



## **СТАНОВИЩЕ**

**От:** проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н. – ръководител на Катедрата по анатомия и клетъчна биология, Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт“ професионално направление 7.1 „Медицина“ (Анатомия, хистология и цитология)

**Автор:** Димо Стоянов Стоянов, Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна

**Тема:** Роля на транскрипционен фактор Zbtb20 в развитието на интерневрони в крайномозъчна кора на мишка

**Научен ръководител:** проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н.

## 1. Предмет на рецензиране

Със Заповед № Р-109-481 на Ректора на Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Роля на транскрипционен фактор Zbtb20 в развитието на интерневрони в крайномозъчна кора на мишка ” за придобиване на образователна и научната степен „Доктор” в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” (специалност „Анатомия, хистология и цитология“). Автор на дисертационния труд е Димо Стоянов Стоянов от Катедрата по анатомия и клетъчна биология, Факултет по Медицина на Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Представеният от автора комплект материали на хартиен носител **е в съответствие** с Чл.69 от Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна, включва следните документи:

1. Заявление по образец за откриване на процедура
2. Автобиография по европейски формат
3. Протокол от вътрешна защита в катедрата
4. Автореферат
5. Декларации за оригиналност и достоверност на приложените документи
6. Справка за спазване на минималните национални изисквания
7. Списък на публикациите
8. Дисертационен труд
9. Копия на публикациите по темата на дисертационния труд
10. Комплект документи на хартиен носител от т. 1 до т. 10-3 броя
11. Комплект документи от т. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 (евентуално посочване на други документи от т. 5 и 9 на електронен носител ) - 7 броя.

Представените документи **покриват изискванията** на Закона за Развитие на академичния състав в РБ и Правилника на Медицински Университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна за допускане до защита на ОНС „Доктор”.

### **Техническа данни по текста на дисертационния труд**

Трудът съдържа 119 страници, включително 3 таблици и 12 фигури в глава литературен обзор и 34 фигури в останалите глави, и 160 литературни източника (всички на английски).

Структуриран е в следните раздели:

1. Въведение - 2 стр.
2. Литературен обзор - 40 стр.
3. Цел и задачи – приложени към резултатите
4. Материали и методи - 8 стр.
5. Резултати - 38 стр.
6. Дискусия - 8 стр.
7. Заключение - 1 стр.
8. Изводи - 2 стр.
9. Приноси - 1 стр.
10. Използвани съкращения - 2 стр.
11. Благодарности - 1 стр.
12. Използвана литература – 13 стр. (160 източника)

### **2. Кратки биографични данни за дисертанта**

Димо Стоянов завършва средното си образование във Варна. През 2016 г. завършва Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна в специалност „Медицина”. От същата година е назначен като асистент на хонорар в катедрата по анатомия и клетъчна биология към същия университет, а от 2017 г. е асистент на трудов договор към същата катедра. През 2018 г. е

зачислен като редовен докторант към катедрата, а от през 2021 г. полага успешно изпит за присъждане на специалност „Анатомия, хистология и цитология“. Носител е на награди от национални научни прояви по морфология. Член на Български Лекарски Съюз и Българско Анатомично Дружество.

Д-р Стоянов има досега в кариерата си общо 12 научни статии, в шест от които е първи или втори автор. Пет от публикациите му са индексирани в Clarivate Web of Science. Публикациите му са цитирани общо 10 пъти. Основните му научни интереси са в областта на молекулярната невробиология.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Кората на крайния мозък на бозайниците е изградена основно от 2 вида неврони: възбудни неврони (около 80% от невроните) и инхибиторни неврони, които представляват около 20% от общия брой на невроните. Двете групи клетки се формират предимно по време на ембрионалното развитие в резултат на генетични каскади от фактори, главна роля сред които играят транскрипционните фактори.

Разстройства в образуването на която и да е от двете основни групи неврони може да доведе до развитие на заболявания като аутизъм или шизофрения, или до други невроразвитийни разстройства. Ето защо изучаването на механизмите на тяхното образуване има сериозен потенциал в разкриването на патогенезата на горепосочените разстройства, както и за откриване на нови биомаркери и подходи за лечението на тези разстройства.

Един от важните фактори за образуването на инхибиторните неврони в кората на крайния мозък е транскрипционен фактор, наречен Zbtb20. Именно на ролята на този ген при интерневроните е посветена дисертацията на Димо

Стоянов. За целта е направен анализ на кората на краен мозък на мишка, организъм, който принадлежи към групата на бозайниците както човека, и проявява редица прилики в механизмите на развитие с човека. **Поради това оценявам темата на дисертацията за изключително актуална.**

#### **4. Познаване на проблема**

Литературният обзор показва добрата информираност на дисертанта относно наличните литературни източници по темата за молекулярните механизми на невроразвитийните разстройства и засега известните данни за гена *Zbtb20* при тях. Дългият списък на източници (160 бр) в библиографията сам по себе си е показателен за справяне с една **информационна лавина по време на работата по дисертацията - нещо, което, по мое мнение, д-р Стоянов успешно е постигнал.**

#### **5. Методика на изследването**

Ясно са представени механизма за генериране на трансгенна мишка за транскрипционния фактор *Zbtb20*, методите за анализ на пробите, статистическата оценка на данните.

**Заключение: Материалите и методите са детайлно описани, по начин, който да позволи експериментите да бъдат повторени от независими изследователи.**

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Резултатите се простират върху ~38 стандартни страници, онагледени с 12 фигури и 3 таблици. Фигурите са с много добро качество и ясно визуализират тезите на дисертационния труд. Много от тях са много-панелни, т.е. общия брой фигури е по-голям.

Последователно са представени резултатите, свързани с нормалната експресия на протеина и иРНК на гена *Zbtb20* при мишка на различни етапи от развитието, дефицитите от специфични популации от интерневрони при хомозиготните мутанти на *Zbtb20* и данни за промени в пролиферацията и диференциацията на прогениторни клетки по време на ембрионалното развитие, които биха могли да обяснят наблюдавания при мутантите постнатален фенотип. Отбелязани са и промени в експресията на други транскрипционни фактори при липса на *Zbtb20*, чиято роля в образуването на кортикалните интерневрони е добре проучена, като *Lhx6* и *Sox6*. Това придава на проучването механистичен подход и затвърждава впечатлението за задълбочеността на извършените от дисертанта анализи. Доказана е и експресия на ZBTB20 протеин в герминативни зони на човешки фетален мозък, аналогични на тези при мишка, което демонстрира клинична релевантност на получените в дисертацията резултати при мишка.

Обсъждането отново демонстрира добрата литературна осведоменост и аналитично мислене на дисертанта. Собствените резултати са коментирани в светлината на задълбочен синтез на познатите данни в литературата.

**Заключение: представените резултати са с изключително високо качество и подкрепят тезите на дисертационния труд.**

## **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Настоящият дисертационен труд е първото изследване, което описва експресия на транскрипционния фактор ZBTB20 в герминативните зони, които формират кортикални интерневрони, при човек и мишка. Студията за първи път демонстрира вида, степента и молекулните характеристики на дефицитите в кортикални интерневрони, наблюдавани при липса на гена *Zbtb20* при бозайници.

**Заключение:** Смятам, че приносите са достатъчни за придобиване на ОНС „Доктор“.

## **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Всички предоставени публикации са с първо авторство на д-р Стоянов. Една от публикациите е в списание с импакт фактор, което е добър атестат за дисертанта.

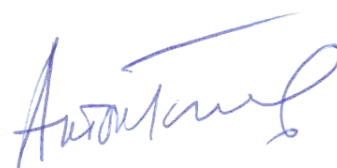
## **9. Лично участие на автора**

Познавайки отблизо подготовката на дисертационен труд и публикациите към него потвърждавам, че личното участие на дисертанта в проведеното изследване е **централно**, и че формулираните приноси и получени резултати, са **лична заслуга** на Димо Стоянов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Димо Стоянов Стоянов е посветен на един извънредно актуален проблем. Дисертантът е представил редица оригинални резултати, изготвени в резултат на прилагането на разнообразни методи, които авторът умело използва за решаване на поставените задачи. Дисертацията е с подчертано интердисциплинарен характер и включва оригинални научни данни от поне няколко области на биомедицината, между които генетика, молекулярна биология, невронауки. Считаю, че дисертационният труд напълно отговаря на ЗРАС на РБ и Правилника за РАС на Медицински Университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна за придобиване на ОНС „Доктор“. Ето защо аз ще гласувам положително и си позволявам да препоръчам същото на останалите членове на уважаемото Научно Жури, определено със Заповед № Р-109-481 на Ректора на Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Изготвил становище:



Проф. д-р Антон Б. Тончев, д.м.н.  
Катедра Анатолия и клетъчна биология  
Медицински Университет – Варна

Варна, 12.01.2023г.