

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р инж. Весела Денева Кънчева

Институт по органична химия с Център по фитохимия – БАН

по конкурс: за заемане на академичната длъжност „Професор“ в област на висшето образование 4.Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3.Биологически науки, по научна специалност: „Принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico изследване на биоактивни съединения)“, към секция ”QSAR и молекулно моделиране” при Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, обявен в ДВ бр.18/28.02.2020г

1. Общо представяне на получените за рецензия материали

Редът и условията по процедурата за придобиване на академична длъжност „Професор“ са спазени и съобразени с нормативните документи. В конкурса участва единствен кандидат доцент д-р Иванка Цаковска от секция „QSAR и молекулно моделиране“, ИБФБМИ-БАН.

От представените документи и справки е видно, че в обявения конкурс доцент Иванка Цаковска участва с научен актив, който **напълно отговаря на изискванията и покрива критериите за заемане на академичната длъжност „професор“ според ЗРАСРБ и на Правилника на ИБФБМИ-БАН.**

Показател	Минимални национални изисквания	Минимални изисквания БАН	Постигнати резултати от кандидатката
A	50	50	50
B	100	100	225
Г	200	220	252
Д	100	120	922
Е	150	150	431
Допълнително изискване на ИБФБМИ-БАН		15 публикации в списания с IF	17 публикации в списания с IF, h index=12 (Scopus)

2. Биографични и професионални данни за кандидата. Доцент Иванка Цаковска е родена на 06.07.1972г. в гр. Радомир. Завършва НПМГ „Акад. Чакалов“ профил „Химия“ през 1990г., след което се дипломира като магистър „инженер-химик“ във Химико-Технологичен и металургичен Университет (ХТМУ)- София през 1995г., специалност "Химични технологии и материали за микроелектрониката и електронните елементи". През 2004г. тя получава образователната и научна степен „Доктор“ след успешно защитен дисертационен труд на тема „Количествени зависимости структура-активност на избрани класове биологично-активни съединения” под ръководството на тогава доцент Илза Пъжсева. От 1996г. до момента работи в ИБФБМИ-БАН последователно като специалист, редовен докторант, асистент, главен асистент и доцент.

Доц. Иванка Цаковска е носител на наградите: „Еврика “за млад учен, 2004 г. и награда за млади учени „проф. Марин Дринов“, 2003г, връчена от БАН, както и за най-добре изпълнен младежки

проект към ФНИ, които доказват високата оценка на научната ѝ работа още от самото начало като млад учен. Научните интереси на доцент Иванка Цаковска са предимно в областта на количествени зависимости структура-активност на биологично активни съединения, лекарствен дизайн, молекулно моделиране на лиганд-белтъчни взаимодействия, изчислителна токсикология. Доцент Иванка Цаковска през целия период на своето академично развитие непрекъснато е повишавала своята квалификация. През 2002-2003г. е стипендиант на фондация „Александър фон Хумболт“, Германия, където провежда научни изследвания в областта на зависимост структура-активност на фармакологично тестиране на модулатори на множествена лекарствена резистентност при тумори. През 2005-2007г. доц. Цаковска участва в работата на Изследователски център на Европейската комисия в Италия отначало като пост-докторант (2005-2006г), а след това (2006-2007г) е ръководител на дипломант и е лектор в магистърската програма. От 2008г. е избрана за доцент към същата секция на ИБФБМИ-БАН.

Подготовка на кадри. Ръководител на 2 дипломанта и на 2 докторанта, лектор в магистърски курс към СУ (2018-2019).

Ръководство и участие в научни проекти. Доцент Иванка Цаковска е била участник и координатор в редица научни проекти (общо 11 на брой), вкл. по COST акция, 7ма рамкова програма на ЕС (Програма Health).

Експертна дейност. Професионалният ѝ опит и компетентност в тази област са станали основание за включването ѝ в редица експертни комисии и съвети. Член е на Експертен съвет към Министерството на околната среда и водите от 2015г. Член е на Общото събрание на БАН от 2016г., член и зам. председател на НС на ИБФБМИ-БАН от 2019г. Експертно участие в работата на TC NES (European Technical Committee for New and Existing Substances) 2016. Рецензент в над 20 научни списания и научни проекти към ЕС

3. Преценка на научноизследователската дейност на кандидатката.

Основните научни интереси на доцент Иванка Цаковска са насочени към приложение на *in silico* (компютърно-подпомогнати) подходи за целите на насочения лекарствен дизайн и за оценка на риска на биологично активни съединения върху човешкото здраве и околната среда (изчислителна токсикология). Затова смятам, че научноизследователската ѝ дейност е провеждана целенасоено по научна тематика в изключително важна и актуална област.

Работата на ѝ в JRC, Италия, е била концентрирана върху прилагане на *in silico* подходи в областта на т. нар. регулаторна изчислителна токсикология, чиято основна цел е да подпомага оценката на риска от химикали в рамките на Европейски законодателни директиви като REACH (EC 1907/2006, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) и Регламента на Европейския парламент и на съвета относно козметичните продукти (Regulation (EC) N° 1223/2009). Това е позволило по-късно доц. Цаковска да инициира разширяването на дейността на секцията в тази област. Основните постижения в това направление включват моделиране на токсични ефекти на съединения, които са важни за Европейските регулаторни органи, свързани с контрола върху химикали, както и разработване на биологични пътища, водещи до токсични

ефекти. Основните активности в това поле са в рамките на проекта COSMOS (<http://www.cosmostox.eu>) като част от Изследователската инициатива по 7-ма Рамкова програма на Европейската комисия „SEURAT-1“ (Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing), в която ИБФБМИ-БАН е партньор, а нейното участие е в качеството ѝ на ръководител на колектива от ИБФБМИ-БАН. Тази изследователска инициатива е мащабна стъпка в Европейското научно пространство и регулаторни органи.

За реализиране на научноизследователска си работа доц. Иванка Цаковска е натрупала много теоретични знания, умения и компетентности в областта на химията, на компютърно-подпомогнати подходи за целите на насочения лекарствен дизайн и изчислителна токсикология.

Оценка за съответствие с минималните национални наукометрични показатели за академичната длъжност „Професор“.

Научната продукция на доц. д-р Иванка Цаковска е представена по изискванията на ИБФБМИ-БАН. Кандидатства в конкурса за „Професор“ с общо **24** бр. научни трудове от които: с импакт фактор: **17** бр. (Общ импакт фактор – **65.65**), разпределени по квартали съгласно SJR както следва: **Q1 - 14 бр., Q2 - 2 бр., Q4 - 1 бр.**; Без импакт фактор - **4 бр.**; Глави от колективни монографии - **3 бр.** Първи автор и/или автор за кореспонденция е в **5** публикации.

По показатели група А доц. Иванка Цаковска представя дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на тема: „Количествени зависимости структура-активност на избрани класове биологично активни съединения“, успешно защитен на 23.10.2003г..

По показатели група В. Монографичен труд или равностойни публикации. Доц. Иванка Цаковска участва в конкурса с **9** бр. статии за хабилитационен труд. (представени в отделен списък) в издания, които са реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus, всички с импакт фактор и всички са от най-високия квартал Q1, които ѝ носят **225 точки**, при изискуеми 100т. Това ми дава основание да приема, че представените статии напълно заместват хабилитационен труд..

Публикации, глави от колективни монографии и полезни модели. Доц. Иванка Цаковска представя **по група от показатели Г** (съгласно Приложение 1 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИБФБМИ, БАН): **12** научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus, с импакт фактор: **Q1- 5 бр. Q2 -2 бр. и Q4- 1 бр.**, **4** в списания без импакт фактор и **3** глави в колективни монографии, които ѝ носят **252 точки**.

Цитиране в националната и чуждестранна литература. Доц. Иванка Цаковска предоставя доказателства за **общо 461 цитата** (с изключени автоцитирания) на трудовете в научни списания, отразени в базите данни Web of Science и Scopus за периода 2004-2019 г., които ѝ носят **922 т.** за група показатели Д.

Участие в национален научен или образователен проект Доц. Иванка Цаковска е участвала в общо **8** бр. проекти, финансирани от национални и международни източници, и от Оперативни програми на ЕС, които ѝ носят **100 т.** Ръководител е на **3** национални и международни договора, което ѝ носи **90 т.**; За привлечени средства по проекти, ръководени от кандидата получава още

216 т., заедно със съръководител на успешно защитил докторант (25т), **общо 431 т. за група показатели Е.**

От представената справка Образец за критериите за академична длъжност "професор" и представения доказателствения материал е видно, че доц. Иванка Цаковска по брой точки надхвърля значително изискуемите от ИБФБМИ-БАН.

4. Научни приноси, свързани с хабилитационния труд (публикации в показател В4)

Хабилитационният труд включва 9 публикации, тематично обединяващи изследвания върху моделиране на взаимодействията между малки биологично активни съединения и протеини, в т.ч. транспортни протеини (П-гликопротеин, P-gr) и ядрени рецептори (естрогеновия рецептор алфа, ER α и пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама, PPAR γ). Всички те са с висок импакт фактор и квартал Q1. Резултатите са приложими в областта на насочения лекарствен дизайн (в частност - преодоляване на тумори, както и при оценка на токсични ефекти. Две публикации, съвместно с партньори от COST Акцията, в която участва доц. Цаковска (STRATAGEM COST Action, <https://stratagem-cost.eu>), обобщават нови съвременни подходи за преодоляване на множествената лекарствена резистентност (Dallavalle et al., 2020; Dinić et al., 2020). Българските участници са единствените сред авторския колектив на работата, ангажирани с анализ на потенциала на *in silico* подходите като средство за оценка на способността на противотуморни лекарства да взаимодействат с транспортни протеини и по-специално с P-gr (Dallavalle et al., 2020). В публикацията се акцентира върху подходи, които използват 3D структурна информация за протеините и техни комплекси с лиганди и са сред най-ефективните *in silico* подходи по отношение на надеждност на предсказаните взаимодействия на транспортните протеини с техни субстрати/инхибитори. Именно тези подходи са в основата на изследванията на доц. Цаковска, представени по-нататък в хабилитационния труд.

Висока оценка трябва да се даде и на работата на Dinic et al, 2020, в която са представени редица практически примери на приложения на *in silico* подходи като фармакофорно моделиране и фармакофор- и докинг-базиран виртуален скрининг, целящи бързо и ефективно намиране на нови приложения на съществуващи лекарства за преодоляване на множествената лекарствена резистентност. *In silico* подходите са доказали своята ефективност и като инструмент при оценката на риска от ендокринно активни вещества. Доц. Цаковска представя критичен анализ на подходите за молекулно моделиране, прилагани при изследване на тези взаимодействия във връзка с проявяваните биологични ефекти (Tsakovska et al, 2011).

Наличието на информация за потенциални стеатогенни ефекти на пълни агонисти на PPAR γ провокира редица изследвания от страна на кандидатката, които са поставили основата на решаване на две основни задачи в тази насока: 1. Прогнозиране на токсикологични пътища, инициирани от взаимодействието пълни агонисти - PPAR γ и водещи до чернодробна стеатоза; 2. Разработване на *in silico* структура-базирани модели за предсказване на молекулното инициращо събитие. Получените резултати и използваните подходи са обобщени в работата на Al Sharif et al., 2019. В рамките на проекта COSMOS и в изпълнение на тези изследователски цели е

била успешно защитена дисертация на тема „*Study of the ligand-dependent dysregulation of PPAR γ : adverse outcome pathways development and molecular modelling*” от докторант Мерилин Ал Шариф под ръководство на доц. Цаковска и съръководството на чл.-кор. дбн Илга Пъжева.

Основни научни приноси

Молекулно моделиране на лиганди и техни взаимодействия с P-gr. Това е първото изследване на взаимодействия на лиганди с новополучената човешка P-gr структура, публикувано в специализираната литература (Alam et al, 2019). Авторите заключават, че мястото им се припокрива частично с мястото на свързване на P-gr субстрата Rhodamine 123, което определя съединенията като конкурентни инхибитори на този P-gr субстрат. Резултатът ще подпомогне по-нататъшния насочен дизайн на нов клас дуални HSP90 и P-gr инхибитори.

Молекулно моделиране на лиганди на ER α . Висока оценка трябва да се даде на разработеният разширен фармакофорен модел на агонисти на ER α , който е валидизиран с помощта на молекуло-динамични симулации в нормална и мутирана форма на рецептора. Идентифицираният нов фармакофорен признак сочи, че може да бъде полезен в селектирането на потенциални силни агонисти на ER α , както и за прецизното дискриминиране на вещества, които не се свързват с ER α . Анализът показва, че комбинирането на фармакофорния модел със структурни дескриптори за форма и полярност е ефективно средство за разграничаване на съединения с потенциална про- и антиестрогенова активност

Разработване на токсикологични пътища на химикали с потенциал за хепатотоксично действие и структура-базирано моделиране на молекулните инициращи събития в тези пътища. Описани са два тъканно-специфични пътя на хепатотоксично действие (в черния дроб и в мастната тъкан), с молекулно инициращо събитие лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR γ посредством свързване с пълни агонисти и краен токсичен ефект - неалкохолната стеатозна болест на черния дроб.

In silico моделиране на молекулното инициращо събитие в хепатоцитите

Разработване на фармакофорен модел. Проведено е изследване с цел да се разработи in silico модел за предсказване на свързване на пълни агонисти на PPAR γ , чието взаимодействие с рецептора може да иницира хепатотоксичност (в частност неалкохолна стеатозна болест на черния дроб). Надеждността на моделирането зависи в голяма степен от качеството на наличните експериментални данни. Висока оценка трябва да се даде и на изградената за целта виртуална библиотека със структурни и биологични данни за агонисти на PPAR γ . Това е най-пълният и обширен набор от агонисти на PPAR γ с публичен достъп (<http://biomed.bas.bg/qsarmm/>). В рамките на последната година библиотеката е изтеглена 239 пъти. На тази база и след анализ на всички налични комплекси на PPAR γ в Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>), е построен фармакофорен модел на пълни агонисти на PPAR γ , който е използван за разработването на протокол за виртуален скрининг на съединения с пълна агонистична активност (Tsakovska et al., 2014).

Разработване на 3D QSAR модели за предсказване на трансактивационна активност на

PPAR γ пълни агонисти. Разработен е фармакофорен модел на пълни агонисти на PPAR γ и на негова основа е разработен и успешно приложен протокол за виртуален скрининг на съединения – пълни агонисти на PPAR γ . Изведен е 3D QSAR модел, базиран на индекси на молекулно подобие, който предсказва трансактивационната активност на пълни агонисти на PPAR γ . Моделът се основава на най-голямата и структурно многообразна група от съединения, която е част от разработената и публично достъпна база данни със структурни и биологични данни за агонисти на PPAR γ (налична на <http://biomed.bas.bg/qsarmm/>).

In silico моделиране на молекулното инициращо събитие в адипоцитите. Използваните до момента експериментални методи не са установили структурата на PPAR γ в антагонистична форма, нито пък начина на свързване на антагонистите. В тази връзка са проведени множество молекулно-динамични симулации, които дават представа за структурата и динамиката на рецептора, както когато той не е свързан с лиганд, така и когато е свързан с антагонист (Fratev et al., 2015). В резултат на проведени молекулно-динамични симулации е изследвана динамиката на PPAR γ в неговата антагонистична форма. Установено е, че антагонистите нямат дефинирано място в рецептора, а проявяват различни начини на свързване с различна вероятност за реализиране.

5. Научни приноси извън хабилитационния труд (публикации в показател Г7 и 8)

In silico изследвания на флавонолигнани, съдържащи се в медицинското растение бял трън (*Silybum marianum*). Предсказани са техни потенциални фармакологични ефекти, ADME/T свойства (абсорбция, разпределение, метаболизъм, екскреция и токсичност), механизми на действие и потенциални нови фармакологични приложения. Тези изследвания са в основата на дисертация в процес на разработка на тема „In vitro and in silico studies of ADME/Tox properties and molecular interactions of flavonolignans from *Silybum Marianum* l. (Milk Thistle)“ от докторант Антония Дюкенджиева, под ръководството на чл.-кор. дбн Илга Пъжева и на доц. Иванка Цаковска.

In silico предсказване на метаболизъм и токсичност. В работата на Diukendjieva et al. 2017 е предсказана възможността за три основни токсични ефекта при бозайници (хромозомни аберации in vitro, модулация на ER α и кожна сенсibiliзация) и две най-вероятни метаболитни трансформации (глюкуронидирането и окислително деметилиране). На базата на идентифицираната потенциална естрогенова активност на изследвания силибин са проведени докинг симулации и е потвърдено, че силибин А и В могат да окупират активното място в лиганд-свързващия домен на ER α като показват различни стереоспецифични пози и, респективно, взаимодействия с рецептора. За изследваните флавонолигнани са установени три основни потенциални токсични ефекта при бозайници (хромозомни аберации in vitro, модулация на ER α и кожна сенсibiliзация) и две най-вероятни метаболитни трансформации (глюкуронидирането и окислително деметилиране). Установено е, че стереоизомерните форми на силибина (А и В формите) могат да взаимодействат с ER α като взаимодействието в мястото на свързване се реализира по стереоспецифичен начин.

Намиране на нови потенциални прицелни протеини и нови фармакологични приложения.

Установени са два нови потенциални таргетни протеина за изследваните флавонолигнани - *BRAF kinase* и *SMO* и е показана възможността за използването на тези природни съединения като потенциални водещи структури в дизайна на лекарства с противотуморна активност.

Изследване на природни съединения чрез приложение на MoA/in silico подход. Описана е мрежа от пътища на фармакологично действие, потенциално инициирани чрез модулиране на ядрени рецептори и протеин кинази и техни прицелни биомолекули от ключово значение за регулацията на липидния метаболизъм, възпалителните процеси и автофагията в хепатоцити. Направена е *in silico* оценка на фармакокинетични свойства и токсичност на 12 природни съединения с обещаващи експериментални доказателства за облекчаване на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (Al Sharif et al., 2017b)..

Разработване на фармакофорни модели на частични агонисти на PPAR γ . Разработени са фармакофорни модели на частични агонисти на PPAR γ (прицелна биомакромолекула в терапията на диабет тип 2), които могат да се използват за скрининг на водещи структури при дизайна на нови лекарства в антидиабетната терапия. Установен е потенциален механизъм на действие – частичен агонизъм на PPAR γ - на тритерпеноидни съединения от природен произход с антидиабетна активност.

Анализ на съществуващите QSAR модели за предсказване на антирадикалова активност на полифенолни съединения и разработване на нови QSAR модели. Разработени са QSAR модели за предсказване на антирадикалова активност на полифенолни съединения, измерена в стехиометрични тестове. Моделите се характеризират с висока предсказваща способност и възможност за механизмично интерпретиране.

In silico изследвания за оценка на гастроинтестинална абсорбция и кожен пермеабилитет на биологично активни вещества. Разработен е нов QSAR модел за предсказване на мембранен пермеабилитет, който е в добро съответствие с *in vivo* данните за гастроинтестинална абсорбция и може да бъде използван за *in silico* оценка на гастроинтестиналната абсорбция. Моделът е имплементиран в платформата за обработка и анализ на данни на проекта COSMOS (<http://knimewebportal.cosmostox.eu/>) и е свободно достъпен.

Оценка на приложимостта на Интеркритериалния анализ при избора на оценъчни функции в докинг алгоритмите, заложен в софтуерната програма MOE. Оценена е приложимостта на Интеркритериалния анализ за избора на оценъчни функции в софтуерната програма MOE при докинг на лиганди в различни протеини: 1. По отношение на тирозинови производни като агонисти на PPAR γ е установено, че оценъчните функции London dG и Alpha HB попадат в скалата на положителния консонанс; Alpha HB, предсказва добре позата на свързване; 2. По отношение на производни на 3-амидинофенилаланин – лиганди на тромбин, трипсин и фактор X - не е регистрирана изявена съгласуваност между отделните оценъчни функции в MOE, т.е. всяка една от тях поотделно носи значима информация за свързването.

6. Оценка на личния принос на кандидата. От представените материали е видно, че до голяма степен получените резултати и формулираните приноси са лична заслуга на доц. Ивеанка

Цаковска. Тя е първи или кореспондиращ автор на 5 публикации от общо 24. Получените резултати са от работа по общо 11 проекта, 3 от които под нейно ръководство, финансирани от Национални програми и Оперативни програми на ЕС.

Декларирам, че не съм открила форма на плагиатство в материалите, които са подадени от доц. Иванка Цаковска за участие в конкурса.

7. Критични бележки и препоръки: Нямам критични бележки. Препоръчвам в бъдеще да се включи активно в обучението на докторанти като научен ръководител и с лекции към Центъра за обучение при БАН, за да предаде опыта си на по-младите колеги.

8. Лични впечатления. Познавам доц. Иванка Цаковска от съвместната ни работа в експертен панел към ФНИ (ВНЕК по химически науки). С отлични впечатления за нея съм като колега и учен.

Заклучение

От представените документи и справки е видно, че в обявения конкурс доцент Иванка Цаковска участва с научен актив, който **напълно отговаря на изискванията и покрива критериите за заемане на академичната длъжност „професор“ според ЗРАСРБ и на Правилника на ИБФИБМ-БАН.**

От представената справка Образец за критериите за академична длъжност "професор" и представения доказателствения материал е видно, че **доц. Иванка Цаковска по брой точки надхвърля значително изискуемите от ИБФБМИ-БАН.**

Като имам предвид всичко казано до тук, цялостното ми впечатление от документите, представени по конкурса, както и личното ми отлично впечатление от кандидатката, съм убедена, че доцент Иванка Милошева Цаковска отговаря напълно на изискванията за ЗРАСРБ и на специфичните изисквания на ИБФБМИ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“. Тя е изграден учен с достатъчна по обем научна и научноприложна дейност. В работите на кандидатката има оригинални научни и приложни приноси, които са международно признати. Въз основа на всичко това с убеденост препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на академичната длъжност „професор“ на доцент Иванка Цаковска по научната специалност **„Принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico изследване на биоактивни съединения)“, към секция "QSAR и молекулно моделиране" при Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН.**

01.09.2020 г.

Рецензент:

/проф. д-р инж. Весела Кънчева/