



## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Мария Иванова, дн

назначена със заповед 88 от 11.03.2015 г. за член на НЖ

**Относно:** Оценка на материали, представени за конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“, в област на висше образование е: 4. - Природни науки, математика и информатика; 4.3.- Професионално направление Биологически науки; Научна специалност “Имунология”, с шифър 01.06.23 за нуждите на лаборатория по „Репродуктивни омикс технологии“, при ИБИР – БАН.

За участие в конкурса за академичната длъжност „доцент“ обявен в държавен вестник брой 9 от 03.02.2015 г. са представени документите на единствен кандидат – **главен асистент д-р Диана Йорданова Зашева** от изследователската група на лаборатория по „Репродуктивни омикс технологии“.

### 1. ОПИСАНИЕ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ

За участие в настоящия конкурс за „Доцент“, главен асистент д-р Диана Зашева е представила комплект от документи, съгласно изискванията на ЗРАСРБ и правилника на ИБИР. Диана Зашева участва общо с 22 научни труда (в това число автореферат), с общ IF 8.731. От представения списък на публикации, 15 статии са отпечатани в списания с импакт фактор. Останалите 6 са публикувани предимно в международни, български списания и в чуждестранни издания. От представените научни публикации няма самостоятелни, в 4 публикация тя е първи автор, в 4 – втори автор, в 7 научни статии е трети автор и в останалите е на последващи места (четвърти – шести автор). Представените публикации са отпечатани предимно на английски език.

Има списък и копия на 13 абстракта от доклади, постери и участия в конгреси и симпозиуми и 35 цитирания, предимно в чужди издания, без автоцитирания.

В списъка на научните трудове по конкурса не са включени такива, с които главен асистент д-р Диана Зашева е получила званието „доктор“.

### 2. ДАННИ ЗА КАРИЕРНОТО И ТЕМАТИЧНОТО РАЗВИТИЕ НА КАНДИДАТА

Главен асистент д-р Диана Йорданова Зашева работи в ИБИР – БАН от 2006-2015 г., първоначално като специалист към секция „Имунохимия“ и по късно като главен асистент към секция „Молекулярна имунология“ и по настояще от 2015 г. към „Лаборатория по репродуктивни омикс технологии“. От 1996-2006 г. е научен сътрудник в Института по молекулярна биология към БАН, преди това от 1994-1996 г. е била учител по биология в СОУ „Христо Ботев“-гр. Ихтиман. От 1986-1988 г. е била изследовател в база за развитие и внедряване и микробиолог в Завода за ензимни препарати към Химически комбинат гр.Ботевград. Завършила е Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ като

Бакалавър по специалност „Молекулярна биология” и Магистър по специалност „Инженерна биология”

През периода от 1988 до 1992 г. разработва дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор” в катедра „Генетика”, Санкт-Петербургски държавен университет и по научно направление „Биологични науки” към Институт по молекулярна генетика и физиология. Темата на дисертацията е: „Механизми на реверсия на инсерционни мутации на бактериални транспозони Tn 5, Tn 9 и IS 1 в дрожди-захаромицети».

Започвайки своето кариерно развитие с дейности в областта на образованието и като преподавател по биология, химия и биология на английски език, преминавайки през умения да работи научно-изследователска и производствена дейност при провеждане на изследвания върху нови щамове продуценти на ензимни препарати, днес гл. ас Д. Зашева е доказала своите компетенции при провеждане на анализи върху ендометриоза и фактори, свързани с нейното възникване и развитие, репродуктивна протеомика; простатни карциноми; фактори, свързани с патогенезата на простатни карциноми; протеомен анализ на различни биологични обекти.

Научно-изследователска дейност на гл.ас Диана Зашева е свързана с подготвяне и осъществяване на научно-изследователски проекти, както и обучение на студенти и докторанти и планиране и провеждане на експерименти.

Главен асистент Диана Зашева има участия в проекти, финансирани от външни за България източници (4 броя):

По грант NIZ73AO-111142 на тема «Drought Induced Leaf Protein Alterations in Wheat “, финансиран от фондация за научно сътрудничество между Източна Европа и Швейцария с ръководител Проф. Д-р Климентина Демиревска, ИФР към БАН за период 200-2008 год.

По грант N982763 на тема «Mitotic Exit Regulatory Networks in Human Cells and Cancer Development” с ръководител Д-р Ирина Александър, ИМБ, БАН за период 2008-2010 година.

FP7-REGPOT-2009-1 с координатор доц. Д-р Маргарита Моллова за периода 2009-2013 години.

По проект NBG 051PO001-3.3.06-0059, Развитие на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени, финансиран от Европейски социален фонд, Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси” с ръководител доц. Д-р Милена Мурджева за периода 2013-2014 год.

Участието в проекти, финансирани от вътрешни за България източници са 4 броя:

Проект Л-1511/2005 «Експресия на нискомолекулни стресови протеини в човешка плацента и имунен отговор срещу тях при репродуктивни неуспехи», с ръководител Доц. Д-р Мария Стаменова за периода 2006-2009 год., финансиран от фонд «Научни изследвания».

Инфраструктурен проект N Д002-50/10.12.2008 по конкурс „Развитие на научна инфраструктура 2008” Изграждане на център за научни изследвания на

проблеми в репродуктивното здраве” с ръководител доц. Д-р Маргарита Моллова -за период от две години, финансиран от фонд „Научни изследвания”.

Проект ДМУ03/27, свързан с изследване ролята на микроРНК-и в простатната канцерогенеза с ръководител доц. Д-р Красимира Тодорова-Хайрабедян, финансиран от фонд „Научни изследвания”.

Участие в съвместен проект с колектив от ССА, свързан с изследване протеома на възкръсващото растение *Haberlea rhodopensis*.

Научните разработки по проектните програми дават възможност на главен асистент д-р Диана Йорданова Зашева да повиши своята квалификация като специалист и да се докаже като самостоятелен учен, със свой облик и направление на работа.

### **3. УЧЕБНО-ОБРАЗОВАТЕЛНА ДЕЙНОСТ**

Главен асистент д-р Диана Йорданова Зашева е ментор по проект „Студентски практики” и лектор по проект „Обучение на докторанти, постдокторанти и специализанти”. Участва в подготовката на дипломна работа на магистър.

### **4. ТЕХНИЧЕСКИ УМЕНИЯ И КОМПЕТЕНЦИИ**

Главен асистент д-р Диана Йорданова Зашева работи без проблем с програмите Windows, MS Office (Word, Excel, Power Point), Adobe Photoshop, Internet, както и умее да работи с високоспециализирана апаратура като апаратура за белтъчни анализи (апарат за електрофокусиране, разделяне на молекулна маса, скенер, DIGE Imager). От нейната научна продукция се вижда умението и да прилага съвременни молекулярно-биологични, молекулярно-генетични методи, имунологични и имунохимични методи и методи, използвани в клетъчната биология.

### **5. ОСНОВНИ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА РАБОТА НА КАНДИДАТА И НАЙ-ВАЖНИ НАУЧНИ ПРИНОСИ**

Научноизследователската дейност и представените приноси на главен асистент д-р Диана Зашева е свързана с изследвания в 4 научни области:

1. Изясняване механизмите на възникване и развитие на заболяването ендометриоза.

2. Изследване на протеини с важна роля в репродуктивните функции.

3. Изследване протеома на растенията.

4. Изследване патологията на простатната канцерогенеза.

От направената справка се вижда, че гл. ас Диана Зашева има очертан профил, насочен в еднонаучно направление направление.

Приносите, свързани с изясняване механизмите на възникване и развитие на заболяването ендометриоза са представени в общо 10 научни публикации, в това число 2 ревята, публикувани в реферирани международни и български списания с IF. Считаю, че изследванията върху причините и механизма за

възникване и развитие на ендометриозата са изключително актуални и важни в борбата с безплодието при млади жени.

В обзорна статия (21) е направен литературен преглед на характеристиката на заболяването, разгледани са теориите за възникване на заболяването, описани са етапите на развитие на ендометриозата, както и е отделено специално внимание на процеса на адхезия на ендометриалните импланти, съдържащи ендометриални и епителни клетки извън матката. Особено място е отделено на изясняване ролята на интегриновите молекули като сигнални молекули, играещи важна роля в патогенезата на заболяването.

Интерес будят данните показващи, че изолирана популация от стромални клетки от ендосалпинкс притежава характеристики на ендометриални стромални клетки, което авторката счита, че е косвено доказателство, че тези клетки вероятно произхождат в резултат на ретроградна менструация и адхезия на ендометриални клетки от ендометриума в ендосалпинкса (19).

Важен принос е свързан с изучаване на ролята на имунологичния статус в патогенезата на ендометриоза. Поставя се въпросът за значението на перитонеалната течност като среда за развитие на ендометриалните лезии, както и че ендометриозата се явява заболяване, което е свързано с локален и системен възпалителен процес. На тази база са проведени проучвания на белтъчния профил на перитонеални течности от пациентки с ендометриоза (6, 8). След двумерна електрофореза и последващия анализ на гелове се доказва, че най-значими за ендометриозата протеинови петна, принадлежат към NfκB каскадният път, клетъчно-повърхностни рецептор- свързани сигнални трансдукционни пътища и toll-like рецепторния път.

Приносите на тези изследвания са значими за практическото решаване на въпроси, свързани с изясняване патогенезата на заболяването ендометриоза (6, 8).

Относно приносите, свързани с изследване на протеини с важна роля в репродуктивните функции има представени 6 статии, публикувани в реферирани международни и български списания с IF. Доказано е след протеома на мъжки репродуктивни органи (тестиси и епидидимис) на моделни системи (мишки), отглеждани при нормални условия и поставени в условия на температурен шок, че има най-големи разлики в протеиновия профил на белтъците с молекулни тегла в граници 97-45 kDa и редукция на протеиновите петна в стресирания тестис в граници на изоелектрични точки 8.15-4.5.(16) Температурният шок предизвиква по-добра експресия на 73 kDa конститутивно експресиращ се белтък в стресирания тестис, както и поява на 72 kDa стресов протеин след температурен шок.

Приносът е потвърдителен и доказва, че тези протеини, играят роля на протетиктивни протеини по време на сперматогенезата и узряването на епидидимиса. (7,16)

В публикации 14 и 15 са представени изследвания на протеома на кумулусни клетки от пациентки с репродуктивни проблеми. Доказани са значителни разлики в експресията на определени белтъчни петна, като тези белтъци биха могли да бъдат кандидат маркери за определяне на качеството на ооцитите. Проведените проучвания в тази област притежават качества на иновативност и са значими за репродуктивната медицина, в борбата с демографския срив в България.

За първи път е направено изследване чрез протеома на спермални клетки от свине. Авторката доказва чрез сравнение на белтъчните протеоми на сперматозоиди от различни индивиди показва, че съществува съвкупност от протеини, които са вероятни позитивни или негативни маркери за качеството на спермата. (12) Охарактеризиран е спермално-специфичен антиген в свинска семенна течност Ag60 . Определена е неговата изоелектрична точка и молекулна маса, показано е, че той играе роля в свързването на яйцеклетката със сперматозоида и има значение като контрацептивен имуноген. (20).

Приносите, свързани с изследвания върху протеома на растенията заема една значителна част от изследванията на гл. ас. Диана Зашева. По тази тема е работено по съвместен проект от **SCOPEs** (Scientific Cooperation between Eastern Europe and Switzerland) – Swiss National Science Foundation (SNSF).

Изследван е протеомът на 4-ри сорта пшеница в условия на засушаване и възстановяване и е сравнен с протеома им при нормални условия чрез двумерна електрофореза. Установено е голяма субединица на белтъка Рубиско и наличие на две форми с молекулни маси 53-55 и 110, което е резултат от наличие на агрегирани форми на голямата субединица на белтъка. Значително намаляване на броя на белтъчните петна и интензитета на изследвания белтък се наблюдава в условия на засушаване(18).

По друг съвместен проект с колектив от АгробиоИнститут на ССА, са проведените протеомни проучвания на растението *Haberlea rhodopensis*. Приносите в тази посока касаят възможности за бъдещо практическо приложение на екстракти от възкръсващи растения в медицината (10). В тази посока е изследвано влиянието на екстракт от растението *Haberlea rhodopensis* върху простатни карциномни клетъчни линии.

Също така, е изследван е ефектът на екстракт от растението върху РС3 и LnCap простатни карциномни клетъчни линии и върху нормална клетъчна линия HEK293. Установена е PUMA-опосредствана сигнализация в p53-/p53- клетъчна линия РС3, което вероятно е резултат от p73-зависима експресия на PUMA протеина(4).

Други приноси, с иновативен характер, които гл. Ас. Диана Зашева представя, са свързани с нейните изследвания върху патологията на простатната канцерогенеза. Проучена е ролята на microRNA в простатната канцерогенеза. За целта е проследено влиянието на конкретни miRNA върху протеиновата експресия (чрез FACS анализ и имунофлуоресценция) на група молекули, участващи във възпалителни реакции, вродения имунитет и сигналните пътища,

свързани с андрогенната чувствителност. Тези белтъчни молекули са изследвани в простатни карциномни клетъчни линии с различен p53 статус и андрогенна рецептивност (PC3 и LnCap)(3,5,9,11,13).

Като особено актуални са проведените анализи върху ефекта на AuIII порфирин върху простатна карциномна клетъчна линия PC3. Принос с особена важност резултатът, че третирането на PC3 клетъчна линия със AuIII порфирин засилва ефекта на рутинно използвания в терапията на простатни карциноми и силно токсичен доцетаксел. Отчетен е повишен процент на клетки в апоптоза с повишаване концентрацията на AuIII порфирин при фиксирана доза на доцетаксела, значително по-ниска от използваната в рутинната практика(2).

Като обща оценка на приносите, отразени в публикационната дейност на гл. ас. Диана Зашева, считам че тя притежава свой стил и насока, които съответстват на съвременните нужди в науката. Чрез оригиналната интерпретация на получените резултати, чистота на данните тя доказва по убедителен начин своите хипотезии това ми дава основание да определя някои нейни изследвания като важни иновации с фундаментален и приложен характер. Нейните умения да работи с високоспециализирана апаратура, да използва знанията и уменията си в посока на молекулярни и генетични анализи за решаване на важни проблеми в областта на репродуктивната биология, считам за важни в нейното бъдещо развитие.

## **6. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ**

Представените трудове са подредени пригледно, на бях затруднена в намирането на данни за участия на гл. ас. Диана Зашева в проекти, което наложи да правя допълнителни справки. Също така, авторската справка на места е преразказ на публикациите, което не помага на бесспорните и значими приноси да бъдат още по ясно очертани.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Въз основа на представената информация, редовността на всички представени документи, очертания научен профил, който съответства на тематиката на обявения конкурс, както и покриването на наукометричните изисквания за участие в конкурса, също както и значимостта на по-голямата част от публикациите, с които се кандидатства (22 научни труда с общ IF 8.731), участието на научни конференции и симпозиуми, участието в проекти и подготовката на студенти и 1 дипломант, ми дава основание да предложа на Научното жури да присъди на главен асистент Диана Йорданова Зашева академичната длъжност „доцент“, в област на висше образование е: 4. - Природни науки, математика и информатика; 4.3.- Професионално направление Биологически науки; Научна специалност “Имунология”, с шифър 01.06.23.

15.05.2015 г.

София

Рецензент:

проф. д-р Мария Иванова, д-р

