

СТАНОВИЩЕ

по дисертация на тема
„ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЛИГАНД-ЗАВИСИМАТА ДИСРЕГУЛАЦИЯ НА PPAR γ :
ОПИСВАНЕ НА ПЪТИЩА, ВОДЕЩИ ДО НЕЖЕЛАН ИЗХОД И МОЛЕКУЛНО
МОДЕЛИРАНЕ“

на Мерилин Мазен Ал Шариф
за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
Научна област „Природни науки, математика и информатика“
Професионално направление „Биологически науки“
Научна специалност „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в
областта на зависимости структура-активност на биологично активни вещества“

от доц. д-р Иванка Цаковска,
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

Представеният за защита дисертационен труд е сериозно научно изследване, насочено към предсказване на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб с методите на модерната изчислителна токсикология. Актуалността му е безспорна, като се има предвид социалната значимост на заболяването в развитите страни, включително и у нас (около 20-30% от населението).

Темата на дисертационното изследване беше вдъхновена от работата на екипа от секция „QSAR и молекулно моделиране“, ИБФБМИ в рамките на проекта по Седма рамкова програма на Европейската комисия – COSMOS, по разработване на *in silico* модели за оценка на потенциална хронична токсичност на вещества, влизащи в състава на козметични продукти. Включването на Мерилин Ал Шариф допринесе значимо за изпълнение на научните задачи по разработване на пътища, водещи до нежелан изход и високопредсказващи молекулни модели.

В дисертационното изследване са описани два токсикологични пътя на хепатотоксично действие с молекулно инициращо събитие дисрегулация на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор- γ (PPAR γ): (1) активиране на рецептора от пълни агонисти в хепатоцити, и (2) инхибиране на рецептора от антагонисти в адипоцити. Молекулното инициращо събитие в хепатоцитите е моделирано с *in silico* подходи, а именно фармакофорно моделиране, виртуален скрининг с докинг в активното място на рецептора и CoMSIA подход, базиран на 3D индекси на молекулно подобие на PPAR γ пълни агонисти. Получените *in silico* модели позволяват скрининг на съединения с потенциално хепатотоксично действие, осъществявано посредством дисрегулация на PPAR γ .

За успешното изпълнение на изследователските задачи по дисертацията докторантът усвои в рамките на трите години обучение основните подходи на молекулното моделиране на високо ниво. В същото време, със завидна самостоятелност и на високо научно ниво овладя подходите за разработване на пътища, водещи до нежелан изход и извърши огромна по своите размери и качество работа по обзорец преглед, анализ и разработване на двата пътя, представени в дисертацията.

Резултатите от дисертационната работа са публикувани в три статии в научни списания с импакт фактор и един доклад от конференция в пълен текст. Отделно са публикувани 5 резюмета от конференции, четири от които в списанията Toxicology Letters и ALTEX с импакт фактор съответно 3.26 и 5.57. Цитиранията на публикациите от дисертационния труд са вече седем. Резултатите са добре популяризирани – участия в множество национални и международни научни форуми, които не само дадоха отзвук на настоящата работа, но и спомогнаха допълнително за изграждането на Мерилин Ал Шариф като опитен изследовател. Ще открия участието ѝ в Деветия световен конгрес по алтернативни методи на тестването с животни, където тя имаше устен доклад, наред с водещи учени в полето. Участието в научни проекти включва не само проекта COSMOS, но и такъв по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, а именно „Изграждане на интердисциплинарни екипи от млади изследователи в областта на фундаменталните и приложни научни изследвания от значение за медицинската практика“, където Мерилин Ал Шариф се включи активно в проведените обучения, без съмнение полезни за професионалното ѝ развитие.

В заключение считам, че е разработен дисертационен труд на високо научно ниво. Постигнатите резултати показват, че кандидатът има много добра методологична подготовка и солидна база за научно развитие. Представените за защита материали покриват всички законови изисквания за получаване на научни степени на Института по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН.

На базата на гореизложеното, давам своята положителна оценка и убедено подкрепям присъждането на образователната и научна степен «Доктор» на Мерилин Мазен Ал Шариф.

София, 25.04. 2016 г.

доц. д-р Иванка Цаковска