

СТАНОВИЩЕ

от професор д-р Румяна Димитрова Цонева, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

относно конкурс за „Доцент” в област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Имунология”, шифър 01.06.23, обявен в държавен вестник, брой 38 от 28. 04. 2023 г., за нуждите на секция „Патология”, ИЕМПАМ – БАН.

Гл. ас. доктор Росица Светолик Милчева е единствен кандидат в обявения конкурс. Предоставените от кандидата документи за заемане на академичната длъжност „Доцент” са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

Росица Светолик Милчева завършва Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет през 2002 г. като магистър по Молекулярна биология, специализация Клинична химия, диплома А-2002 СУ № 160673. От 2002 до 2010 година работи последователно като специалист и асистент в ИЕМПАМ-БАН.

Между 2007-2011 година е зачислена като докторант в Университет Коменски в Братислава, Словакия, Медицински факултет, катедра Патология, с шифър 7.1.21 патология и съдебна медицина. През 2011 г. защитава успешно докторската си дисертация на тема „Механизми на апоптоза в напречно-набраздени мускулни влакна след инвазия с *Trichinella spiralis*“ под ръководството на Проф. Д-р Павел Бабал, диплома УК*4410.

От 2014 г. до момента, д-р Росица Милчева работи като главен асистент в ИЕМПАМ-БАН.

В настоящия конкурс, гл. ас. д-р Росица Милчева участва с 19 публикации извън публикациите включени в докторската дисертация. От тях 15 статии са публикувани в международни списания с импакт фактор, а четири в списания с SJR. От тях с Q1 са 4 (четири) броя, с Q2 са 3 (три) броя, с Q3 са 10 (десет) броя, а Q4 са 2 (два броя). В десет от статиите д-р Милчева е първи автор. Горните трудове имат 32 цитирания в международни издания, а резултатите от научните проучвания са докладвани на 10 международни и 12 национални/чуждестранни научни форуми. До момента д-р Милчева има общо 29 публикации, от които 20 публикации в SCOPUS, които са цитирани 55 пъти без автоцитати на всички автори (h-индекс = 4 - по SCOPUS).

Изследователската дейност на гл.ас. д-р Росица Милчева е в областта на имунологията, клетъчната биология, биохимията, молекулярната биология и експерименталната патология и отчасти биоматериали.

Основните приноси в изследователската дейност на гл. ас. Росица Милчева са свързани с промените от имунологично, морфологично, генетично, биохимично и функционално естество в т. нар. поддържаща клетка (Nurse cell), образувана вследствие инвазия на паразитния нематод *Trichinella spiralis* в участък от клетка (мускулно влакно) на напречно-набраздената мускулна тъкан.

Проучванията са насочени главно към изясняване на взаимоотношенията паразит - гостоприемник и модулирането на имунния отговор от страна на *Trichinella spiralis*, които имат потенциално приложение в борбата с алергии, възпалителни реакции, автоимунни и злокачествени заболявания. Получени са данни за надеждни молекули - индикатори на възпаление, както и за механизмите на де-диференциация на засегнатия участък от мускулната клетка в поддържаща клетка и възникването на апоптотични процеси. Допълнителен принос в тази област е изясняването на адаптивните способности на напречно-набраздената мускулна тъкан, което има отношение към борбата с една разнородна група заболявания, каквито са наследствените и вродени миопатии, свързани с дефекти в биосинтетичния гликозилиращ апарат. Показани са и съвсем нови данни, които сочат за механизмите на регенерация на засегнатата мускулна клетка, Разработвани са и подходи за проследяване здравния и имунен статус на домашните птици, както и за степента на цитотоксичност при използване на микотоксини. Разработките с използването на фиксаторът на тъкани метакарн имат научен, диагностичен и лабораторно-технически потенциал. Известен принос е и разработки свързани с детекция и идентификация, и филогенетичен анализ на шест от най-често срещаните вируси при медоносните пчели в България. Проведените изследвания в областта на биоматериалите имат своя принос при справянето с различни болнични инфекции и създаването на високо биосъвместими материали с приложение областта на медицината и фармацията и изработката на интелигентни материали, включени в производството на сензорни устройства.

I. Приноси с фундаментален и научно-приложен характер

Област имунологията и експериментална патология

- a. Охарактеризирани са промените в гликозилирането през различните стадии от развитието на нематоди от род *Trichinella*. (публикация 6.1. В и 7 – списък на цитиранията).
- b. При експериментална инвазия с *Trichinella spiralis* в плъши модел е установено, че серумните нива на сиалова киселина могат да служат като надежден индикатор за възпаление, като част от неспецифичния имунен отговор (*Rattus norvegicus*) (публикация 6.5. В и 7 – списък на цитиранията).
- c. Установена е връзка между инвазията на напречно-набраздена мускулна тъкан с *T. spiralis* и процесът на локална де-диференциация на засегнатия участък от мускулната клетка в поддържаща клетка, които са свързани с повишена вътреклетъчна биосинтеза на α -2,3- и α -2,6-сиалилирани гликопротеини. Доказа се, че α -2,3-сиалилирането в поддържащата клетка е резултат от повишена експресия на ензима β -галактозид α -2,3-сиалилтрансфераза б, α -дистрогликан и на ензима УДФ-Н-ацетилглюкозамин 2-епимераза/Н-ацетилманозамин (ГНЕ). Установено е също, ранният етап на де-диференция на засегнатата напречно-набраздена мускулна клетка в поддържаща клетка на *T. spiralis* се характеризира с експресия *de novo* на ензима Н-ацетилгалактозаминил- α -2,6-сиалилтрансфераза 1, който не е характерен за този вид тъкан. Оригиналноста на получените резултати произтича от факта, че те са напълно нови за конкретната научна област и

- допринасят за по-детайлно описание на гликозилирането в напречно-набраздената мускулна тъкан – област, в която все още няма достатъчно натрупани научни данни. (Публикации 6.4._G, 6.7.G, 6.8.G, 6.12._G).
- d. Чрез изследване на влиянието на микотоксините Фумонизин B1 (FB1) и деоксиниваленол (DON) върху имунната система на пилета беше установено, че те (добавени във фуража) водят до понижаване броя на лимфоцитите при пилета, тяхната пролиферативна активност и митогенен отговор. Установи се, че микотоксините в малки концентрации имат изразен антипролиферативен и цитотоксичен ефект върху различни клетъчни линии. (публикации 6.3.G, 6.5._G, 6.9._G и 7 – списък на цитиранията).
 - e. Установено е че, фиксаторът на алкохолна основа метакарн успешно запазва морфологията, протеиновата имунореактивност и целостта на РНК на тъкани, включени в парафин. Тези оригинални резултати имат потенциално приложение в различни разработки от научен, диагностичен и лабораторно-технически характер. (публикация 6.4._B-1 и 7 – списък на цитиранията).

Област клетъчна биология, биохимията, молекулярната биология

- f. Проучените са механизмите на възникване на апоптоза при *Trichinella* като средство за адаптация и изграждането на ефективна ниша на обитание в напречно-набраздената мускулна тъкан. Резултатите носят оригинален характер и са принос към изясняване на механизмите на потискане и избягване на имунния отговор на заразяния с *Trichinella* гостоприемник (публикация 6.2.B и 7 – списък на цитиранията).
- g. Изследвани са се механизмите на апоптоза по време на чревната фаза на заразяване с *Trichinella*. Установено е, че инвазията на стомашно-чревния тракт с *Trichinella* не се асоциира с механизми на апоптоза, а че инвазията с *Trichinella* в чревната фаза е модулатор на възпаление като част от имунния отговор на гостоприемника (публикация 6.4.B и 7 – списък на цитиранията).
- h. В процеса на трансформация на инвазирана напречно-набраздена мускулна клетка от *T. spiralis* в поддържаща клетка, е установена повишена регулация на два ядрени протеина – поли-(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP-1) и ядрен антиген на клетъчна пролиферация (PCNA). Доказано е, че процесът на трансформация е свързан и с ядрена локализация на апоптоза-индуциращ фактор (AIF), Bcl-2 асоцииран белтък X (BAX) и каспаза-3, които в норма обитават клетъчната цитоплазма. Установена е ядрена локализация на екскреторно-секреторни белтъци на *T. spiralis*. (публикация 6.2.G).
- i. Проведени са молекулярно биологични изследвания за детекция и идентификация, както и филогенетичен анализ на шест от най-често срещаните вируси при медоносните пчели в проби от различни региони на страната (*Apis Mellifera*) (Deformed wing virus (DWV) – деформиращ крилата вирус; Acute bee paralysis virus (ABPV) – вирус на острия паралич; Chronic bee paralysis virus (CBPV) – вирус на хроничния паралич; Sacbrood virus (SBV) – вирус на мехурчестия гнилец; Kashmir bee virus (KBV) – кашмирски вирус;

Black queen cell virus (BQCV) – вирус на черната пчелна майка)(Публикации № 19, 20 и 22).

- j. Направена е пълна и обновена характеристика на генните експресии на ензими от три семейства сиалилтрансферази, със субстратна специфичност гликопротеини, в напречно-набраздена мускулна тъкан на мишка (*Mus musculus*) и миша клетъчна линия C2C12 с цел изясняване на разликите в експресиите на всеки ензим от трите семейства сиалилтрансферази и да изясни до каква степен клетъчната линия C2C12 може да замени използването на лабораторни животни за анализи в конкретната научна област. Това изследване намира своето приложение в проучвания и в областта на онкологичните заболявания (публикация 6.10._G и 7 – списък на цитиранията).
- k. Установена е връзка между мускулната фаза на заразяването с *T. spiralis* и де-диференцирането на засегнатите участъци от напречно-набраздената мускулна тъкан в поддържащи клетки на паразитния нематод от една страна, силно завишена протеинова и РНК-експресия на белтъка дистрофин като се предполага, че това е механизъм на регенерация на засегнатата мускулна клетка, или е резултат от доказаната способност на *T. spiralis* да модулира генетичната идентичност на гостоприемниковата микросреда (публикация 6.13._G).

Област биоматериали (наноматериали и хидрогелове)

- l. Изследвани са антимикробните свойства на наночастици от цинков оксид (ZnO NPs), нанесен върху силиконови уринарни катетри в 7 дневен модел при заек (*Oryctolagus cuniculus*). Резултатите показват, че нанофункционализацията на катетри с хибридни ZnO@AM покрития се явява като обещаваща стратегия за превенция и контрол на остри инфекции в клиниката (публикация 6.11._G и 7 – списък на цитиранията).
- m. Характеризирани са механичните свойства и антибактериални свойства на нов тип интерпенетрираща полимерна мрежа - хидрогел на основата на компоненти поли (карбоксибетаин) метакрилат и поли (сулфобетаин) метакрилат под влияние на външни стимули – температура, рН и концентрация на соли (публикация 6.14._G).

Като атестация за професионално израстване на д-р гл. ас. Росица Милчева през годините са и участието ѝ в различни специализации – специализация във факултета по Медицина към Университет “Коменски” в гр. Братислава, Словашка Република; - обучение в Имперския колеж в гр. Лондон, Великобритания; - специализация в Институт по Биологични, Екологични и Селскостопански Науки към Университет на Уелс в гр. Абърстуит, Великобритания; - специализация в Институт по Молекулярни Бионауки към Университет “Карл Франц” в гр. Грац, Австрия, а също така и получените награди и грамоти от международни и национални мероприятия.

Д-р **Росица Милчева** е участвала в изпълнението на 7 научноизследователски проекта, като е била ръководител на 2 проекта (финансирани от ФНИ) и 1 проект (програма „Международно сътрудничество в рамките на междуакадемични договори и споразумения”, в сътрудничество със Словашката Академия на Науките). Участва в още 4 проекта (1 финансиран от ФНИ и 3 по други програми).

Д-р **Милчева** участва в обучението на студенти, докторанти и постдокторанти.

Заключение: От представените научни трудове на гл.ас. д-р **Росица Милчева** е видно, че цялостната научна продукция на кандидата, напълно удовлетворява изискванията на Закона за академичното развитие в РБ и на критериите за придобиване на научното звание „Доцент” в ИЕМПАМ – БАН за професионално направление „Биологически науки“, научна специалност „Имунология”.

Посочените научни приноси притежават както фундаментално, така и научно-приложно значение за развитието предимно на имунологията и експерименталната патология, клетъчната биология, биохимията, молекулярната биология и отчасти биоматериалните науки.

Взимайки под внимание всичко посочено по-горе, убедено ще гласувам положително в научното жури за присъждането на д-р **Росица Милчева** на научното звание „Доцент”.

Проф. д-р Румяна Цонева

05.09.2023 г.

София