

СТАНОВИЩЕ

от доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева, дб,
Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, Факултет Фармация,
Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна
Бул. Цар Освободител” 84Б
тел: (052) 677050/вътр. 2886, e-mail: ykisselova@abv.bg

Член на Научно жури, определено със Заповед No 2101/18.07.2019г. на Ректора на
Тракийски университет-Стара Загора

Относно: присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на Елина
Александрова Александрова

1. Кариерно развитие

Елина Александрова Александрова завършва Математическа гимназия „Баба Тонка“, град Русе с профил Биология през 2002 година. През 2006г. Придобива бакалавърска степен по Молекулярна биология в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, а през 2009г. Магистърска степен по Медицинска химия в същия университет. През 2014г. е зачислена в Медицински факултет на Тракийски университет-Стара Загора като редовен докторант по Биохимия.

Трудовият стаж на кандидатката включва работа като биолог в Лаборатория по молекулярна патология към Тракийски университет-Стара Загора. От представеата автобиография става ясно, че за периода на работа в тази лаборатория Елина Александрова е придобила умения за организиране на лабораторната дейност. По време на заемането на тази длъжност тя е била включвана в научната дейност на Лабораторията, а също така е изпълнявала задачи, свързани и със статистическата обработка на получените резултати и оформянето на научни статии и доклади. Има практически опит в работата с различни биологични проби и конвенционални и съвременни молекулярно-биологични методи за анализ. Участвала е в научни проекти, където е придобила умения за планиране, организиране и координация на проекти.

Всичко описано до тук, несъмнено, показва ясно заявен интерес на кандидатката към научно-изследователската дейност и е една отлична предпоставка за успешно реализиране на дисертационен труд.

2. Оценка на научната дейност

Ас. Тодорова има общо 14 научни труда, от тях 7 в списания с импакт фактор, 3 в списания с импакт ранг и 4 в нереферирани списания. На 2 от статиите, Елина Александрова е първи автор.. От статиите в пълен текст 3 са във връзка с дисертационния труд, като и трите са в списания с импакт фактор, а две от статиите са цитирани. За активна публикационна дейност за 2018 година на Елина Александрова е присъдена награда от Тракийски Университет – Стара Загора.

Кандидатката е представила научните си резултати в общо 14 участия в чуждестранни и български научни форуми, като на 6 от тях са докладвани резултати по дисертационния труд.

3. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на тема «Генетични и клетъчни фактори на имунната система при колоректален карцином» е написан на 123 страници, онагледен е с 48 фигури и 16 таблици. Структуриран е според изискванията и съдържа разделите: Въведение - 2 стр.; Литературен обзор – 29 стр.; Цел и задачи – 2 стр.; Материали и методи – 9 стр.; Резултати – 48 стр.; Обсъждане – 15 стр.; Изводи и Приноси – общо 2 стр. Библиографията е представена на 25 страници като са цитирани общо 276 източника, 4 от които на кирилица и 272 на латиница. Представен е списък на често използваните съкращения, което е в улеснение при четенето на дисертацията.

4. Актуалност на дисертационния труд

Счита се, че колоректалният карцином (КРК) е второто по причина за смъртност малигнено заболяване в развитите страни и представлява близо четвърт от всички онкологични заболявания, което определя изследванията в тази област актуални и със значимост от световен мащаб. В последните години е натрупан значителен обем от данни в научната литература относно патогенезата и молекулярната природа на това заболяване, но интимните механизми на колоректалната канцерогенеза остават все още недостатъчно проучени и изяснени напълно. Морфологичните характеристики на клетките продължават да са доминиращи при определянето на КРК и са водещата прогностична информация за тази диагноза. КРК е мултистъпален процес, чието задълбочено познаване, би могло да предостави нови прогностични маркери и терапевтични мишени, които в крайна сметка да послужат за по-прецизно определяне на прогнозата и да подобрят изхода от това социално значимо заболяване

5. Оценка на обосновка на проучването и литературен обзор

В раздела „Литературен обзор“ са представени данни за някои епидемиологични характеристики на КРК за България и Европа, които очертават това заболяване като водеща причина за смърт от злокачествени заболявания и при двата пола. Дадена е информация за основните установени рискови фактори за развитието на КРК и неговата класификация и стадиране.

Описани са основните моменти от молекулярна патогенеза на КРК. Отделно е разгледана поля на дендритните клетки в противотуморния имунитет, където е направено обобщението, че субпопулациите дендритни клетки (ДК), инфилтриращи първичните тумори са слабо проучени. Посочени са и маркери, използвани за идентификация на тумор-инфилтриращите ДК.

В детайли е разгледана сигнализацията с участието на TGF- β 1 и неговата роля в имунната регулация и значението му за канцерогенезата, в частност на КРК. Като възлов цитокин, модулиращ различни аспекти на имунния отговор, IL-12 е разгледан в светлината на диалога между клетките в туморната микросреда. Изяснена е ролята на IL-10 в противотуморния имунитет и на IL-17A и IL-17F в патогенезата на КРК.

Добро впечатление прави, че литературният обзор е придружен от критична оценка на наличната информация и очертаване на моментите с оскъдна или липсваща информация. Направени са и някои хипотези. Целият раздел много добре е онагледен с фигури, като улеснява четенето и разбирането на представената информация.

Като цяло литературният обзор е информативен, задълбочен и адекватен на темата на дисертационния труд. Разделът „Литературен обзор“ завършва със заключение, което е предпоставка за ясно и адекватно очертаване на целта на изследването.

Задачите, които си поставя докторантката са ясни и добре дефинирани, отговарят напълно и допринасят за постигане на поставената цел.

6. Оценка на използваните материали и методи

Описанието на материалите и използваните методи е подробно и ясно. Избраните аналитични техники са информативни и в съответствие с поставените задачи. Статистическата обработка на получените резултати е направена чрез подходящи методи.

7. Оценка на резултатите и дискусията

Представените от докторантката резултати отговарят на поставените задачи и са поместени в графики и таблици. Текстът и легендите към графиките са информативни и разбираеми. За изследваните полиморфизми резултатите са представени в графики, показващи разликата в разпределението по генотипове между пациенти с КРК и контроли, а в таблици - разпределението на генотипните и алелните честоти. Данните, анализирани според стадия на заболяването са в други графики. Ценна информация е извлечена, като е определена кумулативната преживяемост след операция, в зависимост от наличието на съответния полиморфизъм. Изчислена е и степента на инфилтрация на туморната тъкан с дендритни клетки. Изследването на степента на генна експресия на TGFβ1 и IL17A в туморната тъкан в сравнение със здрава тъкан.

Получените резултати имат висока научна стойност, предвид на това, че са получени с прилагането на съвременни молекулярно биологични методи и обогатяват наличното познание в областта на изследванията на молекулните механизми и патогенезата на КРК.

Разделът „Обсъждане“ е оформен като отделна глава, където собствените резултати докторантката е обсъдила подробно и обширно в сравнение с други подобни, налични в световната литература. Дискусията показва уменията на докторантката да борави с данните и да ги анализира. Тук са обсъдени и някои вероятни механизми, посредством които изследваните маркери могат да имат отношение към патогенезата на КРК.

8. Оценка на изводите и приносите

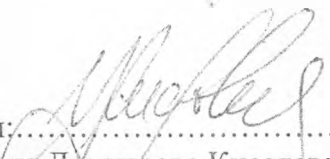
От направеното изследване докторантката е формулирала 6 извода, съответстващи на поставените задачи и отразяващи реално данните от получените резултати.

Посочени са 5 научно-теоретични приноса, 2 от които оригинални, а 3 с потвърдителен характер. Те касаят оригиналността и приложимостта на получените резултати и потвърждават високото ниво на дисертационния труд и приносът на извършените изследвания за изясняване ролята на изследваните маркери за патогенезата и прогресията на КРК.

9. Заключение

Представеният на научното жури дисертационен труд озаглавен "Генетични и клетъчни фактори на имунната система при колоректален карцином" е актуален и завършен. Отговаря на всички изисквания за придобиване на образователна и научна степен доктор, формулирани в Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в МУ – Варна. Препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват «ЗА» присъждане на образователната и научна степен «доктор» на Елина Александрова Александрова.

22.08.2019 г.
гр. Варна

Изготвил: 
(доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева, дб)

PhD Thesis Position

From assoc. prof. Yoana Dimitrova Kiselova-Kuneva

Department of Biochemistry, molecular medicine and nutrigenomics

Pharmaceutical Faculty,

Medical University "Prof. P. Stoyanov, MD", Varna

"Tzar Osvoboditel" 84B Blvd, Varna

Tel: (052) 677050/internal 2886, e-mail: vkisselova@abv.bg

As a **member of the Scientific Jury** defined by Order No. 2101 / 18.07.2019 of the Rector of the Trakia University, Stara Zagora

Concerning the procedure for awarding **Elina Aleksandrova Aleksandrova** with a doctoral degree in Biochemistry in Professional area 4.3. "Biological Sciences"

Higher Education Area 4. "Natural Sciences, Mathematics and Computer Science"

1. Career development

Elina Aleksandrova Aleksandrova graduated from The Baba Tonka Mathematical High School in Ruse with a Biology profile in 2002. In 2006, she has acquired a Bachelor's Degree in Molecular Biology from Sofia University "St. Kliment Ohridski" and in 2009- a Master's degree in Medical Chemistry at the same university. In 2014, she was enrolled as a full-time PhD student in Biochemistry at the Faculty of Medicine of Trakia University-Stara Zagora.

The applicant's experience includes working as a biologist at the Molecular Pathology Laboratory at Trakia University-Stara Zagora. Her biography shows that during the period of work in this laboratory Elina Aleksandrova has acquired skills for organizing the laboratory activity. During this position, she was involved in the scientific activity of the Laboratory, and also performed tasks related to the statistical processing of the results obtained and the preparation of scientific articles and reports. She has practical experience in working with various biological samples and conventional and modern molecular biological methods of analysis. She has participated in scientific projects where she has acquired the skills to plan, organize and coordinate projects.

All of the above undoubtedly demonstrates the applicant's strong interest in research and is an excellent prerequisite for a successful dissertation work.

2. Evaluation of the scientific activity

Elina has a total of 14 scientific papers, 7 of them in Impact Factor journals, 3 in Impact rank journals and 4 in non-refereed journals. In 2 of the articles, Elina Aleksandrova is the first author. Of the articles in full text three are related to the dissertation, all three are in impacted journals, and two of the articles are cited. Elina Aleksandrova was awarded by Trakia University - Stara Zagora for active publishing activity for 2018.

The candidate presented her scientific results in a total of 14 participations in foreign and Bulgarian scientific forums, with 6 of them reporting the results of her thesis.

3. PhD thesis structure

The submitted dissertation themed "Genetic and cellular factors of the immune system in colorectal cancer" is written on 123 pages, illustrated with 48 figures and 16 tables. It is structured as required and contains the following sections: Introduction - 2 pages; Literature Review - 29 pages; Purpose and tasks - 2 pages; Materials and methods - 9 pages; Results - 48 pages; Discussion - 15 pages; Conclusions and Contributions - 2 pages in total. The bibliography is presented on 25 pages, citing a total of 276 sources, 4 of them in Cyrillic and 272 in Latin. A list of commonly used abbreviations is provided, which makes it easy to read the thesis.

4. Topicality of the thesis

Colorectal cancer (CRC) is considered the second leading malignant disease in the developed world and accounts for nearly a quarter of all cancer cases, making research in this field up-to-date and of worldwide relevance. In recent years, a considerable amount of data has been accumulated in the scientific literature regarding the pathogenesis and molecular nature of this disease, but the intimate mechanisms of colorectal carcinogenesis remain to be fully understood. The morphological characteristics of cells continue to be dominant in the determination of CRCs and are the leading prognostic information for this diagnosis. CRC is a multistage process whose in-depth knowledge could provide new prognostic markers and therapeutic targets that would ultimately serve to more accurately determine prognosis and improve the outcome of this socially significant disease.

5. Assessment of the rationale for the study and literature review

The Literature Review chapter provides data on some of the epidemiological characteristics of CRC for Bulgaria and Europe, which outlines the disease as a leading cause of death from malignancies in both genders. Information is provided on the main identified risk factors for the development of CRC and its classification and staging.

The main points of the molecular pathogenesis of CRC are described. The dendritic cell fields in antitumor immunity are examined separately, where it is summarized that subpopulations of dendritic cells (DCs) infiltrating primary tumors have been poorly studied. Markers used to identify tumor-infiltrating DCs are also indicated.

The signaling involving TGF- β 1 and its role in immune regulation and its importance for carcinogenesis, in particular CRC, are discussed in detail. As a key cytokine modulating various aspects of the immune response, IL-12 has been considered in light of the cell-to-cell dialogue in the tumor microenvironment. The role of IL-10 in antitumor immunity and IL-17A and IL-17F in the pathogenesis of CRC has been clarified.

It is a good impression that the literature review is accompanied by a critical assessment of the information available and outlining fields with scarce or missing information. Some hypotheses have also been made. The whole section is very well illustrated with figures, making it easy to read and understand the information presented.

In general, the literature review is informative, in-depth and relevant to the topic of the dissertation. The Literature Review chapter concludes with a summary, which is a prerequisite for clearly and adequately delineating the purpose of the study.

The tasks set by the doctoral student are clear and well defined, fully reasonable and contributing to the aim of the study.

6. Evaluation of the applied materials and methods

The description of the materials and methods used is detailed and clear. The analytical techniques chosen are informative and in accordance with the tasks set. Statistical processing of the results obtained is done by appropriate methods.

7. Evaluation of the results and the discussion

The results presented by the student correspond to the tasks and are presented in graphs and tables. The text and legends to the graphics are informative and understandable. For the polymorphisms studied, the results are presented in graphs showing the difference in genotype distribution between patients with CRC and controls, and in tables the distribution of genotype and allele frequencies. The data analyzed by stage of the disease are in separate graphs. Valuable information is retrieved, determining the cumulative survival after surgery, depending on the presence of the corresponding polymorphism. The extent of tumor tissue infiltration with dendritic cells was also calculated. The study of the degree of *TGFBI* and *IL17A* gene expression in tumor tissue compared to non-tumor tissue is included.

The results obtained are of high scientific value, given that they have been obtained using modern molecular biological methods and enrich the available knowledge in the field of molecular mechanisms research and pathogenesis of CRC.

The Discussion section is designed as a separate chapter, where the doctoral student has discussed her own results in detail and extensively compared to other similar ones available in the world literature. The discussion shows the doctoral student's ability to handle and analyze data. Some possible mechanisms by which the investigated markers may be relevant to the pathogenesis of CRC are discussed here.

8. Evaluation of the conclusions and contributions drawn

From the conducted research the doctoral student has formulated 6 conclusions, corresponding to the assigned tasks and reflecting the data from the obtained results. Five scientific-theoretical contributions are listed, 2 of which are original and 3 are confirmatory. They relate to the originality and applicability of the results obtained and confirm the high level of dissertation work and the contribution of the research performed to clarify the role of the studied markers in the pathogenesis and progression of CRC.

9. Conclusion

The dissertation presented to the Jury entitled "Genetic and cellular factors of the immune system in colorectal cancer" is up-to-date and complete. It meets all the requirements for acquiring an educational and scientific degree Doctor, formulated in the Law for the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the development of the academic staff in the Medical Faculty of Trakia University. Thereby, I recommend the honorable members of the Scientific Jury to vote "POSITIVE" for awarding of the educational and scientific degree "Doctor" of Elina Alexandrova Alexandrova.

08/22/2019 Assoc. Prof. Yoana Dimitrova Kiselova-Kaneva, PhD)