход, изолирани от бял дроб и дебело черво;

(3) научно-приложни приноси, където е включена възможността за използването на клаудин-12 като таргетен протеин за блокиране на туморните метастази при лечение на определени туморни заболявания или като диагностичен маркер за специфични тумори.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка със защитата на дисертационния труд са представени 2 научни статии на английски език в международни реферирани списания, като едното е с импакт фактор 4.879, където докторантката е първи автор. Това недвусмислено показва нейния принос и заслуги за получените резултати. Освен това, Десислава Колчакова има участие с изнесен доклад в научен симпозиум – «V-ти Национален конгрес по имунология с чуждестранно участие», 25-28.X.2018 г., гр. Пловдив. Тези наукометрични данни напълно покриват изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане, Правилника за развитие на академичния състав на ПУ и Критериите на Биологически факултет по отношение на придобиването на образователната и научна степен «доктор».

7. Автореферат

Авторефератът отразява адекватно резултатите и приносите на дисертационния труд. Всички раздели на дисертацията са представени коректно, като за онагледяване на основните резултатите са подбрани 24 фигури и 2 таблици.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд категорично съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените

материали напълно съответстват на специфичните изисквания на Биологически факултет към ПУ «П. Хилендарски», приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Десислава Колчакова притежава задълбочени теоретични знания и практически умения по научна специалност «Клетъчна биология» като демонстрира много добри организационни качества и умения за самостоятелно планиране и провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на Десислава Иванова Колчакова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, докторска програма «Клетъчна биология».

03.07.2021 г.

Изготвил становището:

(проф. д-р Балик Джамбазов)