



До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р – 2300/ 03.07.2024 г.
на Зам.-Ректора по НИД на Медицински университет – Пловдив
бул. В. Априлов №15А
4002 Пловдив

На Ваш Протокол №1/ от 08.07 2024

(дата на I^{то} заседание)

Приложено представям: Рецензия

по конкурс за заемане на една академична длъжност “Професор“
по научна специалност „Медицинска Биология“, 4.3.Биологични науки
обявен за нуждите на МУ-Пловдив, кат. „Медицинска Биология“
в ДВ, бр. 35 от 19.04.2024 г.

Рецензент: проф. Спаска Ангелова Станилова, д.б.н.
Научна специалност/-и: Имунология; Молекулярна биология
Институция: Медицински Факултет, ТрУ

Адрес и контакти: ул. Евлоги Георгиев 70, гр. Стара Загора
Електронен ад
Телефони:

Заличено на основание
Чл.5 §1, б.“В” Регламент (ЕС)2016/679

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Спаска Ангелова Станилова, д.б.н.

Катедра Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика на МФ при ТРУ
Член на Научно Жури, утвърдено със заповед № Р-2300/03.07.2024 на Зам.-Ректора по НИД
на МУ-Пловдив

Относно: Конкурс за заемане академичната длъжност “Професор“ в област на висше образование 4. Природни науки и математика, професионално направление 4.3.Биологични науки и научна специалност „Медицинска Биология“, обявен за нуждите на МУ-Пловдив, кат. „Медицинска Биология“ в ДВ, бр. 35/ 19.04.2024 г.

За участие в конкурса са подадени документи само от един кандидат – доц. Мария Казакова, дб от Катедра „Медицинска Биология“ на МУ-Пловдив. След разглеждане на подадените документи кандидатът е допуснат до участие в конкурса.

I. Анализ на кариерния профил на кандидата.

Доц. Мария Христова Казакова завършва висшето си образование в Биологичния Факултет на Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“ със степен бакалавър по молекулярна биология и степен магистър по клетъчна биология съответно през 2005 и 2006г. През 2005 започва и работа като биолог-специалист в Катедрата „Биология на развитието“ на Пловдивски университет “Паисий Хилендарски”.

През 2007, след успешно издържан конкурс Мария Казакова е избрана за асистент по Медицинска Биология в Катедра „Медицинска биология“ на Медицински университет – Пловдив. Като специализант към същата Катедра взема специалност по Медицинска биология считано от 01.01.2013г. Същата година успешно защитава дисертация на тема „Имунобиологични проучвания върху YKL-40 при някои възпалителни ставни и туморни процеси“ на 24.10.2013 за което и е присъдена степен „Доктор по Имунология“ от Научното жури. От 2014 Мария Казакова е избрана за главен асистент към същата Катедра.

Гл. асистент Мария Казакова придобива степен магистър по мениджър на приложните изследвания от ПУ „П. Хилендарски“ през 2015г.

През 2016г. след успешно спечелен конкурс е избрана от ФС и назначена на академичната длъжност „Доцент“ по Медицинска биология в Катедра „Медицинска биология“ на Медицински университет – Пловдив, където работи и понастоящем.

Като асистент, гл.асистент и доцент тя провежда практически занятия по Паразитология, Молекулярна Биология, Клетъчна и Молекулярна Имунология на български и английски на студенти от първи курс Медицина, Дентална Медицина и Фармация, както и лекционни занятия, основно по Медицинска Паразитология в СИП „Биология на паразитите“.

През целия кариерен период доц. Мария Казакова е провела голям брой курсове и специализации у нас и в чужбина по Молекулярна и клетъчна биология, включващи обучение за флуцитометрия, клетъчно култивиране, RT2 – PCR, нови стратегии при разработване на ваксини, както и няколко специализирани курсове по Имунология, персонализирана медицина и др., подробно представени в автобиографията. Тази допълнителна квалификация спомага за нейното кариерно развитие като изследовател и преподавател. В резултат на цялостната и дейност доц. Мария Казакова се изгражда като утвърден изследовател и преподавател с дългогодишен стаж в научната област на Медицинската биология и нейните приложения в Медицинската практика. Кандидатката

владее английски, за което представя сертификат и преподава на английски в дисциплините, преподавани в Катедрата. Освен това тя владее и италиански, което и позволява ефективен двумесечен престой в лаборатория в Университета в Катания, както и провеждавето на две мобилности по Еразъм в University Campus Bio-Medico of Rome, Рим, Италия – 2018 г и 2022.

През 2023-2024 доц Мария Казакова завършва онлайн курс по обучение за Leadership: Creating Public Value от Harvard University

II. Общо описание на представените материали по конкурса.

Представените от кандидата комплект документи на електронен носител са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в РБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. Документите са подготвени съобразно СПИСЪК НА ДОКУМЕНТИ за заемане на академичната длъжност “Професор” в област Природни науки на МУ-Пловдив. Представени са доказателствени материали по всички показатели, дипломи и изискуемите декларации.

III. Оценка на научните трудове на кандидата за цялостното академично развитие.

Доц. Мария Казакова участва в конкурса за АД Професор с 22 научни статии, публикувани след заемането на длъжността доцент, като 16 от тях са публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в Scopus и/или Web of Science. Те се разпределят по квартали както следва: Q1-6; Q2-5; Q3- 3, Q4-1 и 1 в списание без Q. Също така 14 от тях са в списания с импакт фактор по Clarivate Analytics, а 2 от тях са в списания с SJR, но без импакт фактор. В този брой не са включени 5 публикации, използвани за заместване на монографичен труд. Останалите 6 научни статии са публикувани в нереперирани в Scopus и/или Web of Science български списания с научно рецензиране. Представена е и една глава от книга с научно рецензиране. За отбелязване е и факта, че за цялостната и научно-преподавателска кариера до момента тя представя списък с 58 публикации, като 30 от тях в списания с импакт фактор. Участва в 98 научни конгреса и конференции, от които 33 са международни. Доц Казакова обобщава своята научна дейност в две основни направления, определящи нейния специфичен научен профил. Едното от тях е свързано с определяне и характеристика

на нови **Биомаркери и молекулни сигнатури при възпаление и туморогенеза**, които биха дали клинично-значима информация за конкретното състояние на пациента, динамиката в развитието на болестта и резултатите от съпътстващата терапия. Един от тези биомаркери е екстрацелуларния матриксен гликопротеин - YKL-40, познат още като хитиназа-3 подобен протеин-1 (CHI3L1), участващ в апоптозата и ангиогенезата, което го определя като таргетен протеин за възпаление и туморогенеза. Другите два протеина са лизозомно-асоциираните мембранни гликопротеини LAMP-1 и LAMP-2, които са основна характеристика на лизозомната мембрана и активни участници в автофагията.

Дългогодишната работа на колектива с водещо участие на доц. Казакова върху YKL-40 включва публикации, в които за първи път са представени резултати за серумните нива на YKL-40 при здрави, асимтомни лица от българската популация, което позволява проследяването на промените в този протеин при автоимунни възпалителни заболявания. Колективът доказва, че сигнификантно високите стойности на YKL-40 в синовиалната течност на пациенти с ревматоиден и псориаитичен артрит са индикация за протичащ възпалителен процес, което определя ролята на YKL-40 в мониторинга на тези заболявания. При група пациенти с автоимунното заболяване системна склероза (СС) е установено повишените нива на YKL-40, корелиращи с понижени нива на миРНК-214 в плазма, чрез *in silico* и *in vitro* експерименти с кръвни проби. Проведеният ROC анализ показва, че серумните нива на YKL-40 и плазмените нива на миРНК-214 могат да се използват като биологични маркери за разграничаването на пациенти със системна склероза, както и тези с дифузна и локална кожна изява. **На базата на тези данни е предложен механизъм за регулацията на YKL-40 от миРНК-214 при пациенти със системна склероза (2).** Установена е и позитивна корелация между YKL-40 и проинфламаторните цитокини IL-1 β и TNF- α при ревматоиден артрит, както и със IL-6 при пациенти със системна склероза и травматични мозъчни увреждания (1;3).

Част от проучването включва епигенетичните механизми на регулация при синтеза на YKL-40, с цел изясняване на пост-транскрипционните механизми за контрол на генната му експресия при пациенти със СС. Чрез проведените молекулно-биологични анализи (RT-PCR чрез TagMan на 7 ми-РНК и три двРНК), последвани от биоинформатични такива, се доказва наличието на регулаторна ос двРНК/миРНК-30e/CHI3L1, включваща последователни

взаимодействия между дълги дврнкки, мврнкки и YKL-40 ирнк, която осъществява контрол върху синтеза на гликопротеина, хакактерен при СС (7).

По отношение на нови маркери за туморогенеза основен принос на доц. Казакова е свързан с оценката на YKL-40 в развитието на метастатичен колоректален карцином и клиничното му приложение, прсучване започнало от докторантурата и. Получена е нова информация за ролята на гликопротеина при метастатичен колоректален карцином и потенциалното му използване като диагностичен маркер при прогнозирането на отговора към терапията. Част от новите резултати са първите данни относно клиничната значимост на тъканната експресия на YKL-40 като прогностичен маркер при метастатичен колоректален карцином. Най-новите данни при това изследване показват, че при две клетъчни линии от колоректален карцином, едната е Сасо2 с тив тип (KRAS-WT/p53mut), а другата НСТ116 с мутация на KRAS (KRASmut/p53-WT) се характеризират с висока експресия на YKL-40, позитивно корелираща с увеличена пролиферация, мобилност и повишена епително-мезенхимна трансформация. Установено е и, че завишената експресия на YKL-40 в туморната тъкан усилва чувствителността към таргетно лечение при пациенти (De Robertis et al., 2022; 8).

Силна експресия на YKL-40 в туморния фронт при КРК може да послужи като прогностичен показател (Kazakova et al. 2024; 12). Другите два протеина, обект на дългогодишно проучване в катедрата, LAMP-1 и LAMP-2 са изследвани при високостепенните глиоми, където е установена повишена генна и протеинова експресия на LAMP-1, асоциирана с туморната прогресия при Глиобластома мултиформе.

Второто основно направление включва разработването на по-ефективни лекарства и мониторинг на провежданата терапия на клетъчно ниво, както е промени в клетъчния метаболизъм, свързани с митохондриалната функция.

За първи път е изследвано биологичното действие на нови флуоренилни спирохидантоини, органични съединения, които се използват в медицината като алдозоредуктазни инхибитори, имащи антиепилептично, антиаритмично и антиконвулсивно действие. Проведени са изолиране на монокристали и тестове за биологична активност на нови заместени флуоренилспирохидантоини, както и цитотоксичния им ефект върху туморната човешка клетъчна линия А2058 чрез WST-1 тест и антимикробна активност срещу бактерии и дрожди (4, 5)

Към това направление доц. Казакова включва и изследванията на биоенергични и метаболитни пътища в клетката чрез измерване на митохондриална функция в живи клетки при няколко групи пациенти. Митохондриалната активност е изследвана при пациенти с Паркинсон, лекувани с различни терапевтични схеми, едновременно с количествен експресионен и белтъчен анализ на UKL-40, LAMP-1 и LAMP-2. Съобщават се нови данни, разкриващи промени в митохондриалната активност и нивата на UKL-40 при пациенти с болест на Паркинсон. Установено е подобряване на митохондриална функция след лечение (7;12;16). Изследванията върху метаболитния статус и ключови параметри на митохондриалната функция при пациенти с ревматоиден артрит (РА) на лечение с две терапевтични схеми, съответно Метотрексат или JAK-инхибитори, позволява на авторите да установят, че повишените стойности на АТР в групата пациенти, лекувани с JAK-инхибитори, корелират с подобрене в клиничните и лабораторни тестове на пациентите, както и с ултрасонографските оценки DAS28 и GUS7 след терапия. Доказана е и митохондриална дисфункция в изолирани PBMCs от новодиагностицирани пациенти с ревматоиден артрит (11;14).

Всички тези научни изследвания са финансирани от проекти. Доц Казакова е ръководител на 2 международни научни и образователни проекта и 4 национални научни и образователни проекта. Тя е и участник в други 2 международни и 5 национални научни и образователни проекта, както и в 11 вътреуниверситетски научни проекта.

IV. Оценка на монографичния труд или равностойни публикации, представени за участие в конкурса за „ПРОФЕСОР” от кандидата.

Доц. Казакова не представя монография, а 5 статии публикувани в научни списания, реферирани и индексирани в Scopus и Web of science, като две от тях имат Q1, а останалите три - Q2, представени в списъка в т.4 на група В в таблицата за задължителните минимални наукометрични показатели и в пълен текст. Две от статиите са обзорни.

Тези статии са в едно точноопределено направление и представят нови резултати за клиничната значимост на експресията на гена CH13L1, кодиращ полипептидната секвенция на протеина UKL-40. Експресията на гена на ниво иРНК и белтък е изследвана във връзка с възпалението в централната нервна система и процесите на невродегенерация свързани със стареенето и заболявания като Алцхаймер и Паркинсон. Изследвана е експресията на

CH13L1 в пет мозъчни области: малък мозък, дорзолатерален префронтален кортекс, префронтален кортекс, хипокампус и зрителна кора при здрави контроли на различна възраст и пациенти с Алцхаймер.

Авторите установяват разлики в нивата на експресия на CH13L1 в зависимост от възрастта и пола. Женският пол показва по-висока експресия на CH13L1 от мъжкия в мозъчната тъкан, като разликите са най-очевидни при по-възрастните здрави субекти. Анализът на експресията на CH13L1 в различните областите на мозъка при пациентите с Алцхаймер също показват полови различия, като при пациентите от женски пол се наблюдава по-голяма експресия в малкия мозък отколкото при мъжете пациенти. Свързаните с пола разлики в експресията на CH13L1 не се наблюдават в хипокампуса на пациентите. Авторите правят извода, че експресията на CH13L1 в мозъците на когнитивно неувредени субекти и пациентите с Алцхаймер са тясно свързани с възрастта и пола, което е най-очевидно в малкия мозък. Този модел на YKL-40 експресията се обяснява с очевидното участие на глиални клетки в патологични процеси, придружаващи всяко невродегенеративно заболяване, докато намалените нива на неврон-специфичната енолаза (NSE) вероятно са свързани с ниска метаболитна активност и повишена смърт на неврони. YKL-40 се разглежда като по-надежден биомаркер при неврологични заболявания от NSE.

В обобщение на експерименталните резултати и биологичните пътища се прави оценка на клиничното значение и връзката между YKL-40 и NSE като биомаркери в мониторинга и прогнозата на неврологичните заболявания, включващи болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон, болестта на Хънтингтън и множествена склероза. Обсъдена е и ролята на автофагията в патологията на тези заболявания.

V. Отражение (цитиране) на публикациите на кандидата в националната и чуждестранна литература (публикационен имидж).

Доц. Казакова представя 119 цитати след 2017г , като всички са в научни издания, реферирани и индексирани в Scopus и Web of science. Към тях включва и 7 рецензии. Общият индекс на Хирш на кандидата е **h-index (от Scopus) = 11** към момента на рецензирането. Големият брой цитати за последните години е най-добрия показател за значимостта на научните изследвания на кандидата.

VI. Комплексна, качествена оценка на учебно-методическата и преподавателската дейност, вкл. научно ръководство на студенти, докторанти, специализанти.

Като асистент, гл. асистент и доцент към Кадрата по Медицинска биология доц. Казакова разработва и изнася на английски език част от лекционен курс по медицинска биология, участва в онагледяването и провеждане на практическите упражнения по биология и паразитология за студенти по медицина на англоезичното обучение. Член е на съвета по учебна и научно-изследователска дейност на МУ-Пловдив.

Доц. Казакова представя голям брой участия в ръководства за студенти на български и английски (20, от които 10 след доцент) по медицинска биология и паразитология, както и в един учебник по Паразитология на английски език за студенти по Медицина. Всички посочени учебни ръководства, включително учебника по паразитология на английски език се ползват и в настоящия момент в преподаването в МУ-Пловдив. Също така тя е съавтор на 3 учебни ръководства по биология за кандидат-студенти.

Доц. Казакова е ръководител на един успешно защитил докторант и един още в срок на докторантурата. Също така е научен консултант на един дипломант и е осъществявала научно ръководство на изявени студенти при подготовка и защита на научни обзори, както и на двама специализанти по медицинска биология. Участвала е като член на научни журита за защита на ОНС „Доктор“ и придобиване на академични длъжности.

Има дългогодишен стаж(13 год.) като екзаминатор на кандидат-студентски конкурсни работи по биология, като от 2г. е Председател на комисията по Биология за кандидат-студенти на български език и на комисията по Биология за англоезично обучение (1 год.).

VII. Обща оценка за съответствието на кандидата спрямо минималните национални изисквания по чл. 2б, ал. 2 и 3, съответно на изискванията по чл. 2б, ал. 5 от ЗРАСРБ и специфичните за МУ–Пловдив изисквания по направления и за звена с/без клинична дейност, определени в Правилник за академично развитие в Медицински университет – Пловдив.

Сравнителна оценка на кандидата е представена на Сравнителната таблица.

Сравнителна таблица за кандидата

Група	Показатели	Необходими точки за Професор	Точки на Кандида
			Мария Казакова
А	Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор"	50	50
В	Хабилитационен труд – монография или 10 публикации в Scopus и Wos	100	110 От 5 публикации
Г	Показатели 5 до 10 Брой статии	250 20 статии, от които 15 в списания реферирани в Scopus и/или Web of Science, в т.ч. 8 статии с IF	377 22 статии, от които 16 в списания реферирани в Scopus и/или Web of Science, в т.ч. 14 статии с IF
Д	Показател 11 Брой цитати (Scopus)	100	252
Е	Показатели 12-20	50	394
Ж	Учебна натовареност Академична длъжност	360	786
		200	700
Общо		1210	2 669

Заклучение

Представилият документи за конкурса кандидат – доц. Мария Казакова, не само покрива, но и превишава всички задължителните и специфични условия и наукометрични критерии за академичната длъжност „Професор” в МФ на МУ-Пловдив. Представените документи удостоверяват значителният опит и умения на кандидата като университетски преподавател и научен изследовател с голям опит в

проектната дейност, със значима научната продукция в областта на клетъчната и молекулярна биология, като статии и цитирания.

Предложение за заемане на длъжността.

В заключение препоръчвам на членовете на Научното жури и Факултетния съвет да гласуват положително за избирането на **доц. Мария Христова Казакова** на академична длъжност „Професор” по Медицинска биология в Катедрата по Медицинска биология на МФ на МУ-Пловдив.

Заличено на основание
Чл.5 §1, 6.°В Регламент (ЕС)2016/679

27.08.2024

проф. Спаска Ангелова Станилова, д.б.н.