

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. дбн Йордан Атанасов Думанов,

Професор по Биохимия в Катедра „Биохимия“, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, определен за член на Научното жури съгласно заповед № Р-109-96/21.03.2024 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“, професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия), област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, обявен в ДВ бр. 7 от 23.01.2024 год. за нуждите на Факултет „Фармация“, Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“

На обявения конкурс, единствен кандидат, подал документи е **доцент д-р Мария Атанасова Раданова**, от Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна. Съгласно представените документи от отдел „Кариерно развитие“, доцент Раданова има стаж по специалността повече от 23 год., което напълно удовлетворява изискванията посочени в ЗРАСРБ, както и придобита специалност по Биохимия като допълнително условие по конкурса. Представените от кандидата материали са прецизно изготвени и окомплектовани в съответствие със законовите изисквания.

Кратки биографични данни за кандидата

Доцент Мария Раданова е родена през 1975 год. в гр. Русе. Завършва висшето си образование в СУ „Св. Климент Охридски“ през 1999 год., със специалност „Молекулярна биология“ и специализация „Клинична химия“. След дипломирането си заминава за Варна, където от 2007 до 2011 год. е докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика, специалност „Биохимия“, Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“. През 2011 год. успешно защитава дисертация на тема „Проучване на молекулни ефекти от инхибирането на C1q при болни с лупусен нефрит“. През 2015 год. придобива допълнителна специалност по Биохимия.

В годините между 2000 и 2006, първо е назначена като биолог в Института по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов”, БАН, а след това последователно като биолог, асистент и старши асистент в Русенски университет “Ангел Кънчев”, филиал – Силистра.

През 2006 год. постъпва на работа като асистент в Катедра „Биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика“ към Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна. В тази катедра продължава и професионалното развитие на доцент Раданова, където преминава последователно през длъжностите на асистент, старши асистент, главен асистент и доцент (2016 - досега). От 2017 год. също така е и доцент в УМБАЛ „Св. Марина“, Варна.

През годините доцент Раданова повишава периодично квалификацията си посещавайки редица курсове, обучения и семинари, организирани от престижни научни институции като EMBO, UCL, EMQN CIC, University of Pittsburgh, Mendel Institute и др.

Анализ на научната продукция и наукометрични данни

Общата научна продукция на доцент Раданова включва 69 публикации. Направеният от мен наукометричен анализ се основава на публикациите от представената в документите за конкурса Академична справка. Академичната справка на доцент Раданова, включва 28 публикации, 2 публикувани глави от книги, 1 глава в публикуван университетски учебник, 2 публикувани университетски учебни пособия, 1 дисертационен труд и 15 участия с доклади и постери в национални и международни научни форуми.

Всички научни статии са публикувани в международни списания с ИФ и Q-ранг, като сред тях се открояват престижни журнари, като Journal of Biological Chemistry, International Journal of Molecular Sciences, The Journal of Immunology, Molecular Immunology, Clinical & Experimental Immunology и др. Осем от тези статии са публикувани в списания, принадлежащи към най-високия квантил (Q1) според Scimago Journal Rank (SJR). Общият импакт фактор от представената научна продукция е над 70, а справката за цитатите показва над 150 заглавия без автоцитирания. Съгласно данните от Scopus, индексът на Хирш на доцент Раданова е 10.

За участието си в настоящия конкурс доцент Раданова е представила 14 научни публикации, които не са рецензирани в предходни конкурси за присъждане на научни степени или академични длъжности. Научните статии по този конкурс съставляват 50% от представената в Академичната справка продукция, а анализът на публикационната активност през годините показва, че след хабилитирането си през 2016 год. тя е публикувала средно по 2 статии годишно. Това определено демонстрира много интензивна научно-изследователска дейност, особено за университетски преподавател, който е ангажиран и със значителна преподавателска дейност.

Статиите по настоящия конкурс са публикувани в списания с общ импакт фактор 44,892 като 4 (28,6%) са в списания с импакт ранг Q1, 7 (50%) в Q2, и 3 (21,4%) в Q3. Това разпределение добре илюстрира не само интензивността, но и високото качество на научните изследвания, провеждани от доцент Раданова.

Представената научна продукция и постигнатите наукометрични данни напълно съответстват и по всички от показателите надхвърлят минималните изисквания за присъждане на академичната длъжност „професор”, определени в ЗРАСРБ. Представени са данни за покриване на изискванията по показатели както следва: 102 т. от група В (при изискуеми 100 т.), 210 т. от група Г (при изискуеми 200 т.) и 238 т. от група Д (при изискуеми 100 т.). Доцент Раданова активно участва и в подготовката на докторанти и разработването на научно-изследователски проекти. В представените материали е отбелязано участието и в 10 проекта (2 международни и 8 национални). В справката е посочено, че е била ръководител на 5 от тях. Общата сума на привлечените проектни средства от кандидата е над 290 000 лева. В резултат от тази интензивна работа, доцент Раданова събира 316,98 т. от група Е, при изискуеми 150 точки. Показател за високото качеството и стойност на научните проекти е и финансираният от INSERM международен проект „Anti-complement auto-antibodies: relevance for immune dysregulation and kidney injury in lupus nephritis (AutoCompLN)”, съвместно със световно известната имунологична лаборатория на д-р Любка Руменина.

Анализ на научните приноси

Научните интереси на доцент Раданова и публикуваните научни резултати са изцяло в областта на обявения конкурс, като са съсредоточени в три актуални научни направления:

I. Диагностични и прогностични биомаркери при солидни тумори; **II.** Молекулни ефекти от инхибирането на C1q при пациенти с автоимунни заболявания; **III.** Патологична дисрегулация на метаболизма. Резултатите, публикувани в нерецензираните до момента публикации попадат в групи В, Г и Е, съгласно таблици 1 и 2 в Постановление № 26 от 13 февруари 2019 г. на Министерския съвет за професионално направление 4.3. Биологически науки. Ще разгледам представените статии така, както са систематизирани от кандидата, като в резюмиран вид ще представя най-важните научни постижения, от които следват и научните приноси.

I. Диагностични и прогностични биомаркери при солидни тумори

Биологичните функции на некодиращите РНК-и (напр. кръговите РНК-и, circular RNAs, circRNA и микроРНК-и, miRNAs) са свързани с поддържане на тъканната диференциация, транскрипционната и посттранскрипционната регулация, епигенетична регулация, ремоделиране на хроматина, стабилизиране на протеини, повлияване на функциите на други некодиращите РНК-и и др. Дисрегулацията на некодиращите РНК-и е тясно свързана с патогенезата на много заболявания, включително и с развитието на солидните тумори, което определя и тяхната потенциална възможност за използването им като клинични неинвазивни биомаркери.

Изследванията в това направление са представени в 5 публикации, попадащи в група „В“ (2 принадлежащи към Q1, 2 към Q2 и 1 към Q4) и 1 публикация в група Е, с обобщаващи резултати от изследвания, които представят кръговите РНК-и с техните уникални характеристики, като потенциални прогностични и диагностични биомаркери при Колоректалния карцином (КРК). Екипът на доц. Раданова показва, че нивата на експресия в плазмата на четирите circRNAs: has_circ_0001445, has_circ_0003028, has_circ_0007915 и has_circ_0008717 при пациенти с КРК са значително повишени като has_circ_0001445 има прогностично значение за пациенти с метастатичен КРК. Допълнителни изследвания

установяват, че циркулиращата микроРНК - miRNA-618 може да бъде използвана като прогностичен биомаркер при метастатичен рак на дебелото черво (mCC), както и че пациентите, носители на AC rs2682818 генотип, имат понижен риск от рак на дебелото черво. В други изследвания доцент Раданова предполага, че поне три микроРНК-и: miRNAs-SNPs – miR-146a rs2910164, miR-27a rs895819 и miR-608 rs4919510 са обещаващи като прогностични и диагностични биомаркери за КРК.

Към това направление на изследвания, в група Г са включени още 4 публикации (1 принадлежаща към Q1, 1 към Q2 и 2 към Q3). Изследванията отново са свързани с търсене, анализ и оценка на биомаркери. Доцент Раданова установява, че високите нива на експресия на белтъка RIPK3 в метастатичен колоректален карцином се асоциират с по-нисък риск от прогресия на заболяването, с по-добър отговор към терапията, по-висока преживяемост без прогресия и с по-добра обща преживяемост. Освен това екипът показва относително високата честота на срещане на соматичните мутации в *KRAS* гена при български пациенти с колоректален карцином а именно 44,92%. Оценена е връзката между съотношението неутрофили/лимфоцити (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб. Установено е, че пациенти с по-високи нива на NLR и със саркопения преди имуно-терапията са по-склонни да развият хиперпрогресивно заболяване впоследствие, както и че имат по-кратка обща преживяемост. И не на последно място, доцент Раданова проследява честотата и предиктивното значение на PIK3CA мутациите при български пациентки с метастатичен карцином на гърдата. Изследването показва, че PIK3CA мутациите са често срещани в изследваната група български пациентки (HR+/HER2-) 29,2%. Наличието на мутация се асоциира с наличието на метастатично заболяване при диагностициране.

II. Молекулни ефекти от инхибирането на C1q при пациенти с автоимунни заболявания

Системата на комплемента е важна част от имунния отговор. Нормалното ѝ функциониране е задължително за защитата на организма от патогени, както и за премахването на имунни комплекси, апоптотични клетки и клетъчни остатъци.

Трудовете в това направление, с които доцент Раданова участва, са нейния дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ (показател А) и 3 публикации (2 принадлежащи към Q2 и 1 глава от книга) от група Г.

Основните резултати в това направление са свързани с оценката за асоциацията на пет единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs): rs665691, rs682658, rs172378, rs292001 и rs294179, открити в C1q генния клъстер, с ревматоидния артрит и негови клинични и имунологични характеристики. Установено е, че минорния G-алел и GG генотип на rs172378, както и AA генотип на rs292001 са свързани с риск от развитие на ревматоиден артрит.

Тук доцент Раданова представя и подробен протокол за детекция на плазмени анти-C3 IgG автоантитела, които разпознават активния C3b фрагмент на C3 и имат функционални ефекти. Те се откриват при около 30% от пациентите с лупусен нефрит, като корелират с тежестта на заболяването и имат диагностичен и прогностичен потенциал като биомаркери.

III. Патологична дисрегулация на метаболизма

Метаболитният синдром е пряко свързан с мастна болест на черния дроб, затлъстяване и диабет, което определя актуалността на това научно направление.

Трудовете в това направление, с които доцент Раданова участва са 3 публикации от група Г (1 принадлежаща към Q1, 2 към Q2) и 2 с импакт фактор, но извън списъка на точкуваните по настоящия конкурс публикации (1 принадлежаща към Q2, 1 към Q3).

Резултатите от изследванията на мастен черен дроб от плъхове при диета с високо съдържание на фруктоза (high fructose diet, HFD) и прием на S-аденозилметионин (SAME) показват, че експресията на хемоксигеназа-1 (HO-1), нивата на малонов диалдехид и SH-групи в черен дроб, както и плазмените триглицериди са значително повишени при HFD. Приемът на SAME потиска повишаването на нивата на липидна пероксидация и триглицериди и е свързан със значително увеличаване на чернодробната експресия на HO-1, за да се предотврати развитието на мастна болест на черния дроб.

Повишените нива на цитокератин-18 в серума в групата с високо съдържание на фруктоза в диетата и тяхната връзка с хистологичните промени в черния дроб и биохимичните показатели показват ключовата роля на апоптозата в патогенезата на чернодробното увреждане, индуцирано от високото съдържание на фруктоза, както и надеждността на СК-18 като биомаркер за оценка на чернодробни увреждания при метаболитния синдром.

Встрани от метаболитния синдром, но свързани с дисрегулацията на метаболизма са и резултатите относно идентифицирането на 15 гена, отговорни за производството на полипептидни вериги на динеина, както и за фактори за неговото асамблиране. Вариантите в тези гени са свързани с повишен риск за инфертилитет при мъжете.

Последните 2 публикации в това направление представляват проучвания върху антиоксидантните и противовъзпалителните ефекти на варненските серни минерални води. Доцент Раданова в съавторство установява, че тези води водят до значително повишаване на общия глутатион и тиоли, с повишение на експресията на γ -глутамилцистеинил лигаза и sICAM-1, което е показател за подобрен редокс статус, както и че средните плазмени нива на креатинина и високочувствителния С-реактивен протеин (hs-CRP) намаляват, а скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) и диурезата се повишават значително.

Приносите от тези изследвания могат да бъдат резюмирани както следва:

1. Създадена е база данни на кръговите РНК-и с онкогенна функция при колоректален карцином.
2. Представена е оригинална интерпретация на механизмите, чрез които транскрибираните ултраконсервативни региони регулират генната експресия.
3. Установени са две нови за колоректалния карцином циркулиращи circRNAs, който разграничават пациенти в IV от пациенти в III стадий на заболяването, едната от които е оценена с прогностично значение при метастатични пациенти.
4. Установен е прогностичен потенциал на нова за карцином на дебелото черво микроРНК-а.

5. Установени са единични нуклеотидни полиморфизми в гените на miRNAs, свързани с прогнозата на пациенти с метастатичен колоректален карцином и с риска от развитие на заболяването.
6. За първи път е оценена предиктивната и прогностичната роля на RIPK3 при метастатичен рак на дебелото черво.
7. За първи път е публикувана оценка за честотата на срещане на мутации в KRAS при български пациенти с авансирал и метастатичен колоректален карцином.
8. За първи път е показано, че пациенти с недребноклетъчен карцином на бял дроб с високо NLR (съотношение неутрофили/лимфоцити) и саркопения, които прогресират при платина-базирана химиотерапия, са изложени на по-висок риск да развият хиперпрогресивно заболяване след имунотерапия като лечение за втора линия.
9. За първи път са представени данни за честотата на PIK3CA мутациите при български пациентки с метастатичен карцином на гърдата (HR+/HER2-).
10. За първи път е открит функционален дефицит на C1q, което показва критичната роля на функционалните участъци, разположени в областта на колагеновите стебла на протеина за поддържане на толерантността към собствените структури.
11. Установени са функционалните последици от свързването на автоантитела и получени при хемолиза продукти с глобуларните домени на C1q, което би могло да обясни недостатъчния „клирънс“ на имунните комплекси и CRP-опсонирани апоптотични клетки при лупусен нефрит.
12. За българската кохорта е установена асоциация между отделни и в неравновесна връзка SNPs, локализирани в генния клъстер за C1q, с риска от развитие на ревматоиден артрит, като тази връзка не се предопределя от плазмените нива на C1q.
13. Установен е цитопротективен ефект на S-аденозилметионина върху хепатоцитите, чрез повишаване на експресията на ензима хемооксигеназа-1 в условия на фруктозо-индуцирано разстройство.
14. Установено е, че серумните нива на СК-18 (цитокератин-18) съответстват на хистологичните и биохимичните промени при чернодробно увреждане и могат да

се използват като биомаркер за неинвазивна оценка на неговата прогресия при метаболитен синдром.

15. Проведен е първият мета-анализ, оценяващ връзката между вариантите в динеин-свързани гени и мъжкото безплодие. Изследването е първото, което разграничава патогенните варианти в динеин-свързаните гени от безвредните варианти. Изследването е пионерно и в описването на динеин-свързаните гени като молекулни мишени за бъдещи изследвания върху проблемите с подвижността на сперматозоидите.

Преподавателска дейност

Като хабилитиран преподавател доцент Раданова е ангажирана и с активна преподавателска дейност. Към момента тя провежда лекционни курсове по Биохимия за студенти в специалностите "Дентална медицина", "Кинезитерапевт" и "Медицински лаборант". Принос в учебната и дейност са 2те публикувани глави от книги, както и разработените в съавторство университетски учебник и 2 учебни пособия. Доцент Раданова е била ръководител на четирима докторанта, от които трима вече успешно са защитили дисертационните си трудове.

Представените данни характеризират доцент Раданова като преподавател с интензивна учебно-преподавателската работа в областта на биохимията и молекулярната биология, обхващаща всички аспекти на тази дейност – от разработването и преподаването на учебни дисциплини, през написването на книги и учебни помагала, необходими за подготовката на студентите, до индивидуалната работа с тях. Доцент Раданова се ползва с името на високо квалифициран и ерудиран преподавател.

Заклучение

Имам удоволствието лично да познавам доцент Мария Раданова. Тя е утвърден преподавател и търсен специалист с висока професионална квалификация, която поддържа активна изследователска дейност в областта на биохимията. Научната и продукция е значителна по обем и качество, като надхвърля изискванията за присъждане на

академичната длъжност „професор“, определени в нормативната уредба. Има богат опит за ръководство и работа в екип, подготовка на докторанти, компетенции и умения за оформяне на идеи, концепции и проекти, както и реализация на научни публикации. Това ми дава основание убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да избере доцент д-р Мария Атанасова Раданова за „професор“ по професионално направление 4.3. Биологически науки, с научна специалност „Биохимия“.

София, 10.05.2024 г.

Рецензент:

проф. дбн Йордан Думанов

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679