

РЕЦЕНЗИЯ

Относно конкурс за заемане на академичната длъжност "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)“, обявен в ДВ бр. 18/28.02.2020 г.

За нуждите на секция „QSAR и молекулно моделиране“, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

От проф. Стефка Германова Танева, дбн, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, София

Единствен кандидат в конкурса е **доц. д-р Иванка Милошева Цаковска**.

Общо представяне на получените за рецензия материали

Представените материали от единствения кандидат в конкурса доц. д-р Иванка Милошева Цаковска от секция „QSAR и молекулно моделиране“, ИБФБМИ - БАН, са прецизно подготвени и в съответствие с Правилника за научното развитие на академичния състав на ИБФБМИ-БАН и критериите за заемане на академичната длъжност „Професор“. Представени са списъци за научната продукция за участие в конкурса за заемане на академичната длъжност „Професор“; както и за заемане на академичната длъжност „Доцент“ и за придобиване на ОНС „доктор“; цитиранията на научните трудове на кандидата, копия на публикациите и всички изисквани документи за участие в конкурса.

Според представената от кандидата справка общият брой точки по наукометричните показатели е **1880** (показател А - 50, показател В - 225, показател Г - 252, показател Д – 922 и показател Е - 431), което надхвърля многократно **600** т. според минималните национални изисквания и правилника на ЗРАС - ИБФБМИ-БАН за заемане на академичната длъжност „Професор“.

Образование, кариерно развитие и специализации

Доц. д-р Иванка Цаковска е магистър “Инженер-химик”, звършила е ХТМУ, София, през 1995 г. През 2003 г. защитава докторска дисертация на тема: “Количествени зависимости структура – активност на избрани класове биологично активни съединения” в Централна лаборатория по биомедицинско инженерство, БАН.

През периода 1996 – 2009 г. е специалист, редовен докторант, асистент и главен асистент в Централната лаборатория по биомедицинско инженерство

“Проф. Иван Даскалов”, БАН. През 2010 г. е избрана за академичната длъжност „Доцент” в Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН.

Като стипендиант на Фондация "Александър фон Хумболт" (2002 г. – 2003 г.) доц. Цаковска е работила върху установяване на зависимости структура-активност и фармакологично тестване на модулатори на множествена лекарствена резистентност при тумори. Като постдокторант (2005 г. – 2006 г.) и „Contract agent“ (2006 г. – 2007 г.) в Съвместен изследователски център на Европейската комисия, Испра, Италия, тя провежда научни изследвания в областта на изчислителната токсикология и експертна дейност за оценка на риска от химикали.

Доц. Цаковска осъществява научно сътрудничество с престижни изследователски институти и университети: Съвместен изследователски център, ЕК, Испра и S-IN Soluzioni Informatiche SRL, Виченца, Италия; Университета „John Moores”, Ливърпул, Великобритания; Molecular Networks GmbH, Нюрнберг, Германия; Altamira, LLC, Охайо, САЩ, както и с Фармацевтичния факултет, Медицински университет, София.

Наукометрични данни

Научната продукция на доц. д-р Цаковска е представена от общо 46 научни труда (според представените списъци), цитирани 610 пъти, h-индекс 12 (Scopus).

В конкурса за професор доц. Цаковска участва с 24 публикации (общ ИФ на публикациите - 65.65), които подлежат на рецензиране. Всички статии са по научната тематика на конкурса и са публикувани след хабилитирането ѝ като доцент.

В хабилитационния труд (Показател В) са включени 9 публикации, всички с ранг Q1 и с IF между 1.833 и 11.

Бих отбелязала две от публикациите в списание с много висок ИФ (11):

- Dinić J, Efferth T, Garcia-Sosa AT, Grahovac J, Padron JM, Pajeva I, Rizzolio F, Saponara S, Spengler G, Tsakovska I (2020) Repurposing old drugs to fight multidrug resistant cancers, *Drug Resist. Updates*, 52, 100713;
- Dallavalle S, Dobričić V, Lazzarato L, Gazzano E, Machuqueiro M, Pajeva I, Tsakovska I, Zidar N; Roberta Fruttero (2020) Improvement of conventional anti-cancer drugs as new tools against multidrug resistant tumors, *Drug Resist. Updates*, 50, 100682.

Публикациите извън хабилитационния труд са 15: по показател Г7 – 12, от тях 8 с ИФ (5 с ранг Q1, 2 с Q2 и 1 с Q4); 3 с SJR (1 от тях приета за печат), 1 в сборник с доклади от конференция (Series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Union of Scientists in Bulgaria); по показател Г8 – 3 глави от книги (една от които е приета за печат).

Забелязани са повече от 461 цитирания на публикациите (съгласно Scopus), което е доказателство за актуалността и значимостта на научните изследвания на доц. Цаковска.

Основни научни приноси

Представените от доц. Цаковска научни трудове са в областта на моделиране на токсични ефекти на биологично активни съединения; изясняване на връзката между терапевтичния/токсичния ефект и химичната структура и свойства на биологично активни съединения; механизмите на взаимодействие на биоактивни съединения с таргетни макромолекули; разработване на биологични пътища, водещи до токсични ефекти, както и в областта на регулаторната изчислителна токсикология. Приложени са съвременни *in silico* подходи, комбиниращи лиганд-и структура-базирани методи, фармакофорно и хомоложно моделиране, докинг и виртуален скрининг.

Освен оригинални научни приноси, посочени по-долу, са представени няколко обзорни труда, дискутиращи: различни подходи за преодоляване на множествената лекарствена резистентност и специалното значение на *in silico* структура-базираните подходи както и приложението им самостоятелно или в комбинация; основни методи в компютърно-подпомогнатия лекарствен дизайн и изчислителната токсикология; обобщаващи различни аспекти, използвани в хемоинформатиката за представяне на химическата структура и структурната информация в софтуерни приложения както за съхраняване така и за търсене на структурни данни в големи бази данни и използването им за целите на моделиране; преглед на съединения от различни химиотерапевтични класове с потенциал за нови лекарствени приложения.

Хабилитационен труд (публикации 1 - 9) Доц. Цаковска е представила въведение, описващо значимостта на изследванията и приложените подходи в публикациите, включени в хабилитационния труд, и обобщение на резултатите, свързани с моделиране на взаимодействията между биологично активни съединения с протеини и ядрени рецептори, разработването на токсикологични пътища на съединения с потенциал за хепатотоксично действие и структура-базирано моделиране на молекулните събития, инципиращи тези пътища.

Обекти на изследвания са: Р-гликопротеин (Р-gp) - ABC транспортен протеин, който е основен фактор в механизма на множествена лекарствена резистентност; ядрените рецептори: ER α (ядрен пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама) и PPAR γ (човешки естрогенен рецептор алфа) - прицелни биомacroмолекули при третирането на редица заболявания.

Някои от най-съществените оригинални научни приноси са:

- Задълбочен анализ на съединения с потенциал като противотуморни лекарства демонстрира съществената роля на *in silico* подходи - фармакофорно моделиране, както и фармакофор- и докинг-базиран виртуален скрининг за търсенето на нови приложения на съществуващи и откриване на нови химиотерапевтични средства, както и използването на хибридни молекули за преодоляването на множествената лекарствена резистентност.

- Посредством молекулно моделиране на структурите на нови инхибитори на човешкия шаперон (Hsp90), тествани в резистентни ракови (човешки недребноклетъчен белодробен карцином и колоректален аденокарцином) клетки със свръхекспресия на Р-gp са идентифицирани три от единадесет съединения като двойни прицелни молекули - Hsp90 и Р-gp инхибитори, които понижават

експресията на P-gr в клетките на колоректален карцином. Установен е ефектът им върху инхибирането на клетъчния растеж, P-gr активността и P-gr експресията. На базата на докинг симулации и анализ на взаимодействията е идентифицирано потенциалното място на свързване на дуалните инхибитори с P-gr. Тези изследвания имат съществен принос за установяване на нов клас дуални HSP90 и P-gr инхибитори и имат потенциал за търсенето на ефективни противоракови лекарства.

- Разработен е фармакофорен модел, базиран на моделно изследване на структурата на комплекси на човешкия естроген рецептор алфа (ER α) със силни агонисти и валидиран с помощта на молекулно-динамични симулации в нормална форма на рецептора и негов мутантен вариант, който установява допълнителен структурен елемент (хидрофобен/ароматен остатък) към вече известните фармакофорни признаци на ER α агонистите.

Този фармакофорен модел има потенциал за разграничаване на съединения с потенциална про- и антиестрогенна активност.

- Разработени са токсикологични пътища, индуцирани от лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR γ посредством пълни агонисти, водещи до неалкохолна стеатозна болест на черния дроб. Приложен е подход Mode of Action/Adverse outcome pathway за оценка на биологични пътища на токсичност и на последователността от ключови събития.

Проведеният анализ доказва: (i) тъканно специфично хепатотоксично действие на съединения, медирано от взаимодействието им с PPAR γ ; (ii) два тъканно-специфични пътя на хепатотоксично действие - в черния дроб и в мастната тъкан (активиране на рецептора от пълни агонисти в хепатоцити и инхибиране на рецептора от антагонисти в адипоцити), (iii) потенциалните събития на различни нива на биологична организация и молекулното инициращо събитие до отговор на органно ниво.

- Изградена е виртуална библиотека (с публичен достъп) със структурни и биологични данни на най-голям набор агонисти на PPAR γ , анализирана е структурата на наличните комплекси на PPAR γ в Protein Data Bank и разработен фармакофорен модел на пълни агонисти на PPAR γ .

Моделът описва основните признаци за свързването на пълните агонисти, определя критичното множество от фармакофорни точки за пълни агонисти и може да послужи за бъдещи изследвания на свързването на частични агонисти.

- Разработен е 3D QSAR модел, базиран на индекси на молекулно подобие, който предсказва трансактивационната активност на пълни агонисти на PPAR γ . Предложен е протокол за виртуален скрининг, комбиниращ разработените фармакофорен и 3D QSAR модели, който позволява оценка и приоритизация на потенциални простеатогенни лиганди, чието действие се осъществява посредством свръхактивиране на PPAR γ в хепатоцити. Статистическите параметри, получени при валидирането на модела, го утвърждават като надежден за прогностични цели.

- Проведените молекулно-динамични симулации за установяване на структурата и динамиката на рецептора PPAR γ в антагонистична форма и на свързването на PPAR γ антагонисти показват, че рецепторът няма дефинирано място на свързване на антагонисти, а различни начини за свързване с различна вероятност.

Научни публикации извън хабилитационния труд (публикации 10 - 24)

Публикациите извън хабилитационния труд представят данни от изследвания, свързани с прилагане на *in silico* подходи за търсене на нови прицелни биомакромолекули; установяване на механизмите им на действие и терапевтични приложения; прогнозиране на терапевтичните/токсични ефекти на природни съединения; техните фармакокинетични свойства, възможни метаболитни трансформации и взаимодействията им с таргетни протеини; приложение на нов математически (интеркритериален) анализ на докинг резултати за групи биоактивни съединения.

- Предсказани са механизмите на действие и потенциални фармакологични приложения на флавонолигнани, съдържащи се в медицинското растение бял трън (*Silybum marianum*).

- Прогнозирани са най-вероятните метаболитни трансформации (глюкуронидиране и окислително деметилиране) на флавонолигнани и потенциалната им токсичност; установени са три основни потенциални токсични ефекта при бозайници (хромозомни аберации *in vitro*, модулация на ER α и кожна сенсibiliзация).

- Предложени са два нови потенциални таргетни протеини за флавонолигнани, BRAF kinase и SMO, на базата на установено сходство между изследваните флавонолигнани и селектираните от базата DrugBank структурно подобни лекарства (Vemurafenib и Vismodegib) и последващи докинг симулации, което е потвърдено от *in vitro* изследвания. Показана е възможността тези природни съединения да се използват при дизайна на нови лекарства с противотуморна активност.

- Установена е потенциалната естрогенна активност на силибинови (силибини и 2,3-дехидро производни на силибини) химични структури, притежаващи хепатопротективни, цитопротективни, антиоксидантни и хемопревентивни свойства. Показано е, че стереоизомерните форми на силибина могат да взаимодействат по стереоспецифичен начин с ER α .

- Представена е мрежа от пътища на фармакологично действие, инициирани чрез модулиране на ядрени рецептори и протеин кинази, и са идентифицирани техни потенциални молекулни таргети. На базата на *in silico* оценка на фармакокинетичните свойства и токсичност на 26 природни съединения с експериментално доказан потенциал за облекчаване на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб, са определени 12 съединения модулиращи най-голям брой експериментално подкрепени ключови събития.

- Разработени са фармакофорни модели на частични агонисти на PPAR γ (таргетен протеин в множество патологии, свързани с метаболитния синдром, включително диабет тип 2) и протокол за виртуален скрининг на тритерпеноидни съединения от природен произход за предсказване на техния частичен агонизъм спрямо PPAR γ . Протоколът може да бъде приложен за виртуален скрининг на водещи структури при дизайн на противодиабетни лекарства.

- Анализирани са съществуващите и разработени нови QSAR модели за предсказване на антирадикална активност на полифенолни съединения, които имат висока предсказваща способност и възможност за механистично интерпретиране.

- *In silico* изследвания за оценка на гастроинтестинална абсорбция на биоактивни вещества предсказват стойности, които корелират с *in vivo* данни. Моделът е включен в платформа със свободен достъп за обработка и анализ на данни.

- Интеркритериален анализ на експериментални данни за афинитета на свързване на агонисти (пълни и тирозинови производни като агонисти) с рецептора PPAR γ и афинитета на свързване на структурно подобни съединения (производни на 3-амидинофенилаланин) с протеини (тромбин, трипсин и фактор X) показва: (1) положителен консонанс на оценъчните функции по отношение на тирозинови производни като агонисти на PPAR γ в докинг алгоритмите, заложили в комерсиалния софтуер за молекулно моделиране MOE; (2) липса на явна съгласуваност между отделните оценъчни функции по отношение на производни на 3-амидинофенилаланин. Показано е, че мултикритериалният анализ има приложение в областта на компютърно-подпомогнатия лекарствен дизайн и изчислителната токсикология.

Личен принос на кандидата

Доц. Цаковска е водещ автор на 5 и кореспондиращ автор на 6 от рецензираните публикации. Независимо, че публикациите са в авторски колективи с учени от български научни институции и чуждестранни изследователски центрове, е видно, че кандидатката има съществен принос във всички публикувани трудове.

Перспективи за бъдещи научни изследвания

Доц. Цаковска формулира перспективите за бъдещи научни изследвания въз основа на получените до момента резултати: (i) разширяване на изследванията в областта на моделиране на взаимодействията с транспортни протеини и ядрени рецептори, във връзка с ролята им на мишени в редица терапии; (ii) моделни изследвания върху природни продукти за целите на насочения лекарствен дизайн; (iii) разработване на устойчиви модели за предсказване на токсични ефекти на вещества, напр. такива, които влизат в състава на козметични продукти и хранителни добавки.

Участие в научно-изследователски проекти

Доц. Цаковска е участвала в 8 изследователски проекта (1 към ЕК и 7 национални, финансирани от Фонд „Научни изследвания“ и Министерство на образованието и науката), на 3 от които е била ръководител, и участва в две Европейски мрежи: COST Action към Европейската комисия. Специално внимание заслужава проект по 7-ма Рамкова програма на Европейската комисия (COSMETICS Europe) на който е била координатор.

Преподавателска дейност

Доц. Цаковска е била лектор по “QSAR и молекулно моделиране” в магистърски курс на Факултет по химия и фармация - СУ, 2008-2019 г. Ръководила е дипломни работи на 2 студенти, и е съръководител на 2 докторанти, един защитил успешно през 2016 г. и друг с предстояща защита.

Експертна дейности

Доц. Цаковска има значителна експертна и рецензентска дейност:

- член на Общото събрание на БАН от 2016 г.; член на Експертния съвет за оценка на приоритетни вещества към Министерство на околната среда и водите от 2015 г.; член на Научния съвет и заместник-председател на Научния съвет на Института по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН;
- експерт в работата на European Technical Committee for New and Existing Substances (2006 г.) и в работата на EU (Q)SAR Working Group, ръководена от Европейското Химическо Бюро, Съвместен Изследователски Център, Италия (2006 – 2007 г.);
- рецензент на международни научни списания и научни проекти към Европейската комисия и Фонд "Научни изследвания";
- член на редакционните колегии на Computational Molecular Bioscience и Austin Journal of Computational Biology and Bioinformatics;
- член на научни журита за присъждане на научната и образователна степен „доктор“;
- член на Съюз на учените в България и The Cheminformatics and QSAR Society.

Награди

Доц. Цаковска е удостоена с награда “ЕВРИКА” на фондация “Еврика” и ВАК за постижения в Науката, 2004 г.

Наградена е и за постижения в изследователската си дейност като млад учен:

- Национална награда “Марин Дринов” (конкурс 2003 г.) на БАН за млади учени за научни постижения в областта на моделиране на количествените зависимости “структура – активност” на биологично активни съединения;
- Награда на Националния Фонд за Научни Изследвания, МОН, за най-добър младежки договор в конкурс “Млади Учени”, 2002 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научно-изследователската дейност на д-р Цаковска има изключително важно значение за оценката на токсични/терапевтични ефекти на биологично активни и природни съединения, и предоставя перспективи за бъдещи приложения на съвременните *in silico* подходи. Освен оригинални публикации в списания с висок импакт фактор и международно признание, рецензентската и експертна дейност на доц. Цаковска са допълнителен атестат за експертизата ѝ.

Бих искал да подчертая факта, че наукометричните показатели на доц. Иванка Цаковска значително надхвърлят препоръчителните изисквания за заемане на академичната длъжност “професор” според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в БАН и специфичните изисквания на ИБФБМИ-БАН.

Това ми дава пълно основание да изразя положителното си становище относно кандидатурата на доц. Цаковска за академичната длъжност "професор" и да препоръчам убедено на членовете на научното жури да гласуват положително и на Научния съвет на ИБФБМИ-БАН да избере доц. д-р Иванка Милошева Цаковска за академичната длъжност „Професор“ в професионална област 4.3. Биологични науки, научна специалност „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico изследване на биоактивни съединения)“.

София
04.09.2020 г.

/проф. Стефка Германова Танева, дбн/