

СТАНОВИЩЕ

от проф. дн Илза Константинова Пъжева,
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

по материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ в: Област на висше образование: *Природни науки, математика и информатика*; Професионално направление: 4.3. *Биологически науки*; Научна специалност: *„Приложение на принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico изследване на биоактивни съединения)“*

В конкурса за „професор“, обявен в Държавен вестник, бр. 18, стр. 32 от 28.2.2020 г. и на Интернет-страницата на ИБФБМИ – БАН (<http://biomed.bas.bg/bg/procedures/concourse-professor-qsar/>) за нуждите на секция „QSAR и молекулно моделиране“ в Института по биофизика и биомедицинско инженерство (ИБФБМИ) – БАН, като единствен кандидат участва **доц. д-р Иванка Милошева Цаковска** от същия институт.

1. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И КАНДИДАТА

Представените от доц. д-р И. Цаковска материали по конкурса са в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИБФБМИ-БАН и отговарят на изискванията на института за заемане на академичната длъжност „професор“.

Кандидатката е представила 24 научни труда по проблематиката на конкурса, излезли в периода 2011-2020 г., които са извън дисертацията ѝ за „доктор“ и конкурса ѝ за „доцент“ и които се приемат за рецензиране. От тях 17 са в списания с импакт-фактор (IF), 3 са в списания със SJR, 3 са глави от книги на реномирани научни издателства (Springer, Royal Society of Chemistry и Humana), една е доклад в сборник от конференция. Статиите са разпределени по категории както следва: 14 в списания с категория Q1, 2 с Q2 и 1 с Q4 (при посочени едновременно данни по Web of Science и Scopus е взет предвид по-високият квартал). По показател В са посочени 9 статии (всички с Q1), а по показател Г – 15 статии, от които 5 с Q1, 2 с Q2, 1 с Q4; към този раздел са отнесени и главите от книги и отпечатаният доклад от конференция. В справката за изпълнение на минималните изисквания е представена и информация за: 461 цитирания на трудове на кандидатката съгласно Scopus; ръководство на 3 научни проекта (2 национални и един на българския екип в проект по 7РП на Европейската комисия; в момента доц. Цаковска ръководи и още един национален проект) както и участие в 8 други проекта с международно и национално финансиране. Сред данните за привлечени средства по проектите, ръководени от кандидатката, заслужава да се отбележи проектът по 7РП с впечатляващото финансиране от приблизително 940 000 лв.. Като съръководител доц. Цаковска има успешно защитил докторант, а друг е отчислен с право на защита. С тези данни по показатели В, Г, Д и Е кандидатката многократно надхвърля необходимия брой точки, определени от ИБФБМИ-БАН, както и минималния брой от 15 публикации в списания с IF, съгласно специфичните изисквания на института за заемане на академичната длъжност „професор“.

Биографията на кандидатката показва възходящ път на научно развитие в областта на професионалното направление на конкурса, базиран на богат академичен опит, както в национален, така и в международен план. Водещите ѝ изследователски резултати по конкурса са получени в ИБФБМИ-БАН, което свидетелства за обвързаност на изследванията

на доц. Цаковска с научната тематика на института и предполага бъдещи ползи за колектива на института и на секция „QSAR и молекулно моделиране“ от нейното академично израстване.

2. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДЕЙНОСТТА НА КАНДИДАТКАТА

Приноси. Съгласна съм с представената от доц. д-р Цаковска разширена хабилизационна справка за научните ѝ приноси. Всички те се отнасят до *in silico* изследвания на биологично активни молекули в съответствие със специалността на конкурса и тематиката на секция „QSAR и молекулно моделиране“, за нуждите на която е обявен конкурсът. Кандидатката обобщава приносите си в две основни групи (показатели В4 и Г7 с Г8, съответно), следвайки общоприетите изисквания за заемане на академичната длъжност „професор“. По-долу обобщавам тези приноси, базирани на конкурсните публикации:

1. Описване на токсикологични пътища, моделиране на молекулни инициращи събития в тях и оценка на токсични ефекти на биологично активни съединения.

Тези приноси на доц. Цаковска са тясно свързани с опита ѝ, получен от работата ѝ в международни изследователски институции и по международния проект COSMOS (<http://cosmostox.eu/>), реализиран в рамките на ръководения от нея български екип. Приносите се базират на резултати от 13 нейни публикации. Основен обект на изследване е нуклеарният пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ) и негови лиганди за оценка на техни потенциални токсични ефекти (публикации 4, 6, 7, 8, 15, 16 от представения списък). Вниманието е насочено основно към пълните агонисти на PPAR γ като потенциални молекулно-иницииращи агенти в хепатоцити за развитие на неалкохолна стеатозна болест на черния дроб. Допълнително са изследвани парциални агонисти и антагонисти на PPAR γ за изясняване на фармакофорите им, взаимодействия с рецептора и потенциалните им ефекти. Към тази група приносите отнасям и QSAR модела за предсказване на мембранен пермеабилитет с методологията PAMPA (parallel artificial membrane permeability assay, публикации 13 и 21), който е имплементиран в платформата за обработка и анализ на данни със свободен достъп на проекта COSMOS и е включен в базата данни на Референтната лаборатория на Европейския съюз за алтернативи на тестовете с животни (<https://ecvam-dbal.m.jrc.ec.europa.eu/>). Към същата група отнасям и изследванията по ксенобиотик-индуцираната дисрегулация на естрогеновия рецептор ER α чрез детайлния анализ на зависимостите структура-активност, фармакофорно моделиране и виртуален скрининг на съединения по отношение на този ядрен рецептор (публикации 5 и 9).

Определям приносите в тази група като такива, които **най-ярко очертават личния академичен профил на кандидатката**. Заедно с редица други нейни изяви през последните години като лектор, експерт и рецензент, те ми дават основание да определя доц. Цаковска **като водещ специалист в областта на изчислителната токсикология** не само в институционален и национален, но и в международен мащаб. По тези приноси са публикации, които докладват оригинални научни изследвания (публикации 4, 5, 6, 7, 8, 13, 15, 16, 21), а също и обзорни статии и глави от книги по същата тематика (номера 9, 14, 17, 24). В преобладаващата си част те са публикувани в списания и книги с токсикологична насоченост като *Toxicology*, *Computational Toxicology*, *Food and Chemical Toxicology*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, *Big Data in Predictive Toxicology*. Резултатите и знанията, натрупани в тази област, служат като основа и за изследвания по друга група от приноси (публикация 10) чрез разработената база със структурни и биологични данни за

агонисти на PPAR γ , която, по наши сведения, е най-голямата в момента публично достъпна проверена база данни от лиганди на този рецептор (<http://biomed.bas.bg/qsarimm/>).

2. *In silico* моделиране на малки молекули, в т.ч. лекарства, лекарствено-подобни съединения и природни вещества, по отношение на: предсказване на ADME/Tox свойства; извеждане на зависимости „структура-активност“; анализ на лиганд-рецепторни взаимодействия; намиране на нови потенциални таргетни протеини.

Обект на изследване в представените по тази група от приноси публикации са различни класове биологично активни молекули и техни таргетни протеини с прилагането на разнообразни *in silico* лиганд-базирани и структура-базирани методи на лекарствен дизайн. Заслужава да се отбележи, че в оригиналните изследвания по тази тематика, **моделните резултати намират своето експериментално потвърждение.**

Една част от резултатите се явяват продължение на изследвания, започнали в рамките на дисертационния труд на кандидатката, свързани с транспортния протеин на множествената лекарствена резистентност, P-гликопротеин (P-gp), но на ново ниво, дължащо се на наличието на нови експериментални данни за строежа и функцията на P-gp (публикации 1, 2 и 3). В статията с оригинално изследване по проблема (публикация 3) е използвана структура на човешки P-gp, което я определя като първото такова изследване след депозирането на структурата в базата данни Protein Data Bank. Експертизата, натрупана през годините, определя и поканата към доц. Цаковска да участва като съавтор в две обзорни статии по тази тематика, публикувани в авторитетното списание *Drug Resistance Update*.

Друга част от тази група приноси се базира на резултати от моделиране и изследване на взаимодействия и биологични ефекти на природни съединения: *in silico* предсказване на ADME/Tox отнасяния на флавонолигнани от силимарин (публикация 18), моделиране и експериментално изследване на мембранен пермеабилитет на основни компоненти на силимарина (публикация 13) и предсказване на техни нови биологични мишени (публикация 12); обзор на QSAR модели и 3D QSAR моделиране на природни, полусинтетични и синтетични полифеноли за оценка на техния антиоксидантен ефект (публикации 19 и 20).

3. Използване на математически методи за оценка на резултати от прилагане на структура-базирани методи за лекарствен дизайн.

По тази група от приноси доц. Цаковска е представила две публикации (10 и 11), свързани с най-скорошни разработки в секцията по приложение на нов метод за анализ на данни и вземане на решение при структура-базиран виртуален скрининг на биологично активни молекули. С експертизата си по моделиране на лиганди на PPAR γ и въз основа на изследвания на други групи съединения, доц. Цаковска показва с нов метод на математически анализ, базиран на индексирани матрици и интуиционистки размити множества, че докинг-оценките могат да имат различно ниво на съгласуваност в зависимост от обекта на изследване.

Определям приносите на кандидатката основно като научни постижения в областта на изчислителната токсикология и компютърно-подпомогнатия лекарствен дизайн. Разработени са редица *in silico* модели, изяснени са взаимодействия с таргетни биомакромолекули и са разкрити и изяснени механизми на действие на разнообразни биологично активни молекули. Представените научни приноси дават поле за потенциални практически приложения на получените резултати. Те са солидна база и с потенциал за използване в последващи изследвания, за които доц. Цаковска има ясна визия.

Наукометрични показатели. Преобладаващата част от трудовете си по конкурса доц. д-р Цаковска публикува в реномирани научни списания, реферирани и индексирани в световно признатите бази данни за научна информация Web of Science и Scopus. На практика, **83% от научните ѝ трудове са публикувани в списания с IF или SJR**, сред тях: *Drug Resistance Update* (IF=11.00 за 2019), *Antioxidants* (IF=5,014 за 2019), *International Journal of Molecular Sciences* (IF=4,556 за 2019), *Phytomedicine* (IF=4,268 за 2019), *Toxicology* (IF=3,265 за 2017) и др. Прави впечатление **високият импакт-фактор на публикациите ѝ, особено през последните години**. От научните трудове 82% попадат в категорията Q1, което е показател за високо качество на представените научни резултати. В потвърждение на това са и данните по цитиранията ѝ като, съгласно справката (с дата 17.06.2020), те са 461, от тях около 1/4 са по трудовете, с които тя участва в настоящия конкурс. Справка в Web of Science показва още по-висок общ брой цитирания (над 500, без автоцитирания), а по лични данни на кандидата те надхвърлят 600 (с индекс на Хирш 12). Тези резултати илюстрират стремежа на кандидатката **да поддържа постоянно високо ниво на качество на публикационната си активност**. Те свидетелстват също така за **разпознаваемост и признание на нейните резултати** от международната научна общност.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от доц. д-р Иванка Цаковска в настоящия конкурс, отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилника на ИБФБМИ-БАН.

Доц. д-р Цаковска е представила в конкурса достатъчен брой научни трудове, публикувани след тези, използвани при защитата на ОНС „доктор“ и конкурса за “доцент“ като по основните показатели тя събира точки, надхвърлящи значително минимално изискуемите съгласно критериите на ИБФБМИ. По такъв начин постигнатите от нея резултати в научно-изследователската дейност напълно покриват изискванията за заемане на академичната длъжност „професор“ на Правилника на ИБФБМИ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Доц. д-р Цаковска има оригинални научни приноси като голяма част от тях са публикувани в реномирани научни списания с висок импакт фактор, с което са получили разпознаваемост от академичната общност у нас и в чужбина. В редица от публикациите тя има водеща позиция и очертан личен принос към представените резултати, което я определя като учен с изявен собствен академичен профил.

Гореизложеното ми дава основание **да дам положителна оценка** на кандидатката и да препоръчам на Научното жури да изготви предложение до Научния съвет на ИБФБМИ-БАН **за избор на доц. д-р Иванка Милошева Цаковска на академичната длъжност „професор“** по професионално направление 4.3. *Биологически науки* (научна специалност *“Приложение на принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico) изследване на биоактивни съединения”*).

1.09. 2020 г.

.....
Проф. дн Илза Пъжева