



## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Румяна Силвиева Миронова

Институт по Молекулярна биология „Академик Румен Цанев“ - БАН

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност

„Доцент“ в ИБИР - БАН

Област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

Професионално направление 4.3. Биологически науки

Научна специалност „Имунология“ с шифър 01.06.23

Със заповед № 88/11.03.2015 г. на Директора на Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. К. Братанов“ (ИБИР) към БАН съм определена за член на Научното жури по конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ по професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Имунология“ с шифър 01.06.23 за нуждите на лаборатория по „Репродуктивни омикс технологии“ към същия институт.

Конкурсът е обявен в Държавен вестник (бр. 9 от 3 февруари, 2015 г., 77 стр.) и на интернет-страница на ИБИР-БАН и за участие в този конкурс е подал документи единствен кандидат: гл. ас. д-р Диана Йорданова Зашева на постоянен трудов договор в същия институт. Предоставеният ми от кандидатката комплект документи на хартиен и електронен носител е в съответствие със ЗРАСРБ и условията за заемане на конкурсни академични длъжности в ИБИР-БАН. Впоследствие по мое изискване от кандидатката ми бяха представени допълнителни материали за участие в научни проекти и обучение на млади кадри. Поисках още обяснение за разминаването между общия брой публикации, посочен в автобиографията, и реалния брой публикации, депозиран за участие в конкурса. В тази връзка ми бяха предоставени копия от още две излезли от печат публикации и библиографско описание на трета приета за печат статия (реферирана в PubMed), които бяха взети под внимание при оформяне на окончателното ми заключение.

### **Биографични данни за кандидата**

Д-р Диана Зашева завършва специализирана биологическа паралелка на Националната природо-математическа гимназия „Акад. Л. Чакалов“ през 1981 г. Пет години по-късно, през 1986 г. се дипломира в Биологически факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ като биолог–специалист по молекулярна и функционална биология със специализация инженерна биология. След завършване на висшето образование д-р Д. Зашева работи две години (до 1988 г.) като микробиолог в Завода за ензимни препарати на базата за развитие и внедряване към Химически комбинат гр. Ботевград, където основният и предмет на дейност е търсене на нови микробиални щамове – продуценти на ензимни препарати. В периода 1988 г. – 1992 г. е докторант в катедра „Генетика“ на Санкт-Петербургския държавен университет, където изработва дисертационен труд на тема „Механизми на реверсия на инсерционни мутации на бактериалните транспозони Tn5, Tn9, IS1 в дрожди-захаромицети“ и получава ОНС „Доктор“ по направление „Биологически науки“ в Институт по молекулярна генетика и физиология към Санкт-Петербургския университет. Работи две години (1994-1996) като учител по биология в СОУ „Христо Ботев“ (гр. Ихтиман), а през 1996 г. постъпва в Института по молекулярна биология към БАН. Тук тя работи последователно като „биолог“ и научен сътрудник в секция „Генетика на дрожди“ до 2006 г. От 2006 г. до 2011 г. е „биолог“ последователно в секции „Имунохимия“ и „Молекулярна имунология“ на ИБИР-БАН, а от 2011 г. досега е гл. ас. в същия институт. Понастоящем работи в новосъздадената през 2015 г. лаборатория по „Репродуктивни омикс технологии“. Общият трудов стаж на кандидатката е 21 г. 10 м. 9 дни, от които 7 г. 0 м. 16 дни по научна специалност „Имунология“.

### **Представени материали за участие в конкурса**

Цялостната научно-изследователска дейност на кандидатката е отразена в общо 25 публикации (с включени допълнително представените ми 3 публикации под номера от №23 до №25). Научните трудове на д-р Д. Зашева включват автореферат на дисертация за ОНС „Доктор“, една документална статия за проблематиката, разработвана в секиция „Молекулярна имунология“ на ИБИР-БАН, три обзорни статии и 20 оригинални научни разработки. Седемнадесет от публикациите са в списания с импакт-фактор (ИФ), който по

мои изчисления, направени на базата на ИФ от годината на публикуване, е 14.608. Останалите статии са публикувани в български рефериращи се издания. Кандидатката е представила още 13 резюмета от участия в научни мероприятия. Участията са 2 доклада, в които д-р Д. Зашева е била съавтор и 11 постера, 3 от които са представени от нея. Пет от публикациите на д-р Д. Зашева са цитирани общо 34 пъти. Според мен цитати 32 и 33 са един и същи цитат, представен по невнимание от кандидатката като два цитата.

### **Изследователски профил и научни приноси на кандидатата**

От представените 25 публикации едната е автореферат (№1) на дисертация за ОНС „Доктор“ и заедно с публикация №22 не е в обявената специалност на конкурса „Имунология“, поради което тези две публикации няма да бъдат рецензирани. Статия №2 е обзорна статия с документален характер. В нея е описана проблематиката на секция „Молекулярна имунология“, където е работила кандидатката. Тъй като в тази статия са докладвани научни резултати, които не са публикувани другаде, тя ще бъде взета под внимание в моята рецензия. Статии №10, №18 и №25 нямат пряко отношение към темата на конкурса. В тях е изследван проеомът на някои растения (пшеница, родопски силивряк). В изследванията обаче са прилагани имунологични техники и протеомен анализ. Като имам предвид, че конкурсът е обявен за нуждите на лаборатория по „Репродуктивни омикс технологии“ и че статия №18 е най-цитираната статия на кандидатката (27 пъти), приемам те да бъдат рецензирани. Така общият брой публикации, подлежащ на рецензиране, става 23 (4 обзорни и 19 експериментални), 17 от които в списания с ИФ (общ ИФ 13.746) и общ брой цитирания 34. Приемам авторската справка на кандидатката за нейните приноси. Имам критична забележка към начина, по който са формулирани приносите, не към самите приноси. Обстойно са описани провежданите изследвания, вместо кратко и ясно да се посочи в какво точно се състоят приносите и дали те са с оригинален или потвърдителен характер.

Кандидатката има ясно очертан научно-изследователски профил в научната специалност на конкурса „Имунология“ и той може да се формулира като **„Имунобиология на репродуктивните клетки, тъкани и органи в норма и патология“**. Изследванията са провеждани основно със съвременни омикс-технологии като протеомика (2D-електрофореза) и транскриптомика (количествен PCR) в съчетание с

имунологични техники в т. ч. имуноблотинг, ELISA и имунохистохимия. Приносите на кандидатката в научната специалност на конкурса могат да бъдат отнесени към три групи. Най-голям брой нейни статии са посветени на **простатния карцином**. В моделни клетъчни линии на простатен карцином с различен метастатичен потенциал са изследвани маркери на апоптозата (№3), автофагията (№5) и клетъчната адхезия (№13) в контекста на трансфекция с миРНКи и индуциране на вродения имунитет посредством NOD1 рецептора (№11). Като цяло поведението на двете клетъчни линии е различно, което насочва към възможността за диференциален подход в третирането на костните и лимфни метастази. Така например третирането на клетките с екстракт от „възкръсващото“ растение родопски силивряк (*Haberlea rhodopensis*) (№4) показва про-възпалителен ефект в p53<sup>-</sup> клетките (костни метастази) и анти-възпалителен в p53<sup>+</sup> клетките (лимфни метастази). С оглед терапевтичния потенциал на *H. rhodopensis* към тази група приноси отнасям още публикации №10 и №25. В първата от тях е докладван метод за изолиране на белтъци от субфракционирани хлоропласти на *H. rhodopensis* в количества и с качества подходящи за протеомен анализ, а във втората – самия протеомен анализ. Чрез протеомен анализ и имунологични техники е изследван още белтъчният профил на листа от пшеничени сортове, толериращи или чувствителни към почвено засушаване (№18). В друго изследване (№2) е показано, че третирането на клетъчната линия от костни метастази на простатен карцином с AuIII-порфирин засилва ефекта на рутинно използвания за терапия и силно токсичен препарат доцетаксел. Изследванията върху ролята на миРНКите в простатната канцерогенеза (№23, №24, №9) е сравнително ново и е показателно за актуалността на провежданите от кандидатката изследвания. Значението на тези изследвания се определя още от факта, че простатният карцином е втората (след рака на белия дроб) причина за смъртност при мъжете.

Втората група приноси се отнася до друго заболяване на репродуктивните органи – **ендометриоза**, която засяга 10% от жените в репродуктивна възраст и често е свързана с безплодие (обзорни статии №17 и №21). Изследванията на кандидатката имат принос за изясняване патогенезата на заболяването. За първи път е показано, че перитонеална течност от болни с ендометриоза подтиква образуването на децидуата и чрез протеомен анализ са идентифицирани група специфични белтъци (№6 и №8) с потенциална роля в етиологията на ендометриозата. Това заболяване често се съпровожда с извънматочна бременност. В

публикация №19 е показано, че пресечна точка между ендометриозата и тубална бременност е ретроградната менструация, която от една страна има отношение към патогенезата на ендометриозата, а от друга води до адхезия на ендометриални клетки в ендосалпинкса на фалопиевите тръби. Така във фалопиевите тръби се създава среда, която наподобява тази в матката и вероятно способства за задържането на зародиша.

Третата група приноси може да бъде формулирана най-общо като откриване на биомаркери за физиологичното състояние на половите клетки чрез омикс-технологиите. За първи път е изследван протеомът на сперматозоиди, а не на семенната течност. Изследването е проведено със свинска сперма и са открити специфични белтъци, които са потенциални негативни или позитивни маркери за качеството на спермата (№12). В друго изследване (№20) е детектиран специфичен за свинските сперматозоиди антиген (Ag60), който участва в свързването им с яйцеклетките и който е потенциален контрацептивен имуноген. Изследвана е експресията на белтъците Hsp72 и Hsp73 в миши тестиси и епидидимис при нормални условия и в условия на топлинен шок. Резултатите потвърждават схващането, че тези протеини играят защитна роля по време на сперматогенезата и узряването на епидидимиса (№7 и №16). В статия №16, публикувана в „Доклади на БАН“, не са отпечатани фигурите по вина на издателството (съгласно думите на кандидатката). Д-р Д. Зашева е провеждала още изследвания с женски полови клетки. Чрез транскриптомни анализи и тотално протеомно профилиране (№14 и №15) са намерени завишени нива на три белтъка (пол-определящия фактор SOX9, лизилоксидаза и базигин) в кумулусни клетки на жени с репродуктивни проблеми. Тези белтъчни фактори са потенциални маркери за неинвазивна оценка на ооцитната компетентност. За първи път е изследвано нивото на експресия на лизилоксидазата в човешки кумулусни клетки (№15).

### **Научни проекти и образователна дейност**

Д-р Д. Зашева е била ментор на трима студенти от Биологически факултет (БФ) на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ (СУ) по проект „Студентски практики“. Тя е изнасяла лекции на тема „Идентифициране на биомаркери от перитонеална течност чрез DIGE технология“ (6 ч. лекции, предстоят 12 ч. упражнения), и „Апоптоза и тумори“ (3 ч. лекции и 6 ч. упражнения) по проект „Развитие на докторанти, пост-докторанти, специализанти и млади учени“, финансиран от Европейския социален фонд по

Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси” (BG 051PO001-3.3.06-0059). В момента е ръководител на дипломна работа за ОКС „Магистър“ в катедра „Генетика“ на БФ (СУ) с предстояща защита през месец юли. Участвала е в изпълнението на 4 научно-изследователски проекта с българско финансиране и на 4, финансирани от чуждестранни източници.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Съгласно допълнителните изисквания за заемане на академични длъжности в ИБИР-БАН, които имат препоръчителен характер, кандидатите за „Доцент“ трябва да имат „или най-малко 20 публикации... по направлението на конкурса..., от които 10 в списания с ИФ; или общ ИФ от всички публикации не по-малко от 10“. Д-р Д. Зашева отговаря на това изискване като го надвишава и в двете му части. Тя участва в конкурса с **24 публикации** в професионално направление 4.3. Биологически науки (всички депозирани без автореферата), **17 от които в списания с ИФ (общ ИФ 14.608)**. Трудовете и са **цитирани 34 пъти** при изискуем минимум от 30 цитирания. Д-р Д. Зашева е участвала в **13 научни мероприятия** при изискване за участие в минимум 4 форума. Така нейните основни наукометрични показатели изцяло отговарят на специфичните изисквания на ИБИР-БАН за заемане на академични длъжности и на ЗРАСРБ. Д-р Д. Зашева е участвала още в обучението на млади кадри и в изпълнението на научно-изследователски проекти с национално и чуждестранно финансиране. Тя има ясно очертан научно изследователски профил по специалността на обявения конкурс „Имунология“ и значими научни приноси, които са намерили подобаващ отзвук сред научната общност. Ето защо убедено препоръчвам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИБИР-БАН за избор на гл. ас. д-р Диана Йорданова Зашева на академичната длъжност „Доцент“ в ИБИР-БАН в професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Имунология“ с шифър 01.06.23.

27 май, 2015 г.

София



проф. Р. Миронова