СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
БИОЛОГИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИ ФАКУЛТЕТ
СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ

SOFIA UNIVERSITY
St. KLIMENT OHRIDSKI
FACULTY OF BIOLOGY
FACULTY OF BIOLOGY
SOFIA UNIVERSITY

# РЕЦЕНЗИЯ

По документите на конкурс за заемане на Академична длъжност „Професор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика - Професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия), към МУ-Варна, Факултет по фармация, Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, обявен в Държавен вестник, бр. 7 от 23.01.2024 г.

**РЕЦЕНЗЕНТ:** проф. д-р Светла Димитрова Петрова (дб)
член на научно жури, съгласно заповед № Р-109-96/21.03.2024 г
на Ректора на МУ-Варна, проф. д-р. Димитър Райков д.м.н

**КАНДИДАТ**: доц. д-р Мария Атанасова Раданова (дб), Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, Факултет по фармация, МУ-Варна

**1. Общо представяне на процедурата:**

Конкурсът за “Професор”, в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика - Професионално направление 4.3. Биологически науки (Биохимия), е обявен за нуждите на Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“ на Факултета по Фармация при МУ-Варна, в Държавен вестник, бр. 7 от 23.01.2024 г.

Научното жури е сформирано със заповед № Р-109-96/21.03.2024 г. на Ректора на МУ-Варна, проф. д-р Димитър Райков д.м.н., на основание чл. 4, ал.1 и ал.2, чл. 29а, ал.1 от Закона за развитие на Академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), чл. 6, ал.1, чл.139, ал.1 и ал.3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и развитие на Академичния състав в МУ-Варна.

Съгласно представените документи от отдел „Кариерно развитие“, доцент Раданова има стаж по специалността повече от 23 год., което напълно удоволетворява 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. Декларирам, че нямам общи публикации с кандидата, представени за настоящия конкурс.

**2. Кратки биографични данни за кандидата**

Доцент д-р Мария Раданова завършва с отличие магистърската степен на обучение по специалността „Молекулярна биология“ (специализация „Клинична химия”) в Биологическия факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски” през 1999г. с професионална квалификация - молекулярен биолог. След това веднага започва работа като биолог в ИБИР „Акад. К. Братанов” – БАН. От 2001 г. професионалното й развитие продължава в Русенския университет “Ангел Кънчев” (филиал – Силистра), където след конкурс заема последователно длъжностите асистент и ст. асистент. След 2006г., научното и професионално развитие на Мария Раданова са свързани с Медицинския университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” –

Варна и Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, където започва докторантура на самостоятелна подготовка по Биохимия и се издига последователно от асистент - старши асистент - главен асистент до доцент (2016 - досега). От 2017 г.е и доцент в УМБАЛ „Св. Марина“, Варна.

Моите лични впечатления от проявените работоспособност, упоритост, отговорност и най-вече определената насоченост на Мария Раданова към изследователска работа, са от времето й на кръжочник и дипломант в Лабораторията по молекулярна имунология на Катедрата по Биохимия на СУ, където тя работи по актуален научен проблем свързан с ролята на C1q компонента на комплемента при патологични и автоимуннни заболявания. Мария Раданова продължава изследванията по установяване на механизмите на междумолекулните взаимодействия на компонентите на комплемента, ролята им при системен лупусен нефрит и клиничните възможности за повлияването им, в дисертационния си труд по Биохимия на тема: „*Проучване на молекулни ефекти от инхибирането на C1q при болни с лупусен нефрит*“, защитен през 2012г.

Имунологичните изследвания и познания на Мария Раданова са нейният личен принос и към интегралното научно развитие на Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“. Като преподавател и докторант в МУ-Варна, Мария Раданова придобива и допълнителна специализация по медицинска Биохимия, изисквана от медицинските университети, което задължително я е издига на по-високо преподавателско ниво. През последните години, доц д-р Раданова продължава усъвършенстването и обучението си в различни съвременни биологични направления чрез участие в многобройни семинари и курсове, организирани от престижни научни институции - EMBO, UCL, EMQN CIC, University of Pittsburgh, Mendel Institute и др.

**3. Оценка на научната продукция и наукометричните показатели на кандидата**

За участие в конкурса за заемане на Академичната длъжност „Професор“, доц. д-р Мария Раданова е представила Академична справка от научни трудове, които напълно покриват, както Националните, така и тези на Медицинския университет – Варна изисквания, включваща 14 публикации (реферирани и индексирани в Scopus и Web of Science), 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.

- ✓ ***показател А1 (50т.)***- Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“
- ✓ ***показател В4 (102т.)*** - 5 научни публикации (2 - Q1; 2 - Q2; и 1- Q4) в издания, реферирани и индексирани в Scopus и Web of Science
- ✓ ***показател Г7 (210т.)*** - 9 научни публикации (2-Q1; 5-Q2; и 2-Q3), в издания, реферирани и индексирани в Scopus и Web of Science, но извън равностойните на хабилитационен труд
- ✓ ***показател Г8 (30т.)*** - 2 публикувани глави от книги
- ✓ ***показател Д11(238т.)*** – 119 цитирания на представените научни публикации
- ✓ ***показател Е13 (100т.)*** – 3-ма успешно защитили докторанти
- ✓ ***показатели Е14-Е18 (207т.)*** – ръководство (4) и участие (4) в научни и образователни проекти
- ✓ ***показател Е19*** - 1 глава в публикуван университетски учебник
- ✓ ***показател Е20*** - 2 публикувани университетски учебни пособия, като Мария Раданова е научен редактор на едното от тях.

Доц. д-р Мария Раданова е кореспондиращ и/или първи автор в 7 публикации, а в 5 е последен, като научните трудове в показатели В4, Г7 и Г8 (общо 16) за периода от 2017 – 2023 г. са с общ Impact Factor 44,892, общ Scimago Journal Rank 10,732 и са цитирани 119 пъти (съгласно справка на НАЦИД с рег. № 94-06-26 от 29.02.2024 г.).

Доц. д-р Раданова представя и 2 пълнотекстови публикации (означени с П1 и П2 - 35т.) в научни издания, реферирани и индексирани в световни бази данни с научна информация, над минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор". Резултатите от изследванията на доц. Раданова, включени е конкурса са докладвани на 3 национални и 11 международни научни форуми.

**4. Основни приноси в научната и научно-приложната дейност**

Доц. д-р Мария Раданова е представила резултати от изследвания, чиито оригинални научни приноси са определени в три категории – фундаментални, научно-приложни и методични. Аз бих определила приносите като взаимосвързани елементи от интегрални научни изследвания в съответните съвременни биологични направления, по които е работила в периода 2017-2023г.:

**I.** Диагностични, прогностични и предикативни биомаркери при солидни тумори
(5 публикации, равностойни на хабилитационен труд - В4.1.; В4.2.; В4.3.; В4.4.; В4.5.); Г8.2.; Е19 и 6 международни научни форума с публикувани абстракти.

- ***Некодиращи РНК*** (***ncRNAs***) и единични нуклеотидни полиморфизми (***SNPs***) като диагностични и прогностични биомаркери

Доц. Раданова е ръководител на два интердисциплинарни, научноизследователски проекта и една докторска дисертация (защитена 2022г.), които изследват закономерности при нарушена генна експресия и регулация на колоректален карцином. Приносите са свързани с изследване *ролята на некодиращи РНК-и* (ncRNAs – circRNA и miRNAs) при процесите на клетъчна диференциация, генна експресия, ремоделиране на хроматина и епигенетична регулация, стабилизиране на функционално активни белтъци и повлияване на функциите на други активни ncRNAs, чиито нарушения отключват различни патологични състояния и канцерогенеза. Резултатите от тези изследвания са свързани с: *откритието на ncRNAs* с диференциална експресия в плазмата при пациенти с метастатична болест в сравнение със здрави контроли; *открити 4 нови circRNAs*, от които две *са специфични* (*с потенциал за ранното детектиране на метастазиране - hsa_circ_0001445 и hsa_circ_0007915)*, разграничаващи пациенти, провели адювантна химиотерапия в III стадий на заболяването от пациенти с метастатична болест в IV стадий; *създадена е база данни от специфични circRNAs* с онкогенна функция с цел circRNAs да се превърнат в таргети за инхибиране на туморната активност при колоректален карцином; *установена е ролята на една от откритите circRNAs (hsa_circ_0001445)* като независим фактор за лоша прогноза при карцином на дебелото черво (приложен е мултивариантен регресионен Cox анализ с прогностична цел); *открити са miRNA (miR-618 и miR-143*), чиито нива показват зависимост и корелация с нивата на експресия на вече откритите circRNAs (*hsa_circ_0001445)* и също са с прогностичен потенциал при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво; *установени са определени SNPs в гените на откритите miRNAs* - по-дълга обща средна преживяемост при пациенти с колоректален карцином доказва, че има асоциация на АА генотипа на rs353293 в генния клъстер на miR-143/145 и на ТТ генотипа в rs7372209 в гена за miR-26a-1; представени са нови данни за връзка на АА генотипа на rs353293 (кавказка кохорта) с висок риск от развитие на колоректален карцином; хетерозиготният АС rs2682818 генотип, има понижен риск от рак на дебелото черво (В4.3 и В4.4, отличена с висок Field-Weighted Citation Impact от 0.88); *3 miRNAs* (miRNAs-SNPs – miR-146a rs2910164; miR-27a rs895819 и miR-608 rs4919510) са *дефинирани* като обещаващи в качеството им на прогностични и диагностични биомаркери при колоректален карцином.

Доц. д-р Раданова *издига механистична хипотеза*, според която нивата на изследваните circRNA и miRNAs са високи при пациентите с метастатичен колоректален карцином не само поради променената експресия и регулация в туморните клетки, но и поради функцията на имунните клетки от туморната микросреда, неоваскуларизацията, съдово индуцираната некроза и влиянието на резидентни имунни клетки в органите с метастази. Убедена съм, че тясната имунологична специализация на доц. Раданова има голям принос при анализите и интерпретация на получените резултати, които позволяват да се открие тази закономерност. В публикуваната глава от книга (Г8.2) е представена оригинална интерпретация на механизмите, чрез които транскрибираните ултраконсервативни региони (T-UCRs) регулират генната експресия и как тяхната собствена експресия се регулира.

- ***Белтъчни и генетични биомаркери*** с прогностично и предикативно значение (Г7.1.; Г7.2.; Г7.3. и Г7.4.)

Смятам, че включването на доц. Раданова като имунолог и молекулярен биолог в мащабно интегрално изследване, проведено в колаборация с големи екипи от лекари онколози, патолози, генетици, имунолози и биохимици, оказва значително влияние върху нейното израстване като учен с широк поглед върху различни патологични състояния, което е важно за научната дейност в Катедрата по Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика. В това направление се открояват няколко важни постижения, направени за първи път: *предикативната и прогностичната роля на RIPK3* при метастатичен рак на дебелото черво; *оценка за честотата на срещане на мутации в KRAS при български пациенти* с авансирал и метастатичен колоректален карцином; *анализ и оценка на високо NLR* съотношение (неутрофили/лимфоцити) и саркопения при недребноклетъчен карцином на бял дроб при пациенти, които прогресират при Pt-базирана химиотерапия, което веднага дава информация за по-високия риск от развиване на хиперпрогресивно заболяване след имунотерапия; *представени са данни за честотата на PIK3CA мутациите (29.2%)* при български пациентки с метастатичен карцином на гърдата (HR+/HER2-), което се асоциира с наличието на метастатично заболяване при диагностициране, но присъствието на мутации не повлиява ендокринната терапия.

**II.** Молекулни ефекти от инхибирането на C1q – първия компонент на системата на комплемента – при пациенти с автоимунни заболявания (А1.; Г7.8.; Г7.9. и Г8.1.).

Имунологичното научно направление на доц. Мария Раданова е задълбочено продължение на първоначалните й научни интереси, отразени най-пълно в дисертационния й труд за придобиване на ОНС „Доктор" (А1.), а в последствие представят дългогодишното й международно сътрудничество с едни от най-известните учени в областта на системата на комплемента и са реализирани в рамките на международен научноизследователски проект (Г8.1.), както и изработване на докторски дисертации под нейно ръководство (Г7.8. и Г7.9.).

Тук приносите се отнасят до изследване на взаимодействието структура-функция на подкомпонентата на комплемента C1q, която отключва класическия път на активация и чиито функционален дефицит корелира с критичната роля на колагеновите участъци на сложната белтъчна молекула за поддържане на толерантността към собствените структури. Установява се образуване на комплекси между автоантитела и/или продуктите, получени при хемолиза, с глобуларните домени на C1q, което повлиява отстраняването на имунните комплекси и CRP-опсонираните апоптотични клетки при лупусен нефрит (А1.). Открити и установени са единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs: rs665691, rs682658, rs172378, rs292001 и rs294179) в генния клъстер за C1q, които могат да се асоциират с риск от развитие на ревматоиден артрит (напр.,G-алел и GG генотип на rs172378, както и AA генотип на rs292001). В *методично отношение* е създаден и представен подробен протокол (ELISA метод) за рутинна *детекция на анти-C3 автоантитела* в плазма, които имат диагностичен и прогностичен потенциал като биомаркери, защото при около 30% от пациентите с лупусен

нефрит тези автоантитела се детектират и концентрацията им корелира с тежестта на заболяването (Г8.1.).

**III.** Патологична дисрегулация на метаболизма
(Г7.5.; Г7.6.; Г7.7 (П1.) и (П2.)).

Актуалността на това научно направление е безспорна и е пряко свързана с редица метаболитни нарушения базирани на промяна в регулацията на метаболизма - затлъстяване чернодробна стеатоза и диабет. Основните оригинални научни приноси на изследванията в това направление могат да се отнесат към изследвания на цитопротективния ефект на S-аденозилметионина (SAM) върху хепатоцитите, като в условия на фруктозо индуцирано разстройство при плъхове с мастен черен дроб (Г7.5) и различни концентрации на SAM, се *доказват повишени нива на експресия на хемоксигеназа-1 (HO-1), малонов диалдехид, SH-групи в черния им дроб и повишени нива на плазмените триглицериди. Серумните нива на цитокератин-18 (CK-18) се използват като биомаркер* за неинвазивна оценка на чернодробно увреждане при метаболитен синдром (Г7.6) и показват ключовата роля на апоптозата в патогенезата на чернодробното увреждане, индуцирано от високото съдържание на фруктоза.

В пионерно изследване на връзката между вариантите в динеин-свързани гени и мъжкото безплодие (Г7.7.), основаващо се на дисрегулация на метаболизма, се доказва, че нарушения в *синтезата и асемблирането на полипептидни вериги на динеина корелира с повишен риск за инфертилитет при мъжете. Идентифицирани са варианти на 15 динеин-свързани гена,* които биха могли да се използват като за бъдещи изследвания върху проблемите с подвижността на сперматозоидите.

Специално направление в Катедрата по Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика на Фармацевтичния факултет са проучванията върху антиоксидантните и противовъзпалителните ефекти на Варненските серни минерални води. Научният екип с участието на доц. Раданова установява, че минералните води водят до значително повишаване на общия глутатион и тиоли и експресията на γ-глутамилцистеинил лигаза, което е показател за подобрен редокс статус, от друга страна средните плазмени нива на креатинина и високочувствителния С-реактивен протеин (hs-CRP) намаляват, а скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) и диурезата се повишават значително.

**5. Учебно-преподавателската дейност и научното ръководство на студенти**

Като щатен преподавател в МУ-Варна, доц. д-р Мария Раданова участва активно в обучението на студенти и докторанти, извеждайки лекционни курсове по Биохимия за студенти в спец. "Дентална медицина", "Кинезитерапевт" и "Медицински лаборант". Академичната справка от отдел „Учебна дейност" показва сериозна аудиторна натовареност от ~ 215 часа/година (лекции и упражнения) по Биохимия за последните четири учебни години. Трите защитени докторски тези под нейно ръководство са доказателство за научна ангажираност и обучение на студентите за изследователска работа в лабораториите. Съавтор е на учебник - „*Биология на чернодробното метастазиране при колоректален карцином. Жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия*" издадена от Военномедицинско издателство (ВТУ Каблешков ЕООД), както и на две учебни пособия по Биохимия -„*Задачи и практически упражнения по биохимия*" (за студенти по медицина и кинезитерапия), издадени от МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна.

**6. Научни проекти**

Доцент д-р Мария Раданова представя богата и интензивна проектна дейност, участвайки активно в 8 проекта, като на 4 (финансирани от Фонд „Наука" и Фонд „Научни изследвания") е ръководител, включително един по програма за двустранно сътрудничество –

България – Франция („*Автоимунен отговор срещу плазмени протеини на вродената имунна система*") и един международен проект финансиран от INSERM - „Anti-complement auto-antibodies: relevance for immune dysregulation and kidney injury in lupus nephritis (AutoCompLN)", съвместно с екип на проф. Любка Руменина в Париж. Средствата за финансиране, на ръководените от доц. Раданова проекти, достигат ~ 300 000 лв., което е сериозен принос за научната дейност във Факултета по Фармация на МУ-Варна.

***Приемам справката за изпълнение на минималните национални изисквания** по чл. 2б от ЗРАСРБ, за научната област 4. Природни науки, математика и информатика и професионалното направление 4.3 Биологически науки (Биохимия), в която доц. д-р Мария Раданова надхвърля точките по група от показатели Г, Д и Е.*

**7. Заключение**

Като член на Научното жури по обявения конкурс подкрепям кандидатурата на доц. д-р Мария Раданова за академично израстване. Личните ми впечатления от доц. д-р Мария Раданова я е определят като високо-квалифициран интердисциплинарен специалист, с много силна мотивация и активна изследователска дейност в областта на биохимията, молекулярната биология и имунологията, доказвайки необходимостта от интегрално мислене в съвременната биологична наука. Доц. Мария Раданова е вече утвърден високо-квалифициран преподавател - лектор и ръководител на докторанти.

Представените научни трудове съдържат приноси с фундаментален, методичен и приложен характер, по обем и качество надхвърлят изискванията за присъждане на академичната длъжност „професор" и са в областта на обявения конкурс, отговарящи напълно на изискванията на ЗРАСРБ. Сигурна съм, че доц. Раданова притежава компетенции и умения за издигане на научни концепции, придобила е богат опит в ръководството и подготовката на докторанти и на работата в екип, които са от съществено значение за реализация на научни изследвания, публикации и проекти. Убедено давам своята ***положителна*** оценка и препоръчвам на Научното жури да избере доц. д-р Мария Раданова за „професор" по професионално направление 4.3. Биологически науки, с научна специалност „Биохимия" към Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика" на Факултета по Фармация при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна.

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

София,
20.05.2024г.

Рецензент:
Проф. д-р Светла Петрова/