

СТАНОВИЩЕ

от проф. дбн Иван Илиев Атанасов, Агробиоинститут, София, ССА

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: **Генетика – биоинформатика**

Автор: Катя Бисерова Попова, редовна докторантка към катедра Генетика, Биологически факултет, Софийски университет „Св. Кл. Охридски“.

Тема: Дизайн и приложения на функционални нуклеинови киселини за контрол на генна експресия и създаване на нови терапевтични агенти.

Научен ръководител: проф. Д-р Роберт Пенчовски, Биологически факултет, Софийски университет „Св. Кл. Охридски“.

1. Общо описание на представените материали

Със заповед РД-38-59 от 01.02.2021 г. на Ректора на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ съм определен за член на научното жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Дизайн и приложения на функционални нуклеинови киселини за контрол на генна експресия и създаване на нови терапевтични агенти“ за придобиване 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: Генетика – биоинформатика. Автор на дисертационния труд е Катя Бисерова Попова, редовна докторантка към катедра Генетика, Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“ с научен ръководител проф. Д-р Роберт Пенчовски, Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“. Представеният от Катя Бисерова Попова комплект материали по процедурата е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на СУ „Св. Кл. Охридски“.

2. Кратки биографични данни за докторантката

Катя Бисерова Попова е родена 1991 г. През 2016 г. получава магистърска степен по специалност „молекулярна биология- генетика и геномика“ от Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“, а от 2017 г. е зачислена като редовен докторант към катедра Генетика, Биологически ф-т, СУ „Св. Кл. Охридски“. През периода 2018-2021 работи и като биолог и асистент в Институт за ядрени изследвания и ядрена енергетика, БАН. Владее отлично англ-

лийски и основно испански и корейски. За периода на докторантурата участва в колективите и изпълнението на общо четири проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ и Научен фонд „Изследвания“ към СУ „Св.Кл.Охридски“ включващи изследвания в областта на дисертационната работа, като експериментите по дисертационната работа са извършени в рамките на изпълнението на два от тях (ФНИ-МОН: DN13/14/20.12.2017 и КР-06-Н31/18/13.12.2019.) . Освен трите публикации по дисертационната работа Катя Попова е съавтор и на още четири публикации в областта на медицината и антимикробната резистентност и участва в общо 9 национални и международни конференции и конгреси.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Антибиотична резистентност при патогенните бактерии, в резултат от интензивното използване на конвенционални антибиотици, е изключително сериозен и постоянно растящ глобален проблем застрашаващ здравето на населението, основни стопански сектори като животновъдството и е постоянно нарастващ рисков фактор с негативно влияние върху околната среда. Изследванията в рамките на представената дисертационна работа включват дизайн и експериментално тестване и оценка на антибактериалното действие на антисенс-олигонуклеотиди /АСО/ за три различни мишени (рибопревключвателя *glmS* и бактериалните иРНК-и, кодиращи ензимите N-ацетилглюкозамин-6-фосфат деацетилаза и гуанилат киназа) от човешкия бактериален патоген *Staphylococcus aureus*. Отчитайки постоянно растящия проблем с антибиотичната резистентност, използването на АСО като антибактериални агенти е модерна и перспективна област на изследвания за създаване и прилагане на високоспецифични антибактериални терапии, включително и за персонализирана медицина. Всичко това заедно с оригиналния избор на мишени при важния за човешкото здраве бактериален патоген *Staphylococcus aureus* прави включените в дисертационния труд изследвания и получени резултати актуални, оригинални, с очаквано висок положителен ефект и предоставящи основа за следващи приложения като основа на антибактериални терапии.

4. Познаване на проблема

Дисертационния труд включва богат и изчерпателен литературен обзор по основните теми и проблеми на дисертацията, вкл.: видове, приложения и механизъм на действие на антисенс-олигонуклеотиди, статистически данни и значимост за проблема с антибиотичната резистентност, и възможностите за приложение на АСО за антибактериални третираня. Всичко това заедно с дискусиите на получените експериментални резултати и перспективи за приложенията на АСО демонстрира задълбочени информираност и познаване от докторантката на комплексната проблематика свързана с темата на дисертационната работа.

5. Методика на изследването

В дисертационния труд са използвани три основни групи методи: биоинформатични методи включващи ползването на голям набор специализирани софтуери, информационни източници и бази с данни (Clustal X, BLAST, RNAfold, Clustal W/Clustal X/Clustal Omega, NCBI и др.) за биоинформатичен анализ и подбор на най-подходящи мишени / последователности за дизайн на АСО, микробиологични методи за тестване и оценка на антибактериалното действие на конструираните АСО, както и човешки клетъчни култури за оценка на цитотоксичността на използваните АСО.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен в общоприетия стил върху 156 страници и включва общо 50 фигури и 5 таблици, като част от фигурите са представени цветно, което допринася допълнително за тяхната информативност, добро илюстриране и ясно представяне на информацията. Литературният обзор е богат и с включени значителен обем литературни данни и добре систематизирани обсъждания по основната тема на дисертационната работа. Целта и задачите на дисертационния труд са ясно формулирани. Методология. В изследванията по дисертацията докторантката използва широк набор от биоинформатични методи, използване на специализирани софтуери и бази с данни, както и необходимия набор от микробиологични методи. Използваните материали и методи са представени в детайли в дисертационния труд. Резултати. Получените експерименталните резултатите са представени коректно, ясно и в логичната им последователност в общо 7 части: три части с резултатите от конструирането и тестване на АСО за всяка от трите мишени включени в дисертационната работа, две части за конструиране и оценка на ефекта от прилагане на АСО с неспецифично хибридиране (АСО5 и АСО 6) и последна част с допълнителен сравнителен биоинформатичен анализ на генома на използваната в дисертационната работа човешка патогенна бактерия *S. aureus* и набор от други бактерии. Представянето на резултатите във всяка една от тези част включва и дискусия на конкретните резултати. След частта с резултатите в дисертационната работа е включена и отделна част ‚Дискусия‘ (8 стр.) включваща обобщена дискусия с по основните стъпки на дизайн, избор на мишени и оценка на ефекта от третиране с АСО. Изводи и приноси. Формулираните изводи и приноси в дисертационната работа представят добре получените резултати в тяхната пълнота, комплексност и значимост. Цитираната литература включва общо 189 литературни източника на английски език и показва високата информираност и познания на докторантката относно нивото на изследванията по темите на дисертационната работа.

Като цяло дисертационния труд е написан интелигентно с ясно и коректно представени резултати, обсъждания и обобщаващи дискусии по темата на дисертацията.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Представените в дисертационната работа резултати са оригинални, с висока значимост за областта на дисертационната работа и с реални перспективи за следващи приложения. Оригиналните научни приноси включват биоинформатичен анализ и избор на последователности на АСО за три различни мишени съответно: рибопревключвателя glmS и бактериалните иРНК-и, кодиращи ензимите N-ацетилглюкозамин-6-фосфат деацетилаза и гуанилат киназа на човешкия бактериален патоген *Staphylococcus aureus*, демонстриране на ефективността на трите конструирани АСО за инхибиране на развитието на *S. aureus* след третиране с тях. Дисертационната работа включва и допълнително потвърждение на ефективността на избраните АСО чрез включване на допълнителни експерименти с третирания с две АСО с неспецифично хибридиране към последователности в генома на *S. aureus*, както и оценка на цитотоксичността на изследваните АСО след третиране на човешки клетъчни линии. Важен принос на дисертационната работа е и популяризиране на възможностите за различни практически приложения на АСО, както и представяне на последователност от стъпки за разработване и тестване на АСО които могат да се прилагат при различни видове бактерии и възможни мишени.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултати от дисертационния труд са публикувани в рамките на научна публикация, кратък обзор и публикация мнение на редактора в списание с импакт фактор (*Environmental Chemistry Letters, Biomed J Sci & Tech Res u EC Microbiology*). Освен в публикации в научни списания, докторантката е представила резултати от дисертацията и на 14^{тия} Конгрес по микробиология, 2018, България.

9. Лично участие на докторантката

Докторантката е съответно първи автор в трите научни публикации по дисертационния труд, резултат от участието ѝ в съответните изследвания.

10. Автореферат

Авторефератът е направен според изискванията и представя напълно съдържанието на дисертационния труд, включвайки: цели и задачи; материали и методи; резултати и дискусия; изводи; приноси, публикации свързани с дисертацията.

Отчитайки всичко изложено в рецензията по-горе убедено считам, че **използваните методи, получени резултати и обсъждания сочат, че докторантката Катя Попова е изграден учен и специалист, притежаващ високи професионални умения, теоретични познания и експериментален опит и умения за извършване на комплексни изследвания с широки приложения на биоинформатични анализи при микроорганизми, използване на микробиологични методи за оценка на антибактериалното действие на различни агенти и на клетъчни култури за оценка на цитотоксичността им.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа значими научни резултати, които представляват оригинален принос, имат реални перспективи за следващи приложения и напълно отговарят на всички изисквания** на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на СУ „Кл. Охридски“. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Биологически ф-т, СУ „Кл. Охридски“.

Дисертационният труд показва, че докторантката **Катя Бисерова Попова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност генетика – биоинформатика и също микробиология и клетъчни** като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, **убедено давам своята положителна оценка** за проведеното от Катя Бисерова Попова изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на Катя Бисерова Попова в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, докторска програма Генетика – биоинформатика.**

29.03. 2021 г.

Рецензент:
проф дбн Иван Атанасов