

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: Катерини Николаос Валсаматзи-Панайоту, редовна докторантка към катедра Генетика, Биологически факултет, Софийски университет „Св. Кл. Охридски“.

Тема: Дизайн на химерни антисенс олигонуклеотиди и начална оценка на тяхното използване за терапевтични цели.

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

1. Общо описание на представените материали

Със заповед РД-38-74 от 08.02.2021 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 на химерни антисенс олигонуклеотиди и начална оценка на тяхното използване за терапевтични цели“ 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 Катерини Николаос Валсаматзи-Панайоту, 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 Катерини Валсаматзи-Панайоту 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

Катерини Валсаматзи-Панайоту е родена на 09.05.1993 г. През 2017 г. завършва с отличие и получава магистърска степен по Медицина от Медицински университет - Пловдив, а от 2018 г. е зачислена като редовен докторант към катедра Генетика, Биологически ф-т, СУ „Св. Кл. Охридски“. През периода 2014-2015 практикува в различни отделения на университетската болница на МУ-Пловдив. Владее отлично гръцки, български, английски и основно

немски. За периода на докторантурата участва в колективите и изпълнението на общо пет проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ включващи изследвания в областта на дисертационната работа. Освен трите публикации по дисертационната работа Катерини Валсаматзи-Панайоту е съавтор и на още осем публикации в областта на медицината и антимикробната резистентност и участва в общо 4 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 химерни антисенс-олигонуклеотиди /АСО/ за три различни мишени (*rnpB* и *rnpA* представляващи части от рибонуклеаза Р /Ribonuclease P, RNase P/ и от иРНК за β -субединицата на полимераза Р /RNA polymerase/) 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 здравео 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.: значимост и статистически данни за проблема с антибиотичната резистентност, видове и механизми на антибиотичната резистентност, нови антибактериални агенти и мишени, както и богато, добре систематизирано и аналитично разглеждане на възможностите за разработване и приложения на антибактериални лекарствени препарати въз основа на химерни антисенс олигонуклеотиди. Всичко това заедно с дискусиите на получените резултати и бъдещи 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 две основни групи методи: биоинформатични методи включващи ползването на голям набор специализирани софтуери, информационни източници и бази с данни (Clustal X, BLAST, RNAfold, ExPASy, Motif searcher, NCBI, Rfam, Rswitch, KEGG и др.) за биоинформатичен анализ и подбор на най-подходящи мишени / последователности за дизайн на АСО, както и микробиологични методи за тестване и оценка на антибактериалното действие на конструираните АСО.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен в общоприетия стил върху 128 страници и включва общо 30 фигури и 4 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 пет части: четири части с резултатите за всяко едно от четирите изследвани АСО и пета част с резултатите от експерименталната проверка на инхибиращия ефект на клетъчно проникващия пептид рVЕС като самостоятелен агент. Представянето на резултатите във всяка една от тези част включва обсъждане и дискусия на конкретните резултати. След частта с резултатите в дисертационната работа е включена и отделна част „Обсъждане“ (4 стр.) включваща обобщена дискусия с възможностите за следващи приложения на получените резултати и АСО технологията като цяло. Изводи и приноси. Формулираните изводи и приноси в дисертационната работа представят добре получените резултати в тяхната пълнота, комплексност и значимост. Цитираната литература включва общо 169 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: *gprB* и *gprA* - части от рибонуклеаза Р /RNase P/ и иРНК за β -субединицата на полимераза Р /RNA polymerase/) на човешкия бактериален патоген *Staphylococcus aureus*. Следващо демонстриране на ефективността на трите конструирани химерни АСО и наблюдаване на инхибиране на развитието на *S. aureus* след третиране с тях. Дисертационната работа включва и допълнително потвърждение на ефективността на химерните АСО чрез включване на допълнителни експерименти с използване на АСО без известни хомоложни последователности в генома на *S. aureus*, както и третиране само с клетъчно проникващия пептид използван за конструиране на химерни АСО. 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

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в рамките на три научни публикации, в списание с импакт фактор (*Arch. Clin. Microbiol.*) и отделни глави в две монографии по темата дисертационната работа представляват интерес за научната общност. Освен в публикации в научни списания, докторантката е представила резултати от дисертацията и на Конференция по микробиология и вирусология, EuroSciCon, 22-23.04.2019, Атина, Гърция.

9. Лично участие на докторантката

Докторантката е съответно първи автор в две 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 Екатерина Валсаматзи-Панайоту 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 и използване на микробиологични методи за оценка на антибактериалното действие на различни агенти.

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 **Екатерини Николаос Валсаматзи-Панайоту** притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност **генетика – биоинформатика** и също **микробиология** като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, **убедено давам своята положителна оценка** за проведеното от **Екатерини Валсаматзи-Панайоту** 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 **Екатерини Николаос Валсаматзи-Панайоту** в област на висше образование: **4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, докторска програма Генетика – биоинформатика.**

28.03. 2021 г.

Рецензент:

проф дбн Иван Атанасов