

## СТАНОВИЩЕ

От доц., д-р Румяна Цонева

**Относно** дисертационен труд на тема: „Влияние на електрични импулси и антитуморни агенти върху адхезивното поведение на ракови и соматични клетки” по конкурс за получаване на образователна и научна степен „Доктор” в научна специалност 4.3.- Биологични науки на редовен докторант Виктория Пехливанова към секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства” на ИБФБМИ-БАН.

Ракът на гърдата е сред първите по смъртност онкологични заболявания у нас и по света независимо от извънредния напредък в диагностицирането и лечението му. Това главно се дължи на високия му метастатичен потенциал и резистентност към стандартно прилаганите химиотерапевтици, водещи и до сериозни странични ефекти. Това налага търсенето на нови средства и терапевтични схеми за по-ефективно третиране и лечение. Надежди се възлагат на една сравнително нова група антитуморни агенти алкилфосфохолини (АФХ), които показват цитотоксична активност срещу различни туморни клетъчни линии. За разлика от конвенционалните химиотерапевтици, които действат директно на ниво ДНК, АФХ действат на ниво клетъчна мембрана. Едно от основните преимущества на АФХ е тяхната висока избирателна способност на действие: повлияват се специфично само раковите клетки, докато немодифицираните клетки остават незасегнати от действието им. Клетъчната адхезия играе основна роля при всички етапи на туморното развитие - от първоначалното туморно формиране, нарастване и разпространение на тумора (метастазиране). Раковите клетки се отличават с намалена адхезия и слаба цитоскелетна организация, на които се дължат и техните инвазивни свойства. Чрез манипулирането (чрез външни стимули като прилагане на електрично поле и лекарство) на адхезията на туморните клетки може да се постигне регулиране на растежа и инвазивните свойства на раковите клетки. Прилагането на високоволтови електрични импулси в комбинация с химиотерапевтик (т. нар. електро(химио)терапия) се използва успешно в онкологията. До този момент липсват данни описващи влиянието на еруфозина (АФХ) и високоволтово електрично поле върху клетъчната адхезия на ракови клетки. Това изследване е насочено както към разкриване на фундаменталните процеси на туморната

клетъчна адхезия, миграция и апоптоза под действието на електрично поле и еруфозин, така и към установяване на нови анти туморни схеми за лечение на рак на гърдата.

В дисертацията е установен и използван *in vitro* туморен модел на рак на гърдата състоящ се от инвазивната туморна линия MDA-MB-231, слабо инвазивната клетъчна линия MCF-7 и нетуморогенната клетъчна линия MCF-10A. За изясняване ролята на стромалните клетки в тумора за неговия растеж, са използвани миши фибробласти (3T3 клетки). Направени са следните по-важни изводи:

- Влиянието на електропорацията върху актиновия цитоскелет е клетъчно специфично. При фибробласти актиновият цитоскелет е временно разрушен, докато в раковите клетки, третирани с ниски и средни интензитети, актиновият цитоскелет образува добре оформени стрес фибри, ламелоподи и филоподи.
- Типът клетъчна адхезия индуциран от електропорацията, е също клетъчно специфичен. При MDA-MB-231 доминира клетка-субстрат адхезията, при MCF-7 по-често се открива клетка-клетка адхезията.
- Най-чувствителна към действието на еруфозина е MDA-MB-231, като 15 $\mu$ M еруфозин причинява клетъчна смърт и провокира адхерентен клетъчен фенотип. Нетуморогенната клетъчна линия MCF-10A не се повлиява.
- Прилагането на електрично поле засилва ефекта на еруфозина при MDA-MB-231 клетките.
- Изясняването на цитотоксичния ефект на еруфозина (самостоятелно и в комбинация с електрично поле) и действието му върху актиновия цитоскелет на туморни клетки може да бъде от полза за оптимизиране на терапевтичните схеми при лечение на ранни фази на рак на гърдата.

В дисертацията са използвани разнообразни биохимични, имунобиологични и молекулярно-биологични методи.

Виктория Пехливанова има публикувани 4 научни статии свързани с темата на дисертацията, от които 3 са в списания а ИФ. Представила е резултатите си на 2 международни и 4 национални конференции и семинари.

**Заключение:** Докторантката Виктория Пехливанова напълно покрива изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и тези от правилника на ИФБМИ за придобиване на научната и образователна степен „доктор” и предлагам на уважаемото научно жури да ѝ присъди тази степен.

26.03.2013г.

София

/доц. Румяна Цонева/