

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Мария Христова Петрова,
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, БАН

върху дисертационния труд на Десислава Валериева Владимирова на тема: „Роля на HMGB1 в епително-мезенхимния преход (EMT) и метастазирането в 2D и 3D модели на рак на млечната жлеза“ за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в Професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Молекулярна биология“ под научното ръководство на проф. д-р Ива Угринова.

Със заповед №189-ОБ от 12.11.2025 г. на Директора Институт по Молекулярна Биология „Акад. Р. Цанев“ при БАН бях определена за член на научно жури за провеждане на процедура за защита на дисертационен труд на Десислава Валериева Владимирова. На първото заседание на научното жури, проведено на 26.11.2025 г., ми беше възложено да изготвя становище по процедурата.

Представените документи и материали отговарят на минималните изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане.

Кратки биографични данни

Десислава Владимирова притежава бакалавърска степен по биомедицина от Университета в Съри и магистърска степен по биомолекулярни науки от Свободния университет на Брюксел. От 2024 г. е редовен докторант по професионално направление 4.3. Биологически науки, докторска програма „Молекулярна биология“ при Институт по молекулярна биология при БАН. От 2020 г. е назначена като биолог, а през 2023 г. вече заема академична длъжност „асистент“.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Ракът на млечната жлеза е водещо онкологично заболяване при жените, като метастазирането е основната причина за смъртност, особено при агресивния тройно негативен подтип (TNBC), за който липсват ефективни целеви терапии. Ключов механизъм в този процес е епително-мезенхимният преход (EMT), регулиран от сложни сигнални пътища и взаимодействия с туморната микрооколна среда.

В този контекст високоподвижният белтък HMGB1 се утвърждава като важен медиатор на ЕМТ и клетъчната инвазия, като неговите протеолитично модифицирани форми, включително HMGB1ΔC, могат да променят биологичния му ефект. От друга страна, метформинът проявява противотуморен потенциал чрез взаимодействие с HMGB1 и потискане на ЕМТ, но този механизъм остава недостатъчно изяснен.

Дисертационният труд на Д. Владимирова е актуален и значим, тъй като изследва ролята на HMGB1 и HMGB1ΔC в ЕМТ, миграцията и инвазията при различни подтипове рак на млечната жлеза, както и потенциала на метформин като модулатор на HMGB1-зависимия метастатичен процес.

Оценка на структурната организация на дисертационния труд

Дисертационният труд обхваща 156 страници и включва стандартните раздели като Резултатите и Дискусията са обособени в отделни глави. Добро впечатление прави и добавянето на две отделни глави, отнасящи се до ограниченията на изследването и бъдещи научни перспективи. Текстът е онагледен с 57 фигури и 5 таблици. Литературната справка включва 238 източника, основната част от които е от последните 5 години и е показателна за доброто познаване на докторанта за състоянието и тенденциите на изследванията по темата на дисертационния труд. Като цяло дисертационният труд е написан на добър научен език с минимален брой стилистични и правописни грешки.

Литературният обзор е задълбочен и обхванат и като изцяло отразява темата на дисертационния труд. В него са разгледани причините за възникване на рака на млечна жлеза, класификация и терапевтични подходи, значението на ЕМТ в метастазирането, ролята на HMGB1 в него, както и ролята на метформин като инхибитор на HMGB1 в контекста на ЕМТ при рак на млечна жлеза. По същество обзорът е достатъчно изчерпателен и насочва читателя към същността на изследването.

Целите на изследването са ясно формулирани и включват както изследване ефектите на HMGB1 и HMGB1ΔC върху ЕМТ, миграцията и инвазията при различни подтипове рак на млечната жлеза, така и определяне потенциалът на метформин като модулатор на HMGB1-зависимия ЕМТ. За постигане на формулираните цели са поставени по 5 ясно дефинирани задачи към всяка от двете поставени цели. В методологично отношение изследването включва експресия и пречистване на белтъци, работа с 2D и 3D клетъчни модели, анализ на миграция и инвазия, оценка на белтъчна експресия и взаимодействия, заглушаване на белтъка RAGE и определяне на клетъчната жизнеспособност. Овладяването на различни

молекулярно-биологични методи показва професионалния потенциал на докторантката и подкрепя нейното бъдещо кариерно развитие.

Резултатите в дисертационния труд са представени в съответствие с поставените цели и приложените методични подходи. В изследването си Д. Владимирова показва, че ефектите на HMGB1 и HMGB1ΔC върху ЕМТ, миграцията и инвазията при рак на млечната жлеза са субтипово специфични, като най-силно се проявяват при тройно-негативните клетки от линията MDA-MB-231, характеризиращи се с активна HMGB1–RAGE–NF-κB сигнална ос. Премахването на C-терминалната опашка на белтъка усилва про-инвазивните му свойства, вероятно чрез взаимодействие с алтернативни рецептори и по-продължителна активация на NF-κB. Освен това докторантката показва, че метформин потиска HMGB1-индуцираните ефекти чрез блокиране на взаимодействието с RAGE, но не влияе на HMGB1ΔC, което подчертава структурната зависимост на механизма и предлага нова терапевтична възможност при агресивни подтипове рак.

Имам следните забележки относно главата Резултати: В част от представените фигури се установява липса на ясно обозначена скала в микроскопските изображения (напр. фиг. 18, 19 и 21), както и несъответствие в оразмеряването на ординатната ос при стълбовидните диаграми, отразяващи експресията на изследваните белтъци (фиг. 25 и 28), което затруднява проследяването и коректната интерпретация на получените резултати от страна на читателя. С оглед повишаване на обективността и достоверността на направените изводи е препоръчително флуоресцентният сигнал при имунофлуоресцентния анализ (фиг. 40 и 41) да бъде подложен на количествена оценка. Отбелязаните забележки не намаляват научната стойност и научния принос на представените резултати.

Въз основа на получените резултати са формулирани три извода, които адекватно обобщават съществените резултати от изследването.

В проведените изследвания могат да се открият 5 оригинални научни приноса, които подчертават значимостта на научната разработка. Настоящото изследване допринася значително за научното знание, като демонстрира RAGE-независимата активация на ЕМТ от скъсения HMGB1, показва ефективния инхибиторен ефект на метформин върху HMGB1-индуциран ЕМТ и разработването на оптимизиран протокол за 3D туморни сфероиди с висока жизнеспособност.

Добавянето на главите „Ограничения на изследването“ и „Бъдещи научни перспективи“ демонстрира критичното мислене на Д. Владимирова и очертава възможностите за продължение и обогатяване на изследването.

Авторефератът представлява удачно съкратена версия на дисертационния труд, като запазва неговите научни и съдържателни достойнства и е поднесен ясно и структурирано на читателя.

Публикации, отразяващи резултатите от настоящото изследване

Докторантката Д. Владимирова е представила четири научни публикации, включително една обзорна статия, с общ импакт фактор 5,8, който съществено надхвърля минималните формални изисквания на ИМБ-БАН за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Една от публикациите е публикувана в списание, индексирано в първи кваartil (Q1), а останалите три – в списания от трети кваartil (Q3). Към момента се отчитат осем независими цитирания на две от публикациите, публикувани през 2025 г. Получените научни резултати са докладвани на три научни форума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Д. Владимирова представлява актуално и значимо изследване в областта на метастазирането при рак на млечната жлеза, със специален фокус върху ролята на HMGB1 и неговия скъсен вариант HMGB1ΔC в ЕМТ, клетъчната миграция и инвазия. Резултатите от дисертационния труд показват субтипово специфични ефекти на HMGB1 и HMGB1ΔC, най-изразени при тройно-негативните клетки от линията MDA-MB-231, и демонстрират потенциала на метформин като инхибитор на индуцирания от HMGB1 епително-меземхимен преход. Тези открития подчертават значимостта на дисертационния труд за научната общност и откриват нови перспективи за терапевтични подходи при агресивни подтипове рак на млечната жлеза. Резултатите от изследванията ѝ са публикувани в рецензирани международни издания, като в три от публикациите тя е първи автор. С тези наукометрични показатели докторантката изцяло покрива и надхвърля критериите на ЗРАСРБ, БАН и ИМБ-БАН за придобиване на ОНС „Доктор“, което ми дава пълно основание да дам положителен вот за присъждане на ОНС „Доктор“ на Десислава Валериева Владимирова по Професионално направление 4.3 „Биологически науки“, Научна специалност „Молекулярна биология“.

Дата: 19.01.2026 г.

Изготвил становището:

(доц. д-р Мария Петрова)