



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. **Ирини Атанас Дойчинова - Цекова**, дхн

Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

ОТНОСНО: конкурс за професор в област на висше образование 4. 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)”, за нуждите на секция „QSAR и молекулно моделиране“, ИБФБМИ-БАН, обявен в Държавен вестник, брой 18, стр. 32 от 28 февруари 2020 г.

Документи за конкурса е подал само един кандидат – доц. д-р **Иванка Милошева Цаковска** от секция „QSAR и молекулно моделиране“, ИБФБМИ-БАН. Комплектът документи съдържа всички приложими за кандидата материали съгласно чл. 6.5. от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България в ИБФБМИ при БАН. Освен това, по време на конкурса материалите бяха достъпни за членовете на журито и в сайта на Института, което много улесни работата ми върху тази рецензия.

Доц. Цаковска е завършила ХТМУ-София през 1995 г. През 2003 г. придобива докторска степен в Централната лаборатория по биомедицинско инженерство (ЦЛБМИ), БАН. В периода 2002-2003 г. е стипендиант на фондация „Александър фон Хумболт“, а през 2005-2007 г. заема постдокторска позиция в Изследователския център на Европейската комисия в Испра, Италия. През 2007 г. се завръща в ЦЛБМИ и малко по-късно, през 2010 г., се хабилитира като ст.н.с. II ст. (доцент) по научна специалност „Теоретична химия“.

Доц. Цаковска участва в конкурса с 24 научни труда, от които 17 публикации в списания с IF, 3 публикации в списания с SJR, 1 публикация в сборник-доклади от конференция без IF/SJR и 3 глави в книги. В група от показатели В (Хабилитационен

труд – научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus) са включени 9 публикации с Q1, които дават 225 т. при изискуем минимум от 100 т. съгласно Приложение 1 на Правилника на ИБФБМИ. В група показатели Г (т. 7. Научни публикации и т. 8. Глави от книги) са включени 12 публикации, от които 5 в Q1, 2 в Q2, 1 в Q4, 3 без IF, но с SJR, и 3 глави от книги, които сумарно носят 252 т. при изискуем минимум от 220 т. В 8 публикации доц. Цаковска е водещ автор и/или автор за кореспонденция. Съгласно допълнителните изисквания в Правилника на ИБФБМИ, кандидатите за професор трябва да имат поне 15 статии в списания с IF. Това изискуване е изпълнено - доц. Цаковска участва в конкурса със 17 публикации с IF. Сред тях, 10 публикации са в списания с $IF > 3$, вкл. 2 обзорни статии с включени собствени резултати в *Drug Resistance Updates* с $IF(2019) = 11$. Общият IF на публикации в конкурса е 65,65.

Към м. юни 2020 г. доц. Цаковска е отчела 461 цитата на свои публикации в Scopus без самоцитати, които ѝ носят 922 т. при изискуеми 120 т. по група показатели Д (т.11). Към м. септември 2020 г. (когато е изготвена настоящата рецензия) цитатите достигат 475. H-индексът на кандидата е 12.

Научната дейност на доц. Цаковска е финансирана от 8 национални и 3 европейски научни проекта. Доц. Цаковска е водещ изследовател на 2 национални и 1 европейски проект с обща стойност на привлечените средства в размер на 1 079 033 лв.

Доц. Цаковска е съръководител на докторанта Мерилин Ал Шариф, която успешно защити дисертацията си през 2016 г. и понастоящем е главен асистент в секция „QSAR и молекулно моделиране“ на ИБФБМИ при БАН.

Общият брой точки в група показатели Е (от т. 12 до т.20) е 431 при изискуем минимум 150. **Така общият брой точки, с които доц. Цаковска участва в обявения конкурс е 1880, при изискуеми 640 точки,** съгласно Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България в ИБФБМИ при БАН, т.е. **3 пъти над изискуванията за заемане на академична длъжност „професор“.**

В хабилитационната си справка за научните приноси, доц. Цаковска е разделила приносите си съгласно разпределението на публикациите в групите показатели В и Г. Напълно приемам такова разглеждане. То показва, че работата на кандидата е целенасочена и обстойна. В допълнение, такова разделяне създава удобство за рецензентите. Тук обаче ще си позволя да разгледам приносите на доц. Цаковска от методологична гледна точка, т.е. разделям приносите в зависимост от методите на лекарствения дизайн, които са използвани за тяхното постигане. Методите в лекарствения дизайн се разделят на две големи групи: лиганден (лиганд-базиран)

дизайн и структурен (рецептор/структура-базиран) дизайн. В своята работа доц. Цаковска използва целия спектър от подходи и методи на молекулното моделиране и дизайна на нови молекули – от класически QSPR и 3D-QSAR анализи, през идентифициране на фармакофори, виртуален скрининг чрез фармакофорно търсене и молекулен докинг до молекулно-динамични симулации.

В групата на приносите в областта на лигандния дизайн включвам:

- Извеждане на 3D-QSAR CoMSIA модел за оценка на трансактивационната активност на 83 агонисти на PPAR γ рецептора (публикация 4).
- Извеждане на QSPR модел за PAMPA пермеабилитет на 269 природни съединения и използването му за предсказване пермеабилитета на 38 производни на силибина (публикации 13 и 21). Моделът е свободно достъпен и е включен в базата данни на Референтната лаборатория на ЕС за алтернативи на тестовите с животни.
- Извеждане на QSAR модел за оценка на антиоксидантната активност на природни полифеноли, включващ квантовохимичен дескриптор (публикация 19).
- Идентифициране на фармакофор за свързване на агонисти към α -естрогенен рецептор и прилагането му за виртуален скрининг на бази данни (публикация 5).
- Идентифициране на фармакофор за свързване на агонисти към PPAR γ рецептора (публикация 7) и прилагането му като елемент от протокол за виртуален скрининг на бази данни (публикация 4).
- Идентифицирането на фармакофори за свързване на парциални агонисти към PPAR γ рецептора (публикация 15).
- Прогнозирането на потенциални токсични ефекти и метаболитни трансформации чрез експертни системи (Derek Nexus, Meteor Nexus, KNIME, ACD/Percepta) на природни модулатори на неалкохолната мастна чернодробна болест (публикация 16) и на производни на силибина (публикация 18).

Към групата на приносите в областта на структурния лекарствен дизайн причислявам:

- Дефиниране на начина на свързване на 3 нови инхибитори на HSP90 към транспортния протеин P-gr чрез молекулен докинг (публикация 3).
- Разработване, валидиране и сравнителен анализ на алгоритми за молекулен докинг на агонисти към PPAR γ рецептора (публикации 4, 6 и 10).
- Сравнителен интеркритериален анализ на оценъчни функции, използвани в докинга на лиганди (публикации 10 и 11).

- Откриване на два нови прицелни протеина (BRAF киназа и SMO протеин) на флавонолигнани от *Silybum marianum* чрез молекулен докинг. Свързването към тези протеини е доказано експериментално (публикация 12).
- Установяване на потенциален механизъм на действие на сапонинови производни като парциални агонисти на PPAR γ рецептора чрез фармакофор-базиран докинг (публикация 15).
- Установяване на начина на свързване на двата стереоизомера на силибина към α -естрогенен рецептор чрез молекулен докинг, с което е обяснен механизма на експериментално наблюдавания парциален агонизъм на единия стереоизомер (публикация 18).
- Установяване на допълнителен елемент във фармакофора за свързване към α -естрогенен рецептор чрез молекулно-динамични симулации на лиганд-протеинови комплекси (публикация 5).
- Установяване на начина на свързване на антагонисти на PPAR γ рецептора и видовете междумолекулни взаимодействия чрез молекулно-динамични симулации на лиганд-протеинови комплекси (публикация 6).

Впечатление правят и обзорните статии с включени собствени изследвания, в които доц. Цаковска е съавтор. Обзорите разглеждат прилагането на *in silico* методите за откриване на нови показания на вече известни и широко прилагани лекарства (публикация 1) и за създаване на противоракови препарати, способни да преодоляват или заобикалят множествената лекарствена резистентност (публикация 2). Интересен е анализът на биохимичните каскади на клетъчно, тъканно и органно ниво, които се отключват при взаимодействие на лиганди с PPAR γ рецепторите в хепатоцитите и адипоцитите (публикация 8). Анализирани са също *in silico* подходите за моделиране на токсичността на съединения-ксеноестрогени (публикация 9), за моделиране на РАМРА пермеабилитет (публикация 14), трансдермален пермеабилитет (публикация 17) и антиоксидантно действие на фенолни съединения (публикация 20). Главите в книгите, издадени от Springer, Royal Society of Chemistry и Humana Press могат да се ползват като учебни помагала по лекарствени дизайн (публикации 22 - 24), илюстрирани с множество примери от собствените изследвания на авторите.

Въз основа на качеството и количеството на гореизброените научни постижения давам висока положителна оценка на научноизследователската дейност на доц. Иванка Цаковска.

Въпреки, че преподавателската дейност не е задължителна за академичното развитие на учените в БАН, искам да обърна внимание на учебната натовареност на

доц. Цаковска като преподавател в Софийски университет. Тази информация ми бе предоставена допълнително от кандидата по моя молба. Считам, че всеки добър учен трябва да умее да преподава знанията, придобити в хода на научните си изследвания. Доц. Цаковска е лектор в курса по QSAR и молекулно моделиране към Факултета по химия и фармация от 2008 г. с хорариум 30 ч. лекции и 30 ч. семинарни упражнения. Освен това е била съръководител на един защитил дипломант, един защитил докторант и един докторант, отчислен с право на защита.

Като колега, работеща в същото научно направление, познавам лично доц. Цаковска и имам лични впечатления от нейната работа и академичното ѝ развитие. Тя е достоен представител на школата по биомедицинско инженерство, наследник на Централната лаборатория по биомедицинско инженерство, ръководена и развита от проф. Илза Пъжева, член-кореспондент на БАН. Научните изследвания в групата на проф. Пъжева винаги са се отличавали с висок професионализъм и новаторство, за което свидетелстват множеството публикации в престижни научни списания, международните колаборации, участието в национални и европейски проекти, успешно защитилите докторанти.

Заклучение

Научноизследователската и учебно-преподавателската дейност на доц. Цаковска не само отговаря, но качествено и количествено превишава критериите за заемане на длъжността „Професор” в направление „Биологически науки”, заложен в Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България в ИБФБМИ при БАН.

Гласувам положително за избора на доц. Иванка Милошева Цаковска на академична длъжност „Професор” по 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“ към ИБФБМИ при БАН.

01.09.2020 г.

София

Рецензент:

(проф. Ирини Дойчинова)