

Вх. N 14/16.11.2018

СТАНОВИЩЕ

от акад. Иван Георгиев Иванов, дбн

относно дисертационния труд на Силвия Георгиева Календерова-Вълкова, представен за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, Професионално направление 4.3. „Биологически науки“, Научна специалност: „Биохимия“

Дисертационният труд на Силвия Георгиева Календерова-Вълкова на тема „Роля на Ca^{2+} /калмодулин зависимата протеин киназа II в пролиферацията и апоптозата на нормални и малигнени човешки епидермални кератиноцити“ е изработен в Катедра „Медицинска химия и биохимия“ под научното ръководство на акад. проф. д-р Ваньо И. Митев, дбн. Дисертацията обхваща 108 страници, 14 фигури, 3 таблици и 256 литературни източници. Тя е посветена на изучаването на Ca^{2+} /калмодулин зависимата протеин киназа II (CaMKII), която спада към групата на Ser/Тре протеин кинази и има ключово значение при провеждане на Ca^{2+} индуцираната сигнална трансдукция.

В качеството си на важен клетъчен регулатор CaMKII се съдържа във всички живи клетки, но в различните клетъчни типове доминират различни изоформи. Докторантката избира като обект за изследване на многостранното действие на CaMKII пролифериращи човешки кератиноцити, които наподобяват делението на кератиноцити от базалния слой на епидермиса *in vivo*. Моделът е интересен тъй като до момента CaMKII сигналната каскада при кератиноцити не е изследвана, а също и за това, че при него удобно може да се изучава връзката между киназната активност на CaMKII и фосфорилирането (активирането) на с-Мус, както и връзката с апоптозата индуцирана от TNF α и UV-радиация.

След обстоен и задълбочен литературен анализ, докторантката формулира целта на своята дисертация - да „изследва участието на Ca^{2+} /калмодулин зависимата протеин киназа в клетъчния цикъл на човешки епидермални кератиноцити“ и 7-те задачи свързани с поставената цел.

Изследванията на С. Календерова са проведени с прилагането на съвременна методология включваща клетъчно-биологични, молекулярно-биологични, биохимични, статистически и други методи. С цел да изучи ролята на CaM-киназите, както и на PI3-K и JAK2/STAT в пролиферацията на епидермални кератиноцити, тя изучава инхибиращия ефект на високо специфичния инхибитор KN-62 върху включването на радиоактивен ДНК предшественик (3H -тимидин) в дялящите се клетки, а впоследствие изследва и ефекта на инхибиране на същите ензими върху активността на MAPK. Специално внимание е отделено на ролята на δ -изоформата на CaMKII (δ CaMKII) в осъществяване контрола на автокринната кератиноцитна пролиферация прилагайки генно заглушаване със специфичен антисенс-олигонуклеотид. Изследвано е и влиянието на ензима върху индуцирането на апоптоза в A431 клетъчната линия под действие на UV светлина.

В резултат на проведените изследвания е показано, че CaM-киназите активират MAPK каскада водеща до свързването на с-Мус, Max и Mad с ДНК, както и че JAK/STAT трансдукционният път е независим от MAPK автокринния път на активиране пролиферацията на кератиноцитите. За MAPK-зависимата кератиноцитна пролиферация е необходима CaMKII, която участва във фосфорилирането на с-Мус при Тре58/Сер62. Същата киназа участва и в процеса на UV-стимулирана апоптоза чрез последователното активиране на каспаза-8 и каспаза-3. Така С. Календерова за първи път доказва ролята на CaM-киназната

каскада върху стимулираната на MAPK, както и директното участие на изоформата δ CaMKII в активиране пролиферацията на епидермални кератиноцити. Последната участва също в процеса на UV-стимулирана апоптоза.

Резултатите са богато илюстрирани и задълбочено дискутирани в раздел „Резултати и дискусия“ в светлината на известните досега литературни данни.

Във връзка с дисертацията са представени 4 статии, от които една е под печат. Две от статиите са в списания с ИФ. В три от публикациите докторантката е водещ автор. Една от статиите (в Arch of Dermatol Res) е цитирана 27 пъти. Резултатите свързани с дисертацията на С. Календерова са докладвани на I международен конгрес и I национална конференция.

Към докторантката имам един въпрос: Случайно ли е несъответствието между заглавието и целите на дисертацията? В заглавието се казва: „Роля на Ca^{2+} /калмодулин зависимата протеин киназа II в пролиферацията и апоптозата на нормални и малигнени човешки епидермални кератиноцити“, а в целите и задачите четем „.....в клетъчния цикъл на човешки епидермални кератиноцити“ (т.е. „малигнени“ липсва).

Заклучение: Докторската дисертация на Силвия Календерова е посветена на актуален медико-биологичен проблем – изясняване ролята на Ca^{2+} /калмодулин зависимата протеин киназа II в пролиферацията и апоптозата на човешки епидермални кератиноцити. Биологичните ефекти на CaMKII и в частност на нейната изоформа δ CaMKII са изследвани с адекватни съвременни молекулярно- и клетъчно биологични методи, а получените научни резултати са публикувани в реферирани научни списания, две от които с ИФ. Със своя дисертационен труд докторантката се представя като изграден специалист в областта на медицинската биохимия и молекулярна биология и удовлетворява напълно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на МУ-София за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“. Това ми дава основание **убедено да препоръчам** на уважаемото Научното жури да ѝ я присъди.

София, 02.11.2018 г.

Подпис:



/Акад. Иван Г. Иванов/