

СТАНОВИЩЕ

от проф. Спиро Михайлов Константинов, дм дфн

Относно конкурс за академична длъжност „ПРОФЕСОР“ към ИБФБМИ-БАН с единствен кандидат доц. Иванка Милошева Цаковска

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)» за нуждите на секция «QSAR и молекулно моделиране», ИБФБМИ-БАН, обявен в Държавен вестник, брой 18, стр. 32 от 28 февруари 2020 г.

Заповед за назначаване на научно жури: 198/16.04.2020

Кратки биографични данни

Средното си образование Иванка Цаковска завършва в НПМГ „Акад. Л. Чакалов“ с профил „Химия“ през 1990г. През 1995г. завършва висшето си образование като магистър-инженер в ХТМУ-София. От 2004г. има ОНС „доктор по Фармакология“, а от 2008г. е ст.н.с. II степен (доцент) в Централната лаборатория по биомедицинско инженерство „Проф. Иван Даскалов“ при БАН. По време на редовната си докторантура (2002-2003г.) печели грант за стипендия от престижната немска фондация „Alexander von Humboldt“ (Stability Pact). В периода от 2005 до 2007 година работи като „contract agent“ и „post-doc“ в Съвместния изследователски център на Европейската комисия в Испра, Италия. Кандидатката е лектор по „QSAR и молекулно моделиране“ в магистърска програма на факултета по Химия и Фармация на СУ „Св. Климент Охридски“. Владее английски и руски език и ползва на основно ниво италиански език. Печели награда „Еврика“ през 2004г. и национална награда за най-добър младежки договор „Млади учени“ през 2002г. Иванка Цаковска членува в Съюза на Учените в България и в The Chemoinformatics and QSAR Society.

По конкурса за „ПРОФЕСОР“ са включени общо 24 публикации, от тях 17 са в списания с импакт фактор (общ импакт фактор 65.65), като 14 попадат в списания в категория Q1; 3 публикации са в списания със SJR; 1 публикация е в сборник – доклади от конференция (без импакт фактор/SJR) и 3 са глави от книги. В критерий B4 (равностойност на хабилизационен труд) са включени 9 публикации с IF като някои от тези статии са в списания с впечатляващ IF=11. По критерии Г7 и 8 участват 11 статии в реферирани и индексирани статии и три глави от книги. Общият брой на публикациите е 66. Забелязани са 610 цитирания (от тях 461 в SCOPUS). Според Scopus Иванка Цаковска притежава h-индекс със стойност 12.

По приложения списък на публикациите във връзка с конкурса първите 2 статии са обзорни като същото се отнася и за статии под номера 8, 9, 17, 20, 22, 23 и 24.

Научните интереси на доц. Иванка Цаковска са в областта на компютърно-подпомогнатия лекарствен дизайн. Публикацията под номер 3 е посветена на възможностите за комбинирано потискане на Hsp90 и ксенобиотичната помпа MDR1.

Осъществени са ценни експериментални проучвания върху малигнени клетки от солидни тумори като са включени и техни варианти с индуцирана множествена лекарствена резистентност. Публикация 4 е посветена на токсикологична оценка *in silico* на PPAR γ агонисти по отношение на връзката между механизма на действие и появата на странични ефекти. Тематиката на публикация 6 е сходна като включва и молекулно-динамично проучване на взаимодействието на PPAR γ с противодиабетното лекарство Rosiglitazone (Avandia). Това противодиабетно лекарство е оспорвано поради неприемливо съотношение „полза:риск“ поради наличие на данни за повишена честота на сърдечно-съдовите усложнения. Публикация 7 отново е насочена към рецептора PPAR γ като в проучването участват и други кандидат-лекарства като Farglitazar. В публикация 5 са анализирани с помощта на молекулно-динамични симулации лигандните взаимодействия с естрогеновия рецептор алфа (ER α). Публикация 10 изследва приложимостта на Интер-Критериалния анализ за оценка на скоринг функции при докинг в софтуерната платформа МОЕ. Подобни проучвания са отразени и в публикация 11 като насочеността на докинг-симулациите е към сериновите протеази тромбин и трипсин, които са важни фармакологични мишени. Публикация 12 отразява едно комплексно отлично изпълнено и добре планирано сравнително проучване на природни вещества и BRAF-киназни инхибитори (Vemurafenib и Vismodegib), което разкрива възможности за проява на антимеланомна активност на съставки с произход от *Sylibum maritimum*. В публикация 13 е описано комплексно изследване на вещества и техни производни от *Sylibum maritimum* (L.) Gaertn. Тук целта е сравнителен анализ на възможностите за предсказване на гастро-интестинална резорбция чрез *in vitro* (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay, PAMPA) и *in silico* (QSAR) модели. В публикация 18 също е представено изцяло *in silico* изследване на силибинови производни. Публикация 14 е с методичен характер и описва гореспоменатите методи с приложимост при *in silico* токсикологични изследвания на гастро-интестиналната резорбция. В публикация 15 са отразени интересни експериментални изследвания на природни сапонини от *Astragalus corniculatus* при STZ-индуциран захарен диабет при плъхове в светлината на възможни взаимодействия с PPAR γ рецепторите. Изцяло проведени *in silico* изследвания на лекарствения метаболизъм и токсичност на широк спектър от съединения е отразен в публикация 16 при използване на ACD/Percepta софтуера, както и Meteor Nexus и Derek Nexus експертни системи. Публикация 19 отразява комбинирано QSPR моделиране на антиоксидантната активност на серия от полифенолни съединения (куркуминоиди, халкони и др). В публикация 21 е проведено сравнително изследване на 300 биологично активни вещества при използване на QSAR и достъпни данни от PAMPA.

Основните научни приноси на кандидата включват *in silico* моделиране на взаимодействията между малки биологично активни съединения и протеини. Разработените модели имат основно приложение в областта на рационалния лекарствен дизайн - традиционно научно поле за научната група, в която работи кандидатът. Освен това получените резултати намират приложение при предсказване на токсични ефекти както на лекарствени съединения, така и на химикали, с цел подпомагане на оценката на химически риск (вкл. подпомагане на оценката на риска в рамките на Европейски законодателни регламенти, напр. REACH) – направление, в което кандидатът има водеща роля и основен принос за налагането му като нова научна област за изследователската група.

Приемам основните научни приноси, които се свеждат до:

1. Молекулно моделиране на лиганди и техни взаимодействия с Р-гр с идентифициране на потенциалното място на свързване на нов клас HSP90 инхибитори с транспортния протеин Р-гр. В случая авторката използва по-стара номенклатура на трансмембранните ABC-транспортни, без да посочва конкретно MDR1, MRP-1 или друг.
2. Молекулно моделиране на лиганди на ER α с разработен разширен фармакофорен модел на негови агонисти, базиран на комплекси на силни агонисти и валидизиран с молекулно-динамични симулации. Моделът включва допълнителен фармакофорен елемент, който заема свободната хидрофобна област във вътрешната част на мястото на свързване в ER α .
3. Моделиране на взаимодействията на лиганди (пълни агонисти, антагонисти) с PPAR γ с цел предсказване на хепатотоксичност (стеатоза на черния дроб). Не приемам формулировката на принос 2.2.3 „Разработване на токсикологични пътища, иницирани от лиганд-зависима дисрегулация на PPAR γ ...”, тъй като не става въпрос за откриване („разработване“) на нови сигнални пътища с токсикологично значение, а по-точно за намиране на взаимосвързаност и зависимост на известни такива при неалкохолната стеатозна болест на черния дроб под въздействието на PPAR γ агонисти в хепатоцитите и на PPAR γ антагонисти в адипоцитите. Приемам приноса, обобщен като: *in silico* предсказване на молекулните инициращи събития - взаимодействие на PPAR γ с пълни агонисти (в хепатоцитите) и с антагонисти (в адипоцитите).

Имам забележка по отношение на използването на термини като „ракови клетки“ и „противоракови лекарства“. На български терминът РАК и РАКОВ има смисъла на КАРЦИНОМ и КАРЦИНОМЕН, т.е. малигнен тумор от епителен произход и не обхваща всички останали неоплазии. В този смисъл правилният превод на английското CANCER не е РАК, а малигнен тумор или неоплазия.

Терминологичните ми забележки не омаловажават приносите на доц. Иванка Цаковска и не променят високата ми оценка на публикуваните резултати, част от които са с фундаментално фармакологично значение, особено проучванията, които са свързани с PPAR γ рецепторната система.

Точкови критерии – изпълнение на национални и специфични изисквания за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ на кандидатката доц. Иванка Милошева Цаковска:

Показател	Минимални национални изисквания	Изисквания в БАН	Точки на кандидатката
А	50	50	50
Б	-	-	0
В	100	100	225
Г	200	220	252
Д	100	120	922
Е	150	150	431
Допълнителни изисквания в ИБФБМИ		15 публикации с IF	17 публикации с IF H_{index}(SCOPUS)=12

Забелязани са 461 цитирания на публикациите по конкурса в SCOPUS, което потвърждава тяхната значимост.

Доц. Цаковска има активно участие в 6 национални научни и образователни проекти и 2 международни. Ръководи 2 национални проекта и е ръководител на екип на един международен. Реализираното финансиране е впечатляващо.

Иванка Цаковска е съръководител на един успешно защитил докторант.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обобщение на гореизложеното считам, че представените от доц. Иванка Цаковска материали по конкурса за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ надминават минималните национални критерии, покриват и надминават тези критерии в ИБФБМИ и по отношение на точковата система на критерии В, Д и Е в пъти надхвърлят изискуемия минимум. С многообразния профил на научно-изследователски активности доц. Цаковска демонстрира способността си да работи в екип и да участва в национални и международни грантово финансирани фармакологични и токсикологични изследвания. Публикационната активност на младата кандидатка впечатлява със своето високо качество. Поради това си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да присъди академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ на доц. Иванка Милошева Цаковска. Ще гласувам убедено с „ДА“.

София

Дата: 23.8.2020г.

Подпис:

/Проф. С. Константинов, дм дфн/