

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Елена Иванова Георгиева, Институт по физиология на растенията и генетика – Българска академия на науките по конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор“, шифър 4.3. Биологически науки (приложна молекулярна и клетъчна биология) обявен в ДВ, бр. 44 от 29. 05. 2018 г., за нуждите на Катедра Биохимия при Биологическия факултет на СУ ”Св. Климент Охридски”

Процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена и документите са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

### 1. Общи данни за кариерното и тематичното развитие на кандидата.

В конкурса единствен кандидат е доцент, доктор Стоян Александров Чакъров. Кандидатът е роден през 1958 г. в гр. Първомай. През 1984 г. завършва висшето си образование в Софийския Университет „Св. Климент Охридски”, специалност „Молекулярна и функционална биология”. От момента на завършването си до настоящия момент доц. Чакъров работи в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски” последователно като специалист–биолог, научен сътрудник, асистент, старши асистент, главен асистент и доцент в Катедрата по биохимия, което прави над 33 години трудов стаж, изцяло в СУ. Въз основа на защитена дисертация през м. ноември 2010 г. на кандидата е присъдена образователната и научна степен „доктор” по научната специалност 01.06.04 „Молекулярна биология”, а придобива академичното звание „доцент“ в СУ „Св. Климент Охридски“ през м. май 2013 г.

Научните изследвания на доц. Чакъров се характеризират със широка ориентираност и са сравнително разнообразни в тематично отношение. Те обхващат серия от свързани помежду си направления в областта на молекулярно генетичните и медико-биологичните науки и са фокусирани върху научно-приложни и фундаментални геномни изследвания. Това се дължи не само на задълбочената и широка научна подготовка на кандидата, но и на навлизането на нови тематични направления, във връзка с преподаването на студенти, както и на приемането на проектно-програмния принцип в изследователската му дейност. Ограничаването в тясна научна област в този случай би било необичайно. В тази връзка смятам, че преподавателската дейност на кандидата е в синхрон със широкия спектър на научно-изследователската му дейност.

Доц. д-р Чакъров участва в конкурса с всички изискуеми документи представени на хартиен и електронен носител, както и копия от научните му трудове. Научната продукция на кандидата е богата и напълно съответства на профила на обявения конкурс. Той е автор на **125** представени публикации с общ **ИФ 39,566**, в това число: **74** статии, монографии, глави от книги и пълни текстове в сборници; **2** учебни пособия и **50** съобщения и доклади на конгреси, които са цитирани **268** пъти (без автоцитати) в световната литература. **48** от статиите му са публикувани в списания с **ИФ**. Четири от докладите от конгреси са публикувани като резюмета в списания с импакт индекс и три

от тях имат цитирания, като петгодишния референтен импакт индекс на списанията по тези четири публикации е общо 25.498, но той не е включен в изчисления по-горе общ импакт индекс. Индивидуалният импакт индекс на кандидата е **9.988**, а **h-индексът е 9**. Първи и последен автор е в **38** от публикуваните статии, обзори и монографии, включени в настоящата справка. Тези наукометрични показатели, са високи по всички критерии и показват, че неговите изследвания са предизвикали широк международен интерес. От **125**-те научни труда на доц. Чакъров, **40** научни статии, **33** съобщения и доклади от конгреси, 1 учебно пособие, 1 монография и 1 глава от книга са свързани с предходна хабилитация и защита на докторантурата му, които няма да бъдат рецензирани, но при оформяне на крайното ми становище ще взема предвид целокупната му научна продукция. В настоящия конкурс доц. Чакъров участва с **27** публикации, **3** монографии, **17** участия със съобщения и доклади на конгреси и **1** учебно пособие, публикувани след хабилитирането му, които съгласно ЗРАС в РБ подлежат на рецензиране. **17** от тези **27** научни статии са публикувани в списания с ИФ.

## **2. Основни направления в изследователската работа на кандидата и най-важни научни приноси**

Прегледът на целокупната научна продукция на доц. Чакъров показва, че както до хабилитирането му за доцент, така и след това се е развивал и утвърдил като безспорен молекулярен биолог и биохимик с богат опит във фундаментални изследвания, приложна молекулярна и клетъчна биология, биохимия, молекулярна медицина, биотехнологии и структурно функционална геномна регулация, които са изцяло в областта на обявения конкурс. В допълнение, проведените изследвания от доц. Чакъров са в пълно съответствие с приоритетите на Европейските програми за задълбочаване познанията ни за медико-генетичните процеси и начина ни на живот. Убедено мога да кажа, че той е отлично подготвен изследовател и преподавател с много широк профил на научен капацитет и технологични умения. В тематично отношение научната дейност на доц. Чакъров обхваща няколко взаимосвързани и допълващи се направления, които условно могат да бъдат класифицирани в пет основни направления. Резултатите от последните са задълбочено анализирани и завършват със самооценка на важните за него приноси. Във всяко едно от тези направления работите на кандидата демонстрират високата му професионална компетентност, както по отношение на научните изследвания, така и по отношение на пренасянето на научни резултати в приложен контекст. Приемам и одобрявам справката на кандидата за научните му приноси и начина за тяхното представяне, болшинството от които са пионерни и с оригинален характер.

Основен тематичен проблем, посветен на предишни по-ранни научни търсения на кандидата, преди защита на докторантура и хабилитирането му за доцент, включва фундаментални изследвания на молекулярни и клетъчно-биологични механизми, а именно поправка на ДНК, поддържане на интегритета на генома и индивидуален репаративен капацитет, хроматинова архитектура и модификации на хроматина, патологично стареене и карциногенеза. Получените оригинални резултати от тези постижения са обобщени в **11 научни статии, една монография и 5 доклада** от

научни конференции. Научните интереси на д-р Чакъров в тази област продължават и след присъждане на академичното му звание „доцент“. Той представя доказателствени данни за разработен набор от молекулни маркери за оценка на индивидуалния репаративен капацитет - полиморфизми в гени, кодиращи белтъци, които участват в детекцията на увреждания в ДНК и свързаната с това сигнализация, поддръжка на геномния интегритет, както и за намерени специфични механизми за поправка на ДНК, поправка на скъсвания и нарушения на метилирането на ДНК, скорост на скъсяване на теломери, който е използван за оценка на вариантността в ефективността на поправката на ДНК и подновяването на тъканите при здрави индивиди и при индивиди с мозъчно-съдови инциденти. Кандидатът открива, че носителството на често срещаните протромботични рискови фактори Factor V Leiden, PT G20210A, MTHFR C677T и PAI1 4G/5G не оказва значим ефект върху риска от мозъчно-съдови инциденти при български пациенти (**№№: I-55, I-67, V-34, V-42**). Установява също, че „репаративно-компетентният“ del алел на полиморфизма XPCins83 представлява селективно предимство за носителите си по отношение на риска от мозъчно-съдови инциденти. Едновременното носителство на „репаративно-дефектния“ ins алел и на генотипа RR по маркера е свързано с близо двукратно повишен риск от мозъчно-съдови инциденти. За носителството на генотипа Lys751Gln по маркера ERCC2 е намерен двукратно повишен риск от мозъчно-съдови инциденти (**№№: I-43, I-62, V-37, V-43, V-49**). Доц. Чакъров развива нова хипотеза за физиологичното стареене и карциногенезата като своеобразни „еволюционни контролни пунктове (checkpoints)“, която разглежда рака като „последен контролен пункт“, който предотвратява възможността сложните живи организми да живеят неограничено дълго време с цената на потенциална генетична стагнация (**№№: I-57, I-65**). Кандидатът прецизно анализира механизмите, чрез които незначително увреждащо събитие може да доведе до възникване на унаследими мутации в ДНК, основните особености на ролята на уврежданията в ДНК в процеса на стареене и карциногенеза, както и ятрогенните ДНК увреждания при човека (**№: I-47**). В хода на научните му разработки са разгледани специфичните особености на „биологичния часовник“ в живите клетки във връзка със свързани с поправката на ДНК увреждания и по отношение на неговата роля в процеса на стареене и карциногенеза (**№: I-50**). Основен принос в изследванията на доц. Чакъров е също и още една успешно развита хипотеза, че рискът от развитие на спорадично невродегенеративно заболяване може да зависи и от индивидуалния капацитет за детекция и поправка на ДНК увреждания и генетично заложения капацитет (**№: I-61**). Детайлно е анализирана наличната информация за ролята на индивидуалния капацитет за поправка на увреждания в ДНК за плодовитостта при жената и способността ѝ да износи бременността до термин. Д-р Чакъров намира, че малки унаследени различия в капацитета за поправка на ДНК често нямат значителен ефект при младите бременни, но могат да са от значение при по-възрастните жени (**№: I-58**). В монографичен формат кандидатът разглежда получени наскоро експериментални резултати и актуални проблеми в областта на ролята на протеинкиназата АТМ (ataxia-telangiectasia mutated) като сензорна молекула за ДНК увреждане и възможностите тя да бъде използвана като таргет за антиракова терапия (**№: III-4**). Също в монографичен формат успешно систематизира голямата маса от изследователски данни, натрупана в областта на ДНКклетъчната машинария,

участваща в поправката на увреждания в ДНК, както и връзката на ДНК поправката с други важни процеси в живите клетки. В този труд специално внимание е отделено на индивидуалния репаративен капацитет (**№: III-5**). Доц. Чакъров представя задълбочен анализ и оценка на използваните към момента биомаркери (основно полиморфизми в ДНК, а също така и ензими и други фенотипни маркери), които могат да бъдат потенциално приложими при оценка на риска от възникване на тумори и изход от генотоксични терапии. В научно теоретичен и приложен аспект са ценните анализи на развитието на областта на индивидуалния репаративен капацитет и наличните към момента биомаркери за индивидуален капацитет за поправка на ДНК, за които е намерена връзка с риска от развитие на тумори и други мултифакторни заболявания с късно начало. Обобщена и дискутирана е наличната информация за възможностите за приложение на експерименталните данни за индивидуалния репаративен капацитет за целите на персонализираната медицина и здравните грижи (**№№: I-45, I-46, I-48**). Извършен е преглед на настоящите и евентуалните бъдещи възможности за преустановяване и забавяне на туморния растеж за конкретни типове тумори и за рака (**№: I-49**). Разгледани са подробно механизмите на поправка на различни типове увреждания в ДНК и директните молекулни участници в този процес (ензими, сензорни молекули за наличие на увреждане, други сигнализационни и ефекторни молекули). Дискутирана е нуждата от наличие на специализирани механизми за поправка на различни увреждания (**№: I-51**).

Друга важна тематична насоченост в изследванията на доц. Чакъров е свързана с приложна молекулярна биология - генно инженерство, ДНК анализ и молекулярна медицина. В това особено важно за здравето на човека направление и с голямо практическо значение е намереното от кандидата експериментално доказателство, че промоторният полиморфизъм -1171insA в гена MMP3 не е рисков фактор за развитие на кожен меланом, но има значение за прогресията на заболяването (**№№: I-52, V-39**). Той е установил, че честотите на срещане на по-рядко срещания алел и на различните генотипове на промоторния полиморфизъм 1306C>T в гена MMP2 в извадка от индивиди от централна България се различават от получените за други популации от Индоевропейската раса, но са близки до стойностите, публикувани за разпределението на честотите в световен мащаб. Доц. Чакъров намира доказателства, че носителите на генотипове в българската популация, съдържащи вариантния алел T имат статистически значимо повишен риск за развитие на ХОББ в сравнение с индивидите-носителите на „дивия тип“ алел (**№№: I-53, I-59, V-40, V-47**). На най-съвременно молекулярно ниво доц. Чакъров постига и публикува важни фундаментални резултати с приложение в областта на изясняване на молекулните основи и диагностиката на наследствените заболявания, свързани с оценка на риска от вътречерепен кръвоизлив, исхемични мозъчно-съдови инциденти и риск от когнитивен упадък след инсулт при българските пациенти (**№№: I-60, V-41, V-48**).

Друг научен подход на доц. Чакъров са постиженията му в изследвания свързани с приложната молекулярна биология, а именно: интегритет на генома; динамика и еволюция на геномите; динамика в структурата на популациите; идентификация на

популационна, субпопулационна принадлежност и принадлежност към групи. Оригинални и с принос към изясняване на ролята на геномните промени при раково болни са данните му за преваленцията на RR хомозиготен генотип при пациенти с HPV-асоциирани тумори, следствие от соматична мутагенеза и последваща селекция в TP53 локуса. За обяснение на тези резултати той развива хипотеза, че е възможно HPV-зависимата карциногенеза да е зависима от присъствието на HPV и от нивата на експресията на онкобелтъците E6 и E7 само в ранните фази на трансформация на инфектираните клетки и че процесът се развива по-нататък по механизми, независими от присъствието на HPV (**№: I-41**). Доц. Чакъров успява да постигне изясняване на ролята, пространственото разпределение и взаимоотношенията между бактерии от р. *Pseudomonas* в биофилми в хода на обезцветяваща технология към Амарант с полупрекъснат процес в моделни пясъчни биофилтри. Той установява доминантните микробни фактори в структурата на биофилми в хода на азо-деградация и присъщите механизми за увеличение на скоростта и обхвата на детоксикацията в рамките на комплексен процес за обезвреждане на отпадни води (**№№: I-54, V-35**). Резултатите му демонстративно показват, че промените в транскрипцията на феталните глобинови гени в хода на култивирането на човешки култивирани първични еритроидни клетки показват двуфазен профил, а причината е паралелна диференциация на две различни прогениторни линии, които по различно време достигат стадия на диференциация, в който се експресират феталните глобинови гени. Тези резултати подкрепят теорията за съществуване на кратък времеви „прозорец“ по време на еритроидната диференциация при възрастните индивиди, през който HBG гените са активни (**№№: I-44, V-36**).

Функционална и приложна биохимия и биохимия на клетката е четвъртото научно направление в изследователската дейност на доц. Чакъров. След присъждане на академичното му звание „доцент“, в тази област той изследва промяната на електрокинетичните свойства (електрофоретична подвижност, дзета потенциал) на нетрансфектирани MDCK епителни клетки и същите клетки, стабилно трансфектирани с ген, кодиращ човешкия белтък Best1, преди и след третиране с випоксин комплекс и сепарирани и пречистени субединици (sPLA2 и VAC). Резултатите му показват по-висока отрицателна електрофоретична подвижност и дзета потенциал на третирани с PLA2 MDCK-hBest1 клетки, вероятно поради увеличаване отрицателен електричен заряд на външната повърхност на мембраните (**№ V-38**).

Доц. Чакъров е постигнал оригинални и значими приноси в следващото, пето направление в неговата научна дейност, а именно: приложната клетъчна биология – манипулиране на еукариотни клетки и създаване на моделни клетъчни системи; създаване на линии стволови клетки; поддържане на недиференцирано състояние и насочена диференциация на стволови клетки. Монографично, в системно-биологичен план и компетентно са анализирани биологията и особеностите на стволовите клетки, методите и подходите за тяхното охарактеризиране, изследователската дейност върху недиференцирани и диференциращи се клетки и потенциалните приложения на клетъчната терапия. Дискутирани са подробно всички по-важни аспекти на получаването, поддържането и използването на стволови клетки и клетъчни линии в

съвременни условия, като специално внимание е отделено на оценката на възможностите за клетъчна терапия със стволови клетки, включително и за изготвяне на продукти за трансплантация. Анализирано е актуалното състояние на възможностите на изследователското направление „стволови клетки”, както за по-нататъшно развитие на фундаменталните изследвания в областта на медико-биологическото познание, така и за многобройните очаквани от обществото приложни аспекти (№: III-3). Оценени са особеностите на ембрионалните стволови клетки от гризачи и от примати по отношение на капацитета им за диференциация *in vitro* до прогениторни полови клетки (№: I-42). Извършен е подробен анализ на потенциалните източници на клетки, които са способни да се диференцират до кардиомиоцити; разработените до момента методологии за насочена диференциация с техните специфични особености и маркерите за диференциация в посока мезодермална и кардиогенна линия (№: I-56). Създаден е набор от тестове за стандартна оценка на биосъвместимост от гледна точка на повърхностните качества на биоматериали като адхезионен субстрат. Изследвани са качествата на изработен от кандидата биосензор на основа живи клетки за оценка на адхезионните свойства на различни субстрати. Като количествени маркери са използвани фокалните и фибриларните междуклетъчни контакти (№№: I-63, V-45). Прецизно и в перспектива са анализирани наличните данни за ролята на капацитета за поправка на ДНК и поддръжка на геномния интегритет при различни типове стволови клетки. Описани са потенциалните нежелани ефекти, които могат да се проявят при по-нисък от нормалния капацитет за поправка на генотоксични увреждания в ДНК при клетъчни препарати, предназначени за трансплантационни цели (№№: I-66, I-68, V-50).

От изложените данни е безспорно видно, че научните постижения на доц. Чакъров са както важен принос, така и отговор за изясняване на проблема как геномните изследвания имат висока научна стойност и как те намират пряко приложение в практиката.

### **3. Подготовка на кадри и учебно-педагогическа дейност**

През годините средната годишна натовареност на доц. Чакъров в БФ на СУ като преподавател е висока и разнообразна - над 500 часа годишна учебна и аудиторна заетост. Преподавателският опит на д-р Стоян Чакъров се простира и извън Софийския университет, под формата на практически курсове по молекулярна биология в Пловдивския Университет и в Медицинския Университет – София (практически курс занятия за завършили медици и млади преподаватели). Кандидатът е един от участниците в проекта по програмата Leonardo Da Vinci “Innovative e-Learning in Reparative Medicine (NOVAe-MED)”, посветен на въвеждането на електронно обучение по репаративна медицина и TEMPUS проект № JER-08121-94. Въвел е в практиката на БФ шест нови лекционни курса, които ежегодно се избират от десетки студенти и към момента е титуляр на следните такива: „Приложна молекулярна и клетъчна биология”, „Рекомбинантна ДНК”, „Молекулярна биология на клетката“, „Общи принципи на молекулярната диагностика и методични подходи“, „Молекулярна патология и молекулярна диагностика на моногенни заболявания“, „Патогенеза и молекулярна

диагностика на мултифакторни заболявания и състояния“. Бил е научен ръководител на над 20 успешно защитили дипломанти и на 2 успешно защитили докторанти. Всичко казано определя кандидата като успешен преподавател и утвърден учен.

#### **4. Участие в научни проекти и други дейности на кандидата**

През годините си на работа в Софийския Университет доц. Чакърров е участвал и/или е бил ръководител на около 15 научно-изследователски проекта към Фонд „Научни изследвания“ на СУ „Св. Климент Охридски“, Фонд „Научни изследвания“ при МОМН на РБ и Рамковите спогодби (V - VII) на Европейския съюз, осъществявани освен в СУ, и в други базови организации. Тези факти показват не само голямото значение на неговите разработки, но и това, че той е доказан самостоятелен изследовател и ръководител. Доц. Чакърров е член е на секцията по биохимия, биофизика и молекулярна биология при Съюза на учените, член-учредител и секретар на Дружеството по репарация и мутагенеза, член-учредител и председател на Управителния съвет на сдружение „Сливналии за развитие на образованието и културата“, бил е член на Факултетния съвет на Биологическия Факултет при СУ „Св. Климент Охридски“, както и член на редколегиите на международните списания „BioDiscovery Journal“ (Великобритания) и „Biotechnology & Biotechnological Equipment“ (Великобритания). Инициирал е и е участвал в създаването и управлението на дружество, регистрирано по Търговския закон, функциониращо като научна организация по смисъла на действащото българско законодателство и Регламент 800 на Европейската комисия. В него той е ръководил изследователски екип, който е реализирал редица успешни внедрявания на изследователска дейност, за удостоверяване на което има приложени документи. Тези данни доказват продуктивно академично развитие с личен принос и неоспорима водеща роля в научните разработки, както и безспорен организационен и управленчески капацитет на доц. Чакърров.

#### **5. Заключение.**

Единствен кандидат явил се за участие в конкурса за професор, обявен от Биологическия факултет на СУ ”Св. Климент Охридски” е доц. д-р Стоян Александров Чакърров. След цялостен анализ на научната продукция на кандидата, неговата академична и професионална история, преподавателския му опит и опита му като участник и ръководител на научни екипи, намирам, че доц. Чакърров е утвърден специалист отличаващ се с отлична научна продукция и значими научно-приложни приноси в номенклатурната област на конкурса, характеризиращи го като съвременен изследовател с оригинални научни идеи, с експериментален и организационен опит в широк спектър на най-съвременни научно-приложни направления. Научните му приноси се простират както върху фундаментални изследвания, така и върху приложните полета в молекулярната и клетъчната биология и поправката на ДНК и могат да бъдат отнесени към категорията нови и иновативни познания. Проблематиката на неговите изследвания попада напълно в областта на обявения конкурс. В годините доц. Чакърров многократно демонстрира уменията си в подготовката на студентите чрез издаването на книги, монографии и учебни помагала, които са важна част не само в

обучението на студенти, но също подпомагат и работата на преподаватели и на изследователски екипи. Доказателство за безспорните успехи на кандидата са публикациите му в списания с импакт рейтинг и от високата им цитируемост, а това е най-верния показател за доказан и перспективен учен. Доц. Чакъров се представя с успешно разработени високостойностни проекти, интензивна педагогическа активност, участие в научни организации и съвети и др. Тези дейности заслужават най-висока оценка. Наукометричните показатели на кандидата не само удовлетворяват, но и надхвърлят препоръчителните критерии на Закона за академичното развитие в РБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните Правилници на Биологическия факултет на СУ "Св. Климент Охридски" за заемане на академичната длъжност „Професор”, поради което убедено препоръчвам на уважаемото Научно жури и на Научния съвет на БФ на СУ да му го присъдят.

05.10.2018 г.

Рецензент:

/проф. д-р Елена Георгиева/