

## СТАНОВИЩЕ

от

чл. кор. проф. Румен Панков дбн, катедра „Цитология, хистология и ембриология”, Биологически факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски”. Член на научно жури, съгласно заповед № 15/20.01.2021г. на Директора на Института по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов” при БАН

**Относно:** дисертационния труд на Милена Костадинова, задочен докторант към секция Молекулярна имунология на ИБИР–БАН на тема „Изследване на взаимодействието между мезенхимни стволови клетки и туморни линии ” за получаване на образователната и научна степен “доктор”, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност 01.06.23.„Имунология”

**Научен ръководител:** доц. Милена Сергеева Мурджева-Андонова, доктор

Прогресията на рака е многостепенно явление, при което свързаните с тумора стромални клетки извършват сложна комуникация с туморните клетки, подавайки сигнали, които са критични за физиологията на рака. Сред няколкото типа клетки, които съставляват туморната строма, мезенхимните стволови клетки (MSC) имат решаващо значение за развитието на тумора. Натрупаните литературни данни обаче имат противоречив характер, като едни от тях съобщават за установен протуморен ефект на MSC върху туморната микросреда, докато според други, MSC имат антитуморогенни функции. Очевидно въздействието не е еднозначно и се проявява по тъканно и болестно зависим начин. Това обуславя и необходимостта от по-нататъшни изследвания за очертаване на сложната кръстосана връзка между MSC и растежа и разпространението на рака. Представената ми за становище дисертация третира тази проблематика и поради това мога да я определя като актуална, както от фундаментална, така и от практическа гледна точка.

За изготвянето на дисертационния труд е извършен изчерпателен анализ на научната литература по темата като са цитирани 379 актуални източника. Обзорът е добре фокусиран като информацията е представена професионално и показва много добрата информираност на докторантката по проблема, както и способността ѝ да анализира и обобщава съществуващите научни резултати.

Целта на дисертационния труд е да се проследи взаимодействието на човешки мезенхимни стволови клетки от костен мозък (BM-MSC) и мастна тъкан (AT-MSC) с туморни клетки от линиите PC-3, MCF-7 и SCC-9 при дългосрочно *in vitro* култивиране. Доколкото подобни изследвания са провеждани за сравнително кратък период (от един до три дни), мога да определя фокусирането на изследванията върху по-дълъг период на

ко-култивиране (до девет дни) като добро решение с оглед натрупването на нови данни, свързани с бъдещите възможности за използването на MSC в потенциални терапии.

Целта е постигната чрез комбиниран експериментален дизайн включващ изолиране, култивиране, криоконсервиране, характеризирани и диференциране на човешки BM-MSC и AT-MSC, проточна цитофотометрия за определяне на апоптоза и пролиферация в ко-култури, тестове за клетъчна виталност и изчерпателен статистически анализ.

В резултат от извършената експериментална работа убедително е показано, че MSC имат естествена антитуморна активност спрямо хормон-независимите туморни линии PC-3 и SCC-9, изразяваща се в понижаване на пролиферацията и виталността, съчетана с повишаване на апоптозата. Обратно, про-туморно влияние е регистрирано и за трите процеса при аденокарциномната линия MCF-7 при дългосрочно взаимодействие с MSC. Проучените активности са установени както при използване на кондиционирана среда от стволовите клетки, така и при директното им ко-култивиране с туморните клетки, като ефектите са значително по-силно изразени при директен контакт между клетките. Съчетавайки резултатите от изследванията на апоптозата с известните от литературата данни, докторантката предлага и хипотезата, според която повишаването на програмираната клетъчна смърт на туморните клетки от линиите PC-3 и SCC-9 най-вероятно се осъществява по TRAIL-зависим механизъм през DR4 и DR5 рецепторите, които се експресират от PC-3 и SCC-9 клетките, но поради липсата им при MCF-7, те остават нечувствителни към про-апоптотичното влияние на стволовите клетки.

Много интересни са и резултатите, демонстриращи донор-специфични вариации в ефектите на MSC върху туморните клетки, които нямат връзка с възрастта и пола на донорите. Счита се, че установяването на факторите, които предопределят най-голяма активност на MSC може да бъде перспективно бъдещо направление на изследванията, както всъщност е споменато и от докторантката във вclusions в дисертацията нетрадиционен, но полезен раздел „Перспективи за бъдещи изследвания“.

Резултатите са дискутирани задълбочено и ясно, като коректно са представени и съществуващите данни от други автори. Разделът затвърждава впечатлението за много добрата професионална подготовка на докторантката. От получените резултати са формулирани 5 извода и два приноса, с които съм напълно съгласен.

Авторефератът правилно отразява основните резултати на дисертационния труд, като изработването му, както и това на дисертацията са изпълнени много старателно.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани две статии с импакт фактор, изнесени са три доклада и дванадесет постера на национални и международни научни форуми. Макар и съвсем наскоро публикувана, едната от статиите вече е цитирана два пъти, което е добър атестат за качеството на научната разработка.

От представената документация е видно, че са спазени всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и на Правилника за развитие на академичния състав на ИБИР-БАН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изпълнението на експерименталната работа, писменото оформление на дисертационния труд, както и качеството на получените резултати представят Милена Костадинова, като изграден изследовател с аналитичен похват, практически умения и много добра теоретична подготовка. Дисертацията, публикациите свързани с нея и представената изискуема документация покриват напълно законовите изисквания за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“, което ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да покрепя присъждането на степента на докторантката Милена Костадинова.

25.02.2021 г.

/чл. кор. проф. Румен Панков, дбн/

