

## **СТАНОВИЩЕ**

**от проф. д-р Тания Иванова Топузова-Христова, Биологически факултет на  
Софийски Университет „Св. Климент Охридски“**

**относно дисертационен труд за придобиване на научната и образователна  
степен „доктор“**

на Десислава Валериева Владимирова, докторант към секция „Структура и функция на хроматина“, Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“, БАН, в научно направление 4.3. Биологически науки

на тема „Роля на HMGB1 в епително-мезенхимния преход (EMT) и метастазирането в 2D и 3D модели на рак на млечната жлеза“,

с ръководител проф. д-р Ива Угринова, ръководител на секция „Структура и функция на хроматина“, Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“, Българска академия на науките

### **Данни за докторанта и докторантурата.**

Десислава Валериева Владимирова завършва ОКС Бакалавър по Биомедицина в Университета в Съри, Великобритания през 2017 година и Магистър по биомолекулярни науки в Двободен университет в Брюксел, Белгия през 2019 г. От 2020 г. Десислава Владимирова работи като биолог в ИМБ, БАН, а от 2023 е асистент в същия институт. От януари 2024 г. е зачислена за докторант в секция „Структура и функция на хроматина“, в научно направление 4.3. Биологически науки. По време на докторантурата са положени необходимия брой изпити и са придобити необходимите кредити според индивидуалния план на докторанта. Докторант Владимирова е отчислена предсрочно с право на защита, като са спазени всички срокове според *Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН*. Спазени са и минималните национални изисквания според ЗРАСРБ.

### **Данни за дисертацията.**

**Темата на дисертацията** „Роля на HMGB1 в епително-мезенхимния преход (EMT) и метастазирането в 2D и 3D модели на рак на млечната жлеза“ вярно отразява нейното съдържание. Дисертацията обхваща общо 156 страници основен текст, структуриран по общоприетия план за подобен научен труд. Освен списък на съкращенията, в началото на труда са приложени и списъци на фигурите и таблиците с връзка към съответните страници, което улеснява повторното им откриване при нужда от справка. С тях общият обем на труда става 169 страници.

**Основните части на дисертацията** спазват общоприетият за такъв труд план и включват: Увод – 2 стр., Литературен обзор – 51 страници, Цели и задачи – 1 страница, Материали и методи – 19 страници, Резултати – 50 страници, Дискусия – 8, Заключение – 1 страница Изводи и приноси – 1 страница, Ограничения на изследването – 2 страница и Бъдещи перспективи – 1. Към отделните глави има общо 57 фигури и 5 таблици.

В литературния обзор е направен преглед на съвременните познания за възникване и прогресия на рак на млечната жлеза, молекулните характеристики на различните типове и терапевтичните подходи. В отделни точки е обърнато внимание на епително-мезенхимния преход като една от причините за туморна прогресия и терапевтична резистентност при различните варианти на рак на гърдата. Логично вниманието е насочено към HMGB1 като възможен участник в процеси, свързани с епително-мезенхимния преход и туморогенезата. Посочена е възможността тази активност да се модулира от метформин, което определя и две свързани цели на дисертационния труд: Цел 1: Да се сравни ефектът на HMGB1 и HMGB1ΔC върху активирането на EMT, клетъчна миграция и инвазия в различни подтипове на рак на млечната жлеза и Цел 2: Да се оцени потенциалът на метформин като терапевтичен модулатор на HMGB1-зависимия EMT.

Формулираните цел и задачи логически следват от направения обзор, а използваните материали и методи са описани коректно и ясно, като са онагледени с необходимите таблици и фигури. Методите на изследване и експерименталния дизайн са добре описани и подбрани. Направена е оценка на жизнеността в 2Д и 3Д условия, инвазивния потенциал чрез оценка на миграция и нарастване на нараняване, имуноблот и ко-имунопреципитация за изясняване на механизма на действие на две форми на HMGB1 – пълноверижен и скъсена форма. Изследванията са допълнени и с третиране с метформин, който повлиява основните рецептори, чрез които вероятно действа извънклетъчния HMGB1.

Резултатите са добре илюстрирани и обяснени, като позволяват извеждането на 3 ясно формулирани извода по отношение на изследванията.

### **Научен апарат**

Цитирани са 238 източника, предимно от последните години, включително 35 публикации след 2024 година (над 14%). Всички източници са адекватно подбрани и имат пряко отношение към изследваната тема, което показва отличната осведоменост на докторантката. Повечето от цитиранията са направени при спазване на утвърдените стандарти за цитиране на научна литература, но не е спазен единен стандарт, а са използвани различни стилове и за 3 от източниците липсват библиографски данни, като издателство, година на публикуване или достъпване (при он лайн поддържани бази). Препоръчвам в бъдещи трудове да се използва един стандарт и стил за всички цитирани източници.

### **Автореферат**

Авторефератът съдържа 42 страници и напълно отразява съдържанието на дисертационния труд. Коректно са представени основните резултати, илюстрирани с общо 32 фигури, в които са включени графики и микрофотографии. Изводите са представени коректно и точно.

### **Публикации**

Основните резултати от дисертационния труд са публикувани в общо четири статии: две статии в списания с квантил Q1 и две в списания с квантил Q3. В три от статиите докторантът е първи автор, а в другата – втори автор, което отразява съществения принос в изработването им. Според изискванията на Закона за развитие на академичния състав, двете публикации в списания с квантил Q1 носят общо 50 точки, което надвишава необходимият минимум 30, а останалите две още 30 допълнителни точки. Освен тези публикации, Д. Владимирова е приложила списък от 3 участия в научни форуми. Тази публикационна активност характеризира докторантът като един изграден и активен млад учен с отлични перспективи за бъдещо развитие.

### **Научни и научно-приложни приноси**

Приноси с научен характер, които имат отношение към фундаменталните познания за действието на екзогенен HMGB1 е установената повишена активност по отношение на EMT на скъсената форма в сравнение с нативната му форма, но по RAGE-

независим път и че метформинът е ефективен инхибитор на HMGB1-индуциран ЕМТ, клетъчна подвижност и инвазия. Тези два приноса са представени като 4 (самите изследвания и установените закономерности за всеки от тях), но би било по-коректно да се обединят.

Като принос с методически и приложен характер на дисертационния труд може да се приеме разработване и оптимизиране на протокол за формиране на 3D сфероиди с добра преживяемост и лесен начин на отглеждане и манипулации. Сравнени са две системи на 3Д култивиране и са подбрани оптимални условия. Тъй като тези методи са оптимизирани, но не и създадени от докторанта, този принос има по-скоро приложно потвърдителна стойност.

### **Заклучение**

В заключение, представено е едно интересно и мащабно изследване за определяне на ролята на извънклетъчната форма на HMGB1 и неговия скъсен вариант върху процесите на епително-мезенхимен преход в епителни клетки от рак на гърдата, както и инхибиращото действие на метформин. Получените резултати са убедителни и поставят основа на бъдещи по-широки проучвания в тези процеси, което би могло да предложи нови посоки на противотуморна терапия.

Това прави този дисертационен труд актуален и с висока приложна стойност. Въз основа на представените материали, считам, че докторантът напълно отговаря на изискванията на ЗРАС за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ и давам своето положително становище да бъде присъдена научната и образователна степен „доктор“ в научно направление 4.3. Биологически науки на Десислава Валериева Владимирова.

20.01.2026

Гр. София

Изготвил становището:

/проф. д-р Таня Топузова-Христова/