

## СТАНОВИЩЕ

върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен

„доктор”

**Автор на дисертационния труд:** *Светла Георгиева Ангелова*, главен асистент в Институт по физиология на растенията и генетика към Българска Академия на Науките

**Тема:** „*Мутационен статус и профил на епигенетично промоторно метилиране в ATM и CHEK2 гените при български пациенти с рак на млечната жлеза. Антитуморна активност на българско лечебно растение Tribulus terrestris L.*”

**Автор:** *доц. д-р Светослав Георгиев Димов*, Катедра „Генетика” на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски”

Светла Ангелова завършва през 2000 г. специалност „Молекулярна биология” със специализация „Генетика” в БФ на Софийски университет. Тя изработва и защитава успешно дипломната си работа в катедрата, където оставя отлични впечатления сред колегите. От 2001 г. до момента научната ѝ кариера се развива в Института по Генетика, по-късно Институт по Физиология на растенията и Генетика към БАН, където от 2009 г. е зачислена за докторант на самоподготовка и където изработва своята дисертация в сътрудничество с други научни колективи.

Дисертационният труд е развит в стандартните основни раздели: литературен обзор, материали и методи, резултати и обсъждане. Той обхваща 190 страници, включва 19 таблици и 50 илюстрации. Литературната справка съдържа 523 източника. Целите на дисертацията са формулирани ясно въз основа на добре структурирани работни хипотези.

Литературният обзор заема около 1/3 от общия обем на работата. В първата му част са разгледани в логическа последователност основните генетични и епигенетични детерминанти на канцерогенезата. Във втората и най-обширна част е направена изчерпателна характеристика на рака на млечната жлеза – епидемиология, класификация, генетични и епигенетични детерминанти, логично преминаваща в третата му част - характеристика и роля на тумор-супресорните гени *ATM* и *CHEK2* (които се явяват едни от основните обекти на проучване в дисертационния труд) за развитието на различни ракови заболявания. Четвъртата част от литературния обзор е най-кратка и засяга относително оскъдните за момента данни за антитуморното действие на билката *Tribulus terrestris L.* Основната част от библиографската справка, която е използвана за изграждането на литературния обзор, е след 2000 г.

Разделът „Материали и методи” е развит на 13 стр., като методите са описани изчерпателно и във възпроизводим вид. Те могат да бъдат разделени на общоприложими - различни методи за изолиране на различни видове ДНК от различни източници, методи за култивиране на клетъчни линии, електрофоретични методи за разделяне, класически вариант на полимеразна верижна реакция, методи за клониране на фрагменти, статистическа обработка на резултати и др., както и на специализирани за конкретните цели на дисертацията – детекция на SNP чрез SSCP, анализ на метилиране чрез метилационно специфична ПВР, методи за получаване на екстракти и сапунинови фракции от расти-

телен материал и тяхното изследване чрез МТТ анализ, анализ на фрагментацията на ДНК и флуоресцентен анализ на апоптоза. В този раздел се наблюдават някои пропуски – не е споменат шамът *E. coli*, който се използва при трансформациите, както и не е описан самия процес на трансформацията, липсват размерите на електрофоретичните гелове, пропуснати са и методите за хроматографско разделяне и пречистване на сапуниновите фракции от *Tribulus terrestris L.*

Резултатите и обсъждането им са развити в два отделни раздела, като са фокусирани в три основни направления: скрининг за мутации (SNP полиморфизми) и епигенетични изменения (метиране) на гените *ATM* и *CHEK2* при болни от рак на млечната жлеза в България, както и изследване на антитуморното действие на билката *Tribulus terrestris L.* Тези два раздела заемат повече от 1/3 от дисертацията. Положително впечатление прави подходът за предварителен скрининг за SNP полиморфизми с помощта на SSCP, като по този начин се съкращава значително броя на пробите, които трябва да се секвенират. От значителен интерес с потенциално практическо приложение са и изследванията за антитуморното действие на екстракти от *Tribulus terrestris L.*, при което се доказва висока степен на апоптоза при третиране на туморни клетки в сравнение с контролни. Единствените ми забележки са по отношение на присъстващите в раздел „Резултати” елементи на обсъждане, както и наличието в раздел „Обсъждане” на отделни елементи присъстващи в литературния обзор, които се явяват повторение. Въз основа на получените резултати са формулирани ясно 6 извода. Със значителна научна стойност са и обособените научни приноси.

В предложената ми за оценка работа открих и някои технически грешки, като например „посттранскрипционни модификации в аминокиселинната последователност”, които обаче отдавам на невнимание, а не на незнание. Имам и отделни забележки по отношение на терминологията и използваните чуждици („субституция”, „импакт”, „конформер”, „анийлинг” и др.), които обаче в никакъв случай не влияят върху значимостта на научната разработка.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 3 статии в списания с импакт фактор, като в две от тях докторантката е първи автор или автор за кореспонденция, което показва личния ѝ принос в изработката ѝ. Докладвани са също така и на 8 научни форума, като в два от тях са публикувани в сборници в пълен текст.

Въз основа на гореизложеното смятам, че научната разработка на дисертационния труд отговаря на необходимите изисквания. Това, заедно с цялостната научна кариера на Светла Ангелова, ми дават основание да препоръчам на научното жури да ѝ присъди образователната и научна степен „доктор”.

София, 19 октомври 2012 г.

доц. д-р Светослав Димов