

СТАНОВИЩЕ

от

доц. Весела Бисерова Вичева, дф
Медицински Университет - София, катедра по фармакология, фармакотерапия и
токсикология, Фармацевтичен Факултет

Относно

Дисертационния труд на тема **„Изследване на лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR γ : описание на пътища, водещи до нежелан изход и молекулно моделиране“** на **Мерилин Мазен Ал Шариф**, редовен докторант към ИБФБМИ при Българска академия на науките, за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР" в област на Висше образование 4: „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление: 4.3. „Биологически науки“, по научна специалност: „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества“. **Научни ръководители:** доц. д-р Иванка Цаковска и чл. кор. проф. Илза Пъжева, дбн.

Представеният ми за становище дисертационен труд е свързан с изясняване ролята на нуклеарния пероксизом-пролифериращ рецептор гама (PPAR γ) в механизмите на неалкохолна стеатозна болест на черния дроб (НАСБЧД) като едновременно с това са разработени два тъканно-специфични пътя (в черния дроб и мастната тъкан), свързващи лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR γ с НАСБЧД. Темата на дисертационния труд е **изключително актуална**, като се има предвид увеличаващата се в световен мащаб заболяемост от неалкохол-индуцирана стеатоза, която е първа стъпка в развитието на сериозни увреждания на черния дроб в т.ч. чернодробен карцином. На базата на разработените АОР и предсказващи модели, дисертационният труд предлага механистично правдоподобен *in silico* подход за скрининг на потенциални простеатогенни химични съединения, действащи чрез пълно активиране на PPAR γ , който може да намери приложение в оценка на безопасността на химични вещества. Влезният в сила през 2013 г. Регламент 1223/2009/ЕС за забрана използването на експериментални животни (*in vivo* проучвания) при оценка на токсичността на химични вещества, влизащи в състава на козметични продукти, **придава на актуалността на проблема още по-голяма значимост.**

Дисертационният труд е добре структуриран, номерирането на главите и разделите е правилно, което улеснява възприемането на темата. Дисертационният труд е с обем от 208 страници; съдържа увод, цели и задачи, три глави, обобщение, приноси, списък с използвана литература (291 литературни източника и 15 интернет адреса).

Литературният обзор е задълбочен, с много добра познавателна стойност и показва високата информираност на докторантката по отношение на съвременното състояние на проблема. За това свидетелства и цитираната литература: 236 (83%) от литературните източници са от последните 10 години, а 166 (70%) са от последните пет години. Литературният обзор е разделен на две части. В първата част са разгледани основните етапи в токсикологичната оценка на здравния риск и съвременните тенденции в експерименталната токсикология, свързани с използването на алтернативни подходи за изследване на токсичност, с цел заместване на експерименталните животни; намаляване броя на опитните животни и подобряване на методологията. Във втората част са разгледани *in silico* подходите, които най-често се прилагат в предсказващата

(изчислителната) токсикология. Разгледана е и биологичната роля на PPAR γ в черния дроб и мастната тъкан. Докторантката показва висока осведоменост по проблема и проявява критичност към някои проучвания. Много добро впечатление прави включването в текста на фигури и графики, което онагледява и улеснява възприемането на информацията.

Целта на дисертацията е точно и конкретно формулирана. **Задачите** са ясно поставени и отговарят на поставената цел. В раздела „**Материал и методи**“ е описана методологията на OECD за разработване и оценката на AOP. Описани са използваните кристалографски комплекси на PPAR γ и неговите пълни агонисти за последващо фармакофорно моделиране и молекулен докинг. Изведени са триизмерни количествени зависимости структура-активност (3D QSAR) чрез сравнителен анализ на индекси на молекулно подобие (CoMSIA) за охарактеризиране на връзката между структурата на пълни агонисти на PPAR γ и проявяваната от тях трансактивационна активност.

Получените **резултати** са добре описани и дискутирани. Скринирани и класифицирани са повече от 300 статии, като информацията в тях е критично анализирана. Подбрани са 72 статии, на базата на които са разработени два пътя, инициирани от лиганд-зависима дисрегулация на PPAR γ : (i) инхибиране на PPAR γ (с антагонист) в адипоцити и (ii) активиране на PPAR γ (с пълнен агонист) в хепатоцити. Оценени са и ключови събития в предложения път на лиганд-зависима дисрегулация на PPAR γ в черния дроб. Анализът на ключовите взаимодействия между PPAR γ и неговите лиганди е проведен върху целенасочено подбрани от докторантката кристалографски комплекси. Това ѝ позволява да определи молекулните детерминанти на изследваното молекул-иницииращо събитие (MIE) и да разработи фармакофорен модел на пълни агонисти на PPAR γ . Използвайки разработения фармакофор-базиран докинг и събраните данни за пълни агонисти е изведен 3D QSAR модел.

Важен принос на работата е, че събраната информация за структурата и биологичните активности на агонисти на PPAR γ са организирани и интегрирани **във виртуална библиотека с публичен достъп** (<http://biomed.bas.bg/qsarimm/>).

Резултатите от дисертационния труд са представени в три публикации, в две от които докторантката е първи автор. И трите публикации са в списания с импакт фактор (общ IF = 8.992). Въпреки скорошното излизане на публикациите, публикация 2 вече е цитирана три пъти, а публикация 3 - два пъти. Три от цитиранията са в специализирани списания с импакт фактор. **Общият IF на цитиранията е 10.965. Това е доказателство за високата научна стойност и актуалност на изследванията** на Мерилин Ал Шариф.

Изключително впечатление прави многообразната научна активност на докторантката, която е участвала с общо 27 постера и доклади в над 15 национални и международни конференции. Една значителна част от резюметата са публикувани в списание *Toxicology Letters* (IF= 3.262), като едно от резюметата е цитирано в *SAR QSAR Environm Res*. Мерилин Ал Шариф получава награда за най-добър постер на 16-ия Конгрес на Европейската асоциация по ендокринология (10-13 Септември 2014, София) и награда за най-добър доклад на 2-ра Международна Конференция на тема „Използване на природните продукти“ (14 – 17 Октомври 2015, Пловдив).

На базата на всичко казано до тук, бих оценила кандидатката като изграден изследовател в областта със способност да провежда самостоятелно научни изследвания.

В заключение може да се каже, че дисертационният труд представлява сериозно научно изследване и е написан ясно, логично и компетентно. Наукометричните параметри многократно надхвърлят изискванията за придобиване на научна и образователна степен "ДОКТОР". **Това ми дава основание убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен «Доктор» на Мерилин Мазен Ал Шариф.**

София
23. 04. 2016

Изготвил становището:

доц. Весела Вичева, дф