

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Милен Иванов Георгиев
Лаборатория метаболомика, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по докторска програма „Технология на биологично-активните вещества“, в професионално направление 5.11. Биотехнологии.

Автор: Кристиана Мирославова Амирова

Форма на докторантурата: Редовен докторант в Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН (ИМикБ-БАН)

Тема: Изолiranje на природни молекули от растителен произход, модулиращи функцията на транскрипционен фактор Nrf2

Научни ръководители: доц. д-р Петя А. Димитрова и проф. д-р Милен И. Георгиев

Биографични данни:

Докторант Кристиана Мирославова Амирова е родена на 5 Май 1993 г. Дипломира се в Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“, през 2017 г., като магистър по специалност молекулярна биология и биотехнологии. През периода 2017-2022 г. заема длъжността биолог в Центъра по Растителна Системна Биология и Биотехнологии в гр. Пловдив.

Общо представяне на процедурата и докторанта:

Представеният комплект материали на Кристиана Амирова е в съответствие с правилника на ИМикБ-БАН и включва всички необходими документи.

Кристиана М. Амирова, след спечелен конкурс през 2018 г., е зачислена като редовен докторант в ИМикБ – БАН по докторска програма „Технология на биологично-активните вещества“, в професионално направление 5.11. Биотехнологии с научни ръководители доц. д-р Петя А. Димитрова и проф. д-р Милен И. Георгиев.

Актуалност на темата:

Търсенето на (лекарствени) препарати, допълващи или изцяло заместващи терапията на дегенеративните заболявания е от съществено значение. Растенията и натрупваните в тях биологично-активни вещества са използвани от векове за овладяване на възпалителните процеси при хронични/остри заболявания. И макар това знание, да е определяно като емпирично (*m.nar. sense knowledge*) все повече са научно-базираните доказателства за огромния потенциал на медицинските растения (и синтезираните от тях фармацевтично-значими метаболити) в тази насока. В западните общества, днес, е особено актуална темата за загубената връзка между поколенията при предаването на знанието за използване на растенията при лечение на редица заболявания и патологични състояния при човека.

Nrf2 е транскрипционен фактор, регулиращ експресията на значителен брой цитопротективни гени, и в тази насока неговото повлияване (като активиране и/или инхибиране) би могло да се използва като ефективна стратегия в борбата с редица дегенеративни заболявания.

Структура на дисертацията:

Дисертационният труд на Кристиана М. Амирова е написан на 175 страници и е структуриран е в рамките на общоприетите стандарти. Библиографичната справка включва над 200 литературни източника. Резултатите са онагледени с 36 фигури, 4 илюстрации и 7 таблици.

Оценка на приносите от дисертационния труд:

Приносите от дисертационния труд са разделени в три основни групи, като приноси с потвърдителен характер (3 бр.), приноси с фундаментален (6 бр.) и такива с приложна насоченост (3 бр.).

Приноси с потвърдителен характер:

- ⇒ Метаболомният анализ на екстракти от *B. nigra*, *C. vulgare*, *L. cardica*, и *H. rhodopensis* потвърждава данните от литературата за наличие на различни групи вторични метаболити, като фенолни киселини, флавоноиди, фенилетаноидни гликозиди и дитерпени.
- ⇒ Локалното приложение на Nrf2 активатора, CDDO-Me, има терапевтичен ефект при модел на дегенеративно ставно заболяване.
- ⇒ Човешките гранулоцити и миши неутрофили имат повишена експресия на Nrf2 на транскрипционно и протеиново ниво при активиране на Nrf2 от CDDO-Me.

Приноси с фундаментален характер:

- ⇒ За първи път са представени доказателства, че фармакологичното активиране на Nrf2 с CDDO-Me намалява чувствителността към стареене – senescence на миши неутрофили.
- ⇒ Установено е, че прогресията на остеоартрит е съпроводена с придобиване на стареещ фенотип на неутрофилите.
- ⇒ Екстрактът на *C. vulgare* и активните метаболити кафеена и хлорогенова киселина потискат експресията на циклооксигеназа COX-2.
- ⇒ Фракция D, миконозид и калцеолариозид E повлияват експресията на *NFE2L2* гена и процента на Nrf2 позитивни неутрофили.
- ⇒ Установен е различен механизъм на действие на двете чисти вещества върху Nrf2, който се дължи на особеностите на тяхната структура, селективното им действие върху Nrf2 сигнализирането и експресията на PI3K.
- ⇒ Приложението на фракция D, миконозид и калцеолариозид E подобрява симптомите и патологичните промени в модел на артрит чрез модифициране на експресията на Nrf2 и Nrf2-таргетни гени (*SOD-1* и *PRX1*) в синовиални екстракти чрез намаляване на броя на TNF- α + неутрофили в циркулацията.

Приложни приноси:

- ⇒ Разработен е полезен модел за култивиране на *Haberlea rhodopensis* Friv. в *in vitro* условия, при който съдържанието на миконозид неколккратно надвишава това в сравнение с диворастящия вид.
- ⇒ Растителният екстракт от *Haberlea rhodopensis* Friv. може да служи за получаване на фракции с различно съотношение на миконозид и калцеолариозид E.
- ⇒ Миконозид и калцеолариозид E може да се прилагат в комбинация за ефективно фармакологично модифициране на транскрипционен фактор Nrf2.

Така представени, приносите от дисертационния труд отразяват неговата същност и в същото време не надценяват получените резултати.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта:

Резултатите от настоящата дисертация са обобщени в 4 научни публикации, позиционирани в първия квартил (Q1) за съответната област. Участията на конгреси у нас и в чужбина са 5 броя. Докторантката е участвала в два научни проекта.

Автореферат:

Авторефератът е в обем от 52 страници и е онагледен с 11 фигури и една таблица. Съдържанието на автореферата е според изискванията и напълно отразява основните резултати от дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ИмикБ-БАН. Представените материали и резултати напълно съответстват на специфичните изисквания и количествени критерии, приети във връзка с Правилника на ИмикБ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационния труд показва, че Кристиана М. Амирова притежава теоретични знания и професионални умения по научна специалност.

Поради гореизложеното и в заключение, давам своята положителна оценка за проведеното изследване (представено от рецензираните дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси) и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Кристиана Мирославова Амирова в докторска програма „Технология на биологично-активните вещества“, в професионално направление 5.11. Биотехнологии.**

26.09.2023 г.
гр. Пловдив

Изготвил становището:
/Проф. д-р Милен И. Георгиев/