

СТАНОВИЩЕ

от проф. Ива Угринова, доктор - Институт по Молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ - БАН

Относно: конкурс за доцент, обявен от ИМБ-БАН в ДВ, бр. 104, от 10.12.2024 г.

Становището е изготвено в съответствие с Протокол №1 /17.02.2025 г от първото заседание на научното жури назначено със Заповед № 32-ОБ/28.01.2025 год. на Директора на ИМБ-БАН, определяща неговия състав.

Документи и допустимост на процедурата:

Прегледът на документите във връзка с участие в конкурса показва, че процедурата е спазена и документите са представени съгласно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение.

Кратки биографични данни:

Д-р Емил Първанов е молекулярен биолог с богат международен опит, започва своята академична кариера с магистърска степен по молекулярна биология със специализация в биохимията от Биологическия факултет на Софийския университет “Св. Климент Охридски” през 2001 г. През 2006 г. защитава докторска степен в Института по клетъчна биология към Университета в Берн, Швейцария, където се фокусира върху генетиката на дрождите. След докторантурата си д-р Първанов продължава научната си работа като постдокторант в престижната Jackson Laboratory (САЩ), където участва в изследвания по миша генетика, свързани с генотипиране и фенотипиране на хибриди. Впоследствие работи и в Масариковия университет в Бърно, Чехия, където задълбочава познанията си по биохимичен анализ на белтъци, участващи в ДНК поправката. В периода 2014–2015 отново се присъединява към екип на Jackson Laboratory за работа по анализ на белтъци, свързани с ДНК рекомбинация. Между 2015 и 2021 г. работи като учен в Института по молекулярна генетика към Чешката академия на науките в Прага, където изследва генетичните механизми, водещи до хибридна стерилност при миши линии. След завръщането си в България се присъединява към Медицински университет – Варна (2021–2024), където в рамките на външен проект разработва и оптимизира методи за изолиране на стволови клетки от костен мозък. От юни 2024 г. д-р Първанов заема длъжността главен асистент в Института по молекулярна биология “Акад. Румен Цанев” при БАН, където продължава своята научно-изследователска дейност в областта на молекулярната и клетъчна биология.

Наукометрични показатели:

Кандидатът се явява в конкурса с 15 публикации, всички те са оригинални статии с импакт фактор, чиято сума е $IF = 114.54$, 11 от тях попадат в Q1 кваartil, 3 в Q2 и една в Q3. Силно впечатление прави наличието на статии в най-реномирани научни списания за областта като *Science*, *PLoS Biol*, *PLoS Genet* и др. За високата стойност на публикуваните резултати говорят, както имената на списанията, така и международния

отзвук – според ISI Web of Knowledge са забелязани **1057** цитирания (без автоцитати). Н – индексът на Емил до момента е **15**. Струва си да се отбележи, че в три от петте статии, влизащи в хабилитационния труд на Емил той е първи автор, което недвусмислено подчертава личния му принос в проведената изследователска дейност.

Оценка на основните научни приноси:

Основните оригинални резултати в работите на д-р Първанов са систематизирани и представени от самия него в четири тематични направления. Първите три са в основата на хабилитационния му труд (показатели В4), а четвъртото разглежда работи, включени в показател Г7.

Особено добро впечатление прави интелigentния начин, по който кандидата е оформил описанието на научните си приноси, аз не съм тесен специалист в неговата област и това представяне много ме улесни. Ще обобща накратко основните приноси в гореспоменатите направления.

1. Картографиране на рекомбинационните явления по дължината на миши хромозоми.

Изследването е посветено на картографирането на мейотичната рекомбинация по дължината на миши хромозоми, с фокус върху определяне на местата, където се случват кросинговъри и генни конверсии. Чрез генетични кръстоски между две еволюционно отдалечени миши линии – C57BL/6J и CAST/EiJ – и генотипиране на над 6000 индивида, авторите установяват, че рекомбинационните събития се разпределят неравномерно по хромозомата. Идентифицирани са горещи точки (хотспотове), които обхващат малка част от генома, но концентрират голяма част от рекомбинационната активност. Около 7.6% от интервалите съдържат половината от всички кросинговъри, докато 22.2% от интервалите покриват 80% от събитията. Изчислено е, че мишият геном може да съдържа около 40 000 такива горещи точки. Установена е и кросинговърна интерференция – явление, при което вероятността за втори кросинговър намалява в близост до първия. Наблюдавани са полови различия – женските индивиди имат повече кросинговъри, поради по-ниската компактизация на хромозомите по време на мейозата. Генните конверсии, за разлика от кросинговърите, не подлежат на интерференция и често се наблюдават в близост до тях. Това изследване подчертава колко прецизно се регулира мейотичната рекомбинация и как тя варира в зависимост от пола, индивидуалните особености и характеристиките на хромозомния пейзаж. *(публикация В4.1, 120 цитата)*

2. Разкриване на транс-действащите фактори определящи разположението и активността на отделните рекомбинационни хотспотове при мейоза.

В това изследване, базирано на вече създадената карта на рекомбинационните събития по миша хромозома 1, се търсят факторите, определящи позиционирането на горещите точки (хотспотове) на рекомбинация. Чрез използване на конгенна миша линия и различни генетични кръстоски е установено, че присъствието или липсата на специфични алели (в случая от CAST/EiJ) оказва силно влияние върху активността на рекомбинационните хотспотове – някои от тях изчезват, нови се появяват, а други остават непроменени. С помощта на алел-специфичен PCR и QTL-анализ е локализиран регулаторен ген между 12 и 17 Mb на хромозома 17, наречен Rcr1. По-нататъшно фино

картографиране ограничава региона до 184 kb и идентифицира гена Prdm9 като основен регулатор. Prdm9 кодира хистон метилтрансфераза, която определя позициите на рекомбинация чрез свързване с ДНК чрез домейн от цинкови пръсти. Установени са няколко алела на Prdm9 при мишки и хора, които се различават в броя и последователността на цинковите пръсти, а при хората разпространението им съвпада с миграционната история на видовете. Това откритие обяснява т.нар. „хотспот парадокс“ – въпросът защо хотспотовете не изчезват с времето въпреки механизмите на рекомбинация. Променливостта на Prdm9 осигурява постоянно генериране на нови горещи точки, гарантирайки стабилността на мейозата и еволюционното разнообразие (*публикации B4.2 и B4.3, 493 цитата*)

3. Определяне на механизма на действие на Prdm9.

След откритието на Prdm9 като ключов регулатор на позиционирането на рекомбинационните хотспотове, изследването се насочва към разкриване на механизма му на действие. Установено е, че Prdm9 не само триметилира лизин 4 на хистон 3 (H3K4me3), но и лизин 36 (H3K36me3) – двойна хистонова модификация, която се среща специфично в рекомбинационните хотспотове. Това двойно белязване е определено като характерна следа от активността на Prdm9 и е в пряка корелация с дължината на кросинговърите. Допълнителни *in vitro* експерименти потвърждават тези модификации и дори разкриват потенциална трета – H3K9me3 – изискваща бъдеща валидация. За да се открият белтъци, които взаимодействат с Prdm9, е използвана дрождева дву-хибридна система и пул-даун експерименти, които идентифицират четири протеина – CXXC1, EWSR1, EHMT2 и CDYL – свързващи се чрез KRAB домейна на Prdm9. Установено е също взаимодействие с мейотичния кохезионен белтък REC8 и с компонентите на синаптонемалния комплекс SYCP3 и SYCP1. Предложеният модел на действие описва Prdm9 като димер, свързващ се за ДНК в хроматинови лупове, където модифицира съседните нуклеозоми. Протеиновият комплекс около Prdm9 насочва ДНК към хромозомната ос, където чрез взаимодействие с REC8 и SYCP3 се стабилизира структурата и се създават условия за свързване на ензима SPO11, който инициира двойноверижно скъсване – началната стъпка на мейотичната рекомбинация. Тези резултати разкриват сложна и строго регулирана мрежа от белтъчни взаимодействия и хистонови модификации, чрез които Prdm9 определя не само позицията, но и динамиката на рекомбинацията (*публикации B4.4 и B4.4, 192 цитата*)

4. Анализ на тенденциите в дигитално здравеопазване, безопасност на пациентите и персонализирана медицина.

В част от научната си кариера д-р Емил Дамянов Първанов се насочва към теми, свързани с медицината, като фокусът му попада върху дигиталното здравеопазване и безопасността на пациентите. В тази област той участва в разработването и публикуването на статии, обхващащи широк спектър от медицински и здравни проблеми. Сред тях са обзорни анализи на чернодробни заболявания и възможностите за лечението им чрез растителни продукти и активни вещества с фармакологично действие, включително при състояния, свързани със злоупотреба с алкохол. Особено

внимание е отделено на молекулярните механизми при развитието на хепатоцелуларен карцином и ролята на транскрипционния фактор NRF2. По време на COVID-19 пандемията д-р Първанов се включва в анализи, свързани с реакцията на обществото и здравната система – включително библиометричен преглед на литературата за бързите антиген тестове, проучвания върху ефективността и популярността на различни видове маски, както и ролята на социалните мрежи в разпространението на дезинформация. Значителна част от работата му е и в сферата на дигиталните технологии в медицината – включително анализи на научната продукция в кардиологията и приложението на неинвазивни сензори за мониторинг на кръвно налягане и глюкоза. Чрез използване на данни от патентни регистри той изследва тенденции, производители, предимства и ограничения на различните технологични решения, подпомагащи съвременната диагностика и проследяване на здравословното състояние на пациентите. В това последно направление са включени публикации от показател Г (Г1-Г10), те са намерили широк отзвук в научната общност и са забелязани 252 цитата.

Оценка по допълнителни показатели:

Проекти и финансова обезпеченост

В голяма степен професионалната кариера на кандидата в Австрия, САЩ и Чехия е била обезпечена на конкурсен принцип било чрез стипендии или чрез участие в научни и научно-приложни проекти, което ми дава основание да приема, че той е напълно подготвен да кандидатства, печели и успешно да ръководи научни проекти не само с българско, а и с международно финансиране. Нещо повече по време на престойта си в Чехия той е спечелил и успешно ръководил два научни проекта по които е привлякъл близо 450 000 евро.

Участия на международни и национални форуми

Кандидатът е взел участие в над 20 международни научни прояви.

Учебна дейност

По време на престоя си в Прага д-р Първанов е бил ръководител на Амиса Мукай – докторант защитил през 2022 г. по тема „Роля на Prdm9 при миши модел на хибридна стерилност.“ – Карлов Университет, Прага, Чехия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Считам, че краткият анализ на статиите, с които Емил Дамянов Първанов се представя, убедително показват високата научна стойност на получените резултати. Публикации в списания като *Science*, *PLoS Biol*, *PLoS Genet* и *Front Pharmacol*. са достатъчен аргумент за положителна оценка. Безспорен е фактът, че кандидатът има качества на изграден самостоятелен научен работник, с аналитично мислене, ентусиазъм и креативност. Наукометричните показатели на д-р Първанов не само покриват, а и в много отношения надхвърлят изискванията за длъжността „доцент“ в ИМБ-БАН.

Познавам лично кандидата и считам, че освен като изследовател и лектор, той има необходимите качества, както да работи, така и да ръководи екип. Смятам, че кандидата е ценен и многообещаващ кадър за ИМБ-БАН и най-горещо препоръчвам на

Уважаемото Научно жури да гласува положително за заемането на длъжността „доцент“
в ИМБ-БАН от д-р Емил Дамянов Първанов.

15.04.2025 г.

С уважение:

/проф. Ива Угринова/

