

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс

за заемане академичната длъжност „професор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биофизика“, за нуждите на секция “Липид-белтъчни взаимодействия” в „Институт по биофизика и биомедицинско инженерство” към Българска академия на науките.

РЕЦЕНЗЕНТ: Проф. дбн Росица Конакчиева, СУ „Св. Кл. Охридски“

Настоящият конкурс за професор е редовно обявен в ДВ, бр. 103, от 27.12.2016 и за участие в него се е явил един кандидат – доц. д-р Румяна Димитрова Цонева, по настоящем служител в секция “Липид-белтъчни взаимодействия” и научен секретар на „Институт по биофизика и биомедицинско инженерство” към Българска академия на науките.

Представените в конкурса документи отговарят на изискванията посочени в Правилника за УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНИ СТЕПЕНИ И ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНИ ДЛЪЖНОСТИ В ИНСТИТУТА ПО БИОФИЗИКА И БИОМЕДИЦИНСКО ИНЖЕНЕРСТВО ПРИ БЪЛГАРСКАТА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ, който от своя страна е съгласуван с Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН. Представените материали характеризират кандидатката като изявен учен-изследовател с успешна менторска, експертна и административна дейност. Научните разработки са в областта на биофизиката и близки до нея дисциплини, с определен афинитет към медикобиологично приложение на иновативни подходи за моделиране на клетъчни функции, което съответства на номенклатурата на конкурса. Научният трудов стаж е непълни 23 години, от които шест са като доцент по професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биофизика“.

Биографични данни

Д-р Румяна Цонева е родена в Разград през 1965г. Дипломира се като Магистър по Молекулярна и функционална биология – Инженерна биология в Биологически Факултет, СУ „Св. Климент Охридски” през 1988г. Академичното си образование продължава със следдипломна квалификация и последствие редовна докторантура в Университет Потсдам, Институт по Биохимия и биология, Германия, която защитава с отличие през 2003г. Професионалният и път е свързан предимно с ИБФБМИ, където се

изгражда като специалист в секциите „Липид-белтъчни взаимодействия“ и „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“. Голяма роля за успешната научна кариера имат несъмнено и поредицата от специализации между 1999 и 2013 година, осъществени в престижни международни институти като И-т по материали и химични изследвания, Тсукуба, Япония, И-т по полимери, Изследователски център Телтов, Немски Център за Изследване на Рака, Хайделберг, Германия, финансирани по различни международни програми.

Научно-изследователска дейност

В настоящия конкурс доц. д-р Р. Цонева участва с общо 30 научни публикации извън конкурса за „доцент“, публикувани в периода 2012 – 2017. Те включват 23 публикации в международни научни списания с импакт фактор (общ ИФ = 40.195) като сред тях има една глава от книга и една обзорна статия, и други седем са в списания без импакт фактор, като сред тях има една обзорна статия, и статии в пълен текст в сборници от конференции. С участието на кандидатката като съавтор са докладвани резултати от научните изследвания на 29 национални и международни симпозиуми, конференции и конгреси за същия период.

Справката за забелязаните цитирания е изготвена добросъвестно, като са отбелязани отделно цитиранията в дисертации. Общият броят на цитиранията на публикациите извън конкурса за доцент са 227, което надхвърля препоръчителните критерии на ИБФБМИ.

Въз основа на публикациите, научно-изследователската дейност на доц. Цонева се характеризира основно в следните направления, формулирани до известна степен условно, като в някои статии те се припокриват:

1. Изследване влиянието на електрични полета върху клетъчни функции
2. Изследване ефекта на нови анти-туморни агенти върху канцерогенезата
3. Използване на иновативни наноматериали за целите на тъканно инженерство

Методичното ниво на изследванията на доц. Цонева е на много високо научно ниво, за което е допринесъл без съмнение и натрупаният опит в реномирани лаборатории по биофизика, тъканно инженерство и съвременни химични и биотехнологии. Основните използвани методи, в които кандидатката е доказала експертната си квалификация са работа с флуоресцентен лазерен сканиращ микроскоп, диференциална сканираща калориметрия, изо-електрофокусинг, йонообменна хроматография, имуноблот, имунопреципитация, зимография. Профилът на специализиран научно-изследователски опит покрива модерни научни области като: белтъчна биохимия и ензимология, колоидна и сърфактантна химия, биосъвместимост на материали и тъканна съвместимост на полимерни материали с приложение е

медицината, ендотелизация на съдови протези, хибридни клетъчно-полимерни матрици за приложение в тъканно инженерство, туморна терапия и електростимулация, клетъчна адхезия, регулация на клетъчния цикъл, апоптоза, клетъчна сигнализация.

В резултат на задълбочени и целенасочени проучвания са постигнати съответно както чисто фундаментални, така и научно-приложни приноси, по-важните от които могат да бъдат обобщени по следния начин:

По отношение изясняване ролята на външно електрично поле върху клетъчното поведение на ракови и соматични клетки е формулиран научен интерес и приведени доказателства за повишена адхезивност на раковите клетки и дестабилизиране на цитоскелета при нетрансформирани (A1, B26), което е индикатор за ограничаване на метастатичния потенциал. Ролята на външно приложено електрично поле е изследвана в комбинация с желатин-базирани 3Д материали и е установено, че то е в състояние да повлиява ангиогенния отговор на клетки от рак на гърдата чрез инхибиране на клетъчната адхезия, продукцията на съдов ендотелен растежен фактор (VEFG) и фибронектин (FN), както и експресията на металлопротеинази. Получените резултати биха имали приложение в тъканното инженерство за ограничаване на туморния растеж след туморна резекция (A 11). .

Значителен брой статии са посветени на ефекта и механизма на въздействие на нови анти-туморни агенти върху метастатичния потенциал на ракови клетки – основно липиди с анти-туморно действие и хемоцианини. Установено е че анти-туморните липиди проявяват селективен цитотоксичен ефект към ракови клетки, но не и към нормалните нетрансформирани клетки, което е силно терапевтично предимство. Предполага се че те се явяват анти-туморни агенти от ново поколение, характеризиращи се с ниски или липса на странични ефекти, и които могат успешно да преодолеят множествената лекарствена резистентност (MDR) (A 10 и A 15). Обект на задълбочено проучване е действието на представители от анти-туморните липиди (еруфозин, милтефозин) върху цитоскелетната реорганизация и клетъчна смърт. Действието на еруфозина е по-слабо изразено при хормон-зависимата MCF-7 клетъчна линия и почти липсва при нетуморогенната клетъчна линия MCF-10A (A 7, B 24). Еруфозинът предизвиква адхезивен клетъчен фенотип при Graffi туморна клетъчна линия (миелоидна клетъчна линия) като блокира „амебовидно“ придвижване на този вид клетки по този начин се създават предпоставки за блокиране на туморната инвазия (B 19, B 28). Публикуваните данни имат оригинален приносен характер и свидетелстват за селективно и ефективно действие на еруфозина към високоинвазивни туморни клетъчни линии, към които конвенционалните терапии са слабо ефективни.

Приносни и перспективни научни резултати са получени и при комбинирането на електрично поле с анти-туморни липиди. За първи път е демонстрирано нарушаване в

клетъчния цикъл на клетки от рак на гърдата третирани с еруфозин и електрично поле. При комбинираното третиране на високоинвазивна клетъчна линия от рак на гърдата MDA-MB-231 се наблюдава съществено увеличаване на G2/M популацията, което се свързва с нарушаване на регулатора между G2 и M фазата и възникване на клетъчен арест (митотична катастрофа) и формирането на огромни (giant) клетки (B 25).

Под комбинираното действие на милтефозин и електрично поле е наблюдавана реорганизация в цитоскелета на белодробни ракови клетки водеща до засилване на клетка-субстратната адхезия и намален пермеабилитет на епителния монослой, което в съвкупност е признак за подтискане инвазивността на клетъчната линия (B 21).

В ин-виво модел на хамстер за първи път е демонстриран протективния анти-туморен ефект на еруфозин изразен чрез показатели като намалена трансплантируемост, инхибиране на туморния растеж, намалена смъртност и увеличено средно време на преживяемост. (B 29).

По отношение на другия клас анти-туморни вещества – хемоцианините, за първи път е установен силно изразен анти-пролиферативен ефект на хемоцианин изолиран от *Rapana thomasiana* и стабилизирани с холинови и имидазолови йонни течности срещу клетки от хормон-зависима клетъчна линия от рак на гърдата MCF-7 и тройно негативната клетъчна линия от рак на гърдата MDA-MB-231. Анти-пролиферативният ефект на комплексите е клетъчно специфичен и не се открива при третирани нетуморогенни клетки (A 9, A 13 и B 23).

Другото основно направление в изследванията на доцент Цонева с перспектива за приложение в тъканното инженерство и регенеративната медицина е разработването и оценката чрез биофизични и клетъчно биологични методи на иновативни хибридни наноматериали.

За първи път са синтезирани високочувствителни и водоразтворими наноструктурирани pH - сензори на базата на FRET базирана мултифлуорофорна система в полимерни мицели с висока биосъвместимост. Чрез използване на клетъчен *in vitro* модел и наблюдение в реално време е проследено успешното интернализиране на сензорите в клетката и локализацията им в клетъчни структури. Демонстрирана е значително по-високата фотостабилност на флуорофора в сравнение с конвенционално предлаганите на пазара. Постигнатите резултати показват големия потенциал на нанополимерните pH – сензори в биомедицината. (A 4).

За първи път са синтезирани фотоактивни полимерни наноструктури с приложение в неинвазивната образна диагностика и за фото-контролирано освобождаване на лекарствени вещества. *In vitro* изследванията проведени в

реално време показаха висока биосъвместимост и ефективно интернализиране на флуоресцентните мицели и свидетелстват за високия им потенциал за приложение в тераностиката (А 8).

Използвайки богатия си професионален опит доцент Цонева разработва и други иновативни техники за създаване на нови биомиметици с потенциал за приложение в тъканното инженерство като електропроводими материали и биоматериали съдържащи сребърни и златни наночастици. За първи път са конструирани електропроводими нанокомпозитни криогелове на базата на електрон-пренасящ полимер и биоразградим природен полизахарид. Проведените *in vitro* изследвания показват висока биосъвместимост. Приложеното електрично поле води до много добра клетъчна адхезия и разстилане, клетъчна ориентация и подкреждане перпендикулярно по посоката на електричното поле, което прави изследваните материали подходяща полимерна матрица за целите на тъканното инженерство и регенеративната медицина (А 12).

По отношение на използването на биоматериали съдържащи сребърни и златни наночастици за първи път е изследвана биосъвместимостта към ракови и нетуморогенни клетки на синтезирани полимерни мицели с включени златни наночастици за целите на фото-термалната анти-туморна терапия с иновативна „цветно-подобна структура“ (flower-like structure) позволяваща включването на по-голямо количество лекарство, както и осигуряваща по-добра стабилност на мицелите (А 16). Експериментално е демонстрирано, че сребро-включените хибридни материали показват добре изразена антибактериална активност срещу *Pseudomonas aeruginosa* и *Saccharomyces cerevisiae* 537 и ниска цитотоксичност към фибробластни клетки, което ги прави подходящ материал за тъканни конструктори в регенеративната медицина за заздравяване на рани и регенериране на други тъкани и органи (А 14, Б 18 и Б 22).

Обща оценка на научно-изследователската дейност:

Научното творчество на доц. Румяна Цонева доказва, че тя е високо квалифициран и утвърден изследовател със собствена оригинална тематика и научни разработки. Кариерата и бележи системна научна активност и възходящ път на развитие. Въпреки че трудовете и са в съавторство, включително с участие на изявени наши и чуждестранни учени, в тях е водещ нейният личен принос. В подкрепа на гореказаното е и значителният брой проекти благодарение на които е финансирана научната дейност в силно конкурентна среда. От 2009 год. доцент Цонева е участвала в 11 научни проекта, на четири от които е била ръководител. Участвала е в два международни – по COST и двустранно сътрудничество с Германия, в момента е член на екипа на шест други проекта, което говори за силна конкурентивност на предлаганата от нея научна тематика, методични подходи и научна експертиза.

Приемам справката за приносите на кандидатката, считам че приносът и оригиналността на научния продукт е обективно представен, като са изведени и перспективи за по-нататъшна научна дейност Въз основа на гореизложеното, и като имам предвид изискванията на ЗРАСРБ, правилниците за приложението му, както и Правилника на ИБФБМИ, преценявам цялостното научно творчество на доцент Румяна Цонева като напълно отговарящо на показателите за заемане на академичната длъжност „професор“.

Ръководство на дипломанти и докторанти

Подчертавайки достойнствата на кандидатката трябва да се отбележи, че доцент Цонева е положила значителни усилия за създаване на екип от млади сътрудници, като последователно обучава и извежда успешно дипломанти към катедрите „Биофизика“ и „Цитология, хистология и ембриология“ на БФ-СУ, както и към Катедра „Биотехнологии“ на ХТМУ. Ангажиментите и като преподавател в ХТМУ включват ръководство на курсове по Тъканно инженерство и Регенеративна медицина в магистърската програма по Медицинска Биофизика на ХТМУ, както и менторство на студенти практиканти по програма „Студентски практики“. До момента доцент Цонева е била научен ръководител на един успешно защитил, на един отчислен и на един обучаващ се докторант.

В заключение, научно-изследователската дейност на доцент д-р Румяна Цонева се характеризира със забележителна систематичност, последователност и оригиналност. Изградила е собствена тематика, която развива целенасочено в сътрудничество с изявени наши и чуждестранни специалисти и в която е успяла да включи успешно млади сътрудници. Имайки предвид цялостната публикационна дейност, участията в международни и национални форуми, ръководството и участието в научни проекти, както и преподавателската и дейност като научен ръководител на докторанти и магистри, считам че кандидатката притежава необходимата квалификация, опит и академични качества за да заеме академичната длъжност „професор“ в обявения конкурс.

Убедено предлагам на членовете на Научното жури да одобрят кандидатурата на доц. д-р Румяна Цонева за заемане на академичната длъжност „професор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биофизика“, за нуждите на секция “Липид-белтъчни взаимодействия” към „Институт по биофизика и биомедицинско инженерство” към Българска академия на науките.

София, 17.04.2017 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:

/проф. дбн Росица Конакчиева/