

Институт по биология и
имунология на
размножаването - БАН

Вх. №. 362-40/05.09.23

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Анна Найденова Толева

Директор на Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и

научна степен 'доктор'

професионално направление: *Биологически науки*

докторска програма „*Физиология на животните и човека*“

Автор: **Десислава Петрова Анкова**

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Секция „Имунобиология на размножаването“, ИБИР „Акад. К. Братанов“

Тема: **„КЛЕТЪЧНО-СПЕЦИФИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ГЕННА
ЕКСПРЕСИЯ НА MAS1R, CD10, ACE, ACE2, KISS1 И KISS1R
ПРИ ЖЕНИ С ТУМОР НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА“**

Научен ръководител: **ДОЦ. Д-Р Павел Рашев**

Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с глава 4, член 7, алинея 5 от Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав „Акад. Кирил Братанов“, Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ и включва всички изискуеми документи като автобиография, списък на публикациите и копие от тях, списък на конгресните участия по дисертационния труд, справка за получените кредити от подготовката, декларация за оригиналност на резултатите и дисертационния труд, дисертационен труд, автореферат и др.

Кратки биографични данни за докторантката

Докторантката Десислава Анкова е възпитаничка на Катедра Биотехнологии към ХТМУ, където в 2009 година завършва ОКС „бакалавър“, а в 2010 година - ОКС „магистър“. От 2012 година до настоящия момент провежда изследователската си дейност в ИБИР „Акад. Кирил Братанов“, БАН. Там тя работи в началото като специалист-биолог в Секция „Имунология на размножаването“, където продължава през последните години като асистент. Притежава отлични умения за работа с различни

софтуерни продукти, използвани в научната сфера, както и с високотехнологична апаратура за анализ и изследователска работа. Владее много добре английски и руски езици.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Актуалността на разработвания проблем се определя от една страна от факта, че ракът на млечната жлеза е едно от злокачествените заболявания, характеризиращи се с много висока честота, с понижаване на възрастовата граница и с относително висока смъртност. От друга страна развитието на технологиите, разработването на нови методи на диагностика и лечение дава надежда, че може да се увеличи процентът на ранната диагноза и благоприятния изход, както и да се подобри качеството на живот на пациентките, боледуващи от това заболяване. Актуалността се определя и от факта, че в центъра на разглежданата проблематика са поставени някои нови аспекти на двете системи: ренин-ангиотензин и кис пептидите, които имат голямо значение в туморогенезата и при метастазирането на туморите.

Познаване на проблема

Докторантката прави много задълбочен анализ на най-съществените аспекти на проблема. В началото на своето изложение, тя разглежда накратко TNM класификацията на туморите и видовете тумори на млечната жлеза. Значителна част на литературния ѝ обзор е посветена на Ренин-ангиотензиновата система. Много компетентно, позовавайки се на публикации през последните години характеризира основните компоненти на системата, както и основните видове конвертиращи ензими. Фокусира се върху ролята на тези компоненти в туморогенезата и тяхното диагностично значение. Специално внимание е отделила и на ACE2 и ACE2/ ANG-(1-7)/Mas1 рецептор оста, предвид на ролята ѝ на контрарегулатор и евентуалния ѝ потенциал в терапевтичните схеми. Дисертантката умело анализира ключовите моменти и новите факти около киспептините като своеобразна система на лиганди и техните рецептори, имащи значение за метастазирането на туморните клетки. Поставила е акцент върху ролята на киспептините при развитието и метастазирането на карцином на езофага, стомаха, панкреаса, черния дроб, яйчниците и гърдата, както и върху значението на KISS-1/KISS-1R като метастазен супресор. Въз основа на този аналитичен обзор, компетентно е формулирала целта на дисертационната разработка, а именно да се проследи клетъчно-специфичната локализация на Mas1R, CD10, ACE,

ACE2, KISS1 и KISS1R и генната им експресия в околна нетуморна тъкан и тумори на млечната жлеза при жени.

Всичко гореизложено ми дава основание да оценя високо творческия и аналитичен подход на докторанта при изследване на проблема.

Методика на изследването

За осъществяване на набелязаните задачи са използвани оперативни тъканни проби от 83 пациентки с рак на гърдата от болница Токуда и СБАЛО-София. В хода на изследването са приложени съвременни диагностични методи: имунохистохимия – качествена и количествена оценка, ПСР. Имунохистохимичната реакция е оценена чрез реципрочния интензитет на оцветяването. От изолираната тотална РНК на тъканните проби е извършен синтез на ДНК и относителната експресия на гените е определена чрез риал тайм PCR. Проучването е много добре планирано и проведено, а получените резултати са с висока информативна стойност и възможност за точна оценка и анализ. Използвани са GraphPad и Prizm5 софтуери и подходящи за целите на дисертацията статистически анализи.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Данните, получени при провеждане на проучванията са много добре анализирани, като получените резултати са онагледени чрез различни по своята характеристика графични изображения, снимки и таблици. Умело са подбрани най-подходящите за илюстрация на получените данни и взаимоотношенията между тях. Успоредно с изложението на резултатите е развита и дискусията. Тя логически построена и показва уменията на кандидатката да анализира получените данни и да прави коректна съпоставка с тези на другите автори, работили по проблема. Началната част от резултати и дискусия е посветена на ключовата роля на неприлизина и неговата генна експресия в туморните тъкани, съпоставени с тази в стромата като функция на стадия от развитието на тумора. Кандидатката отбелязва и неговото значение за образуването на Ангиотензин 1-7, мощен антипролиферативен пептид. Анализът продължава с експресията на MAS рецепторите, чиято роля за реализирането на ефектите на Ангиотензин 1-7 е добре известна. Интерес представляват и резултатите относно ACE и неговата увеличена експресия при грейд 3 на туморите, което предполага и доминиране на пролиферативните ефекти на Ангиотензин II. Това дава основание на авторката да го счита за маркер относно прогнозата на заболяването, та ка и таргет за терапевтична

намеса. За разлика от конвенционалния ACE, ACE2 е с висока експресия нетуморните тъкани и с намаляваща в туморните в зависимост от стадия на диференциация на клетките. Това очертава съвсем ясно картината на дисбаланс в двете рамена на PAC за сметка на доминиране на пептидите, които имат подчертан проонкогенен ефект. Докладваните резултати недвусмислено подчертават ролята и значението на PAC в туморогенезата. Заключителната част от дисертационния труд е посветена на системата KISS1/KISS1R, чиято експресия корелира позитивно с метастатичния потенциал на туморните клетки. Авторката е използвала 255 литературни източника, отразяващи състоянието на изследванията по проблема предимно през последните две десетилетия. Въз основа на направения анализ на литературните данни и собствените резултати са формулирани точно и прецизно изводи (6 на брой), отразяващи в компресиран вид резултатите.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Дисертантката е представила и списък с 3 публикации, от които 1 с импакт фактор и SJR. Към дисертацията е приложила и 5 участия с доклади на международни форуми и национални форуми. Сумата от точките по показател Г е 35, което превишава с 5 точки изискуемите в съответствие с минималните национални изисквания.

Автореферат.

Авторефератът е представен в съответствие със стандартите и изискванията за този вид научен труд. Той обхваща 35 страници и отразява в компресиран и достатъчно информативен вид най-съществените елементи от дисертационния труд, включително научния актив на дисертантката, който е свързан със защитата на дисертационната теза.

Лично участие на докторантката

Анализът на предложените ми материали и водещата позиция на автора в трудовете към дисертационната разработка ми дават основание да дам висока оценка на личното участие на докторанта в планирането и провеждането на експериментите, анализа на резултатите и в тяхното разпространение сред научните среди.

Всичко гореизложено ми дава основание да направя заключението, че докторантката **притежава** задълбочени теоретични знания, професионални умения и компетентност по научна специалност “Физиология на животните и човека” като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Убедено давам своята положителна оценка на постигнати резултати и приноси на проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат и публикувани статии и предлагам на членовете на журито да присъдим ОНС „доктор“ на **Десислава Петрова Анкова** в докторска програма по “Физиология на животните и човека”, професионално направление: *Биологически науки*.

г

Проф. Д-р Анна Толева