

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за получаване на академична длъжност "Доцент"
по професионално направление 4.3 Биологически науки
обявен в ДВ бр. 21/ 01.03.2013г.
за нуждите на секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства на
биологични мембрани” на Институт по биофизика и биомедицинско
инженерство, БАН

с единствен кандидат: **Биляна Панчева Николова-Лефтерова**, главен
асистент, доктор

Рецензент: проф. дбн Стефка Германова Танева
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, София
избрана за рецензент от Научно жури, назначено със заповед
№ 138/29.04.2013г.

Гл. асистент Биляна Панчева Николова-Лефтерова има 20-годишен професионален опит в областта на тематиката на конкурса *”Електроиндуцирани и адхезивни свойства на биологични мембрани”*. Завършила е Биологическия факултет на СУ “Климент Охридски”, специалност биохимия и микробиология, през 1992 г. и е доктор по биология от 2001 г.; тема на дисертационния труд *”Електропренос на ДНК. Роля на адсорбцията и механизъм на електропорация при нискочестотни, нискоамплитудни импулси”*, защитен в Институт по биофизика-БАН.

Научните изследвания на Биляна Николова са насочени в една изключително актуална област, приложение на електрохимиотерапия и имуноелектротерапия на клетки, експериментални животни и пациенти. Николова има значително участие в изследователски проекти – 6 национални и 7 международни, включително в Европейска мрежа за разработване на технологии и третиране на базата на електропорация (European network for development of electroporation-based technologies and treatments (EP4Bio2Med) BMBS COST Action TD1104). Специализацията ѝ в IPBS, SNRS Toulouse,

Франция е дала възможност да приложи съвременни експериментални техники и подходи, и да се изгради като водещ изследовател в областта. Член е на Съюза на учените в България.

Научната продукция на гл. асистент доктор Биляна Николова е представена общо в 22 научни труда, от които 18 статии в списания, 3 статии в пълен текст в сборници от симпозиуми и конференции и автореферат на дисертационния труд. В 7 от публикациите Николова е водещ автор, в 5 е последен автор. С изключение на една самостоятелна работа, публикациите са в съавторство с колектив от 3 и повече съавтори. На конкурса за доцент са представени 18 труда, извън тези представени в дисертацията (4 труда), и те са обект на настоящата рецензия.

Приложен е списък от участия, и копия от постерните участия, на гл. асистент Николова в 11 международни конгреса, конференции, симпозиуми за периода 1999-2012г.

Представените материали са оформени съгласно изискванията на Закона за академичното развитие и правилника му за приложение на Република България, както и правилниците за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в БАН и ИФБМИ-БАН. Всички научни трудове са в областта на обявеното научно направление.

Изследователската работа на кандидатката е насочена получаването на нови знания за ефекта на комбинираното действие на електропорация и химиотерапевтични агенти върху тумори (електрохимиотерапия), на имуноелектротерапията и търсене на механизма на действието им, към приложение на биофизичните явления електропорация и електропермеабилзация, както и разбиране на биофизичните механизми на електро-индуцирания транспорт на гени и ДНК. Тематиката е с висока степен на актуалност, в съвременна интердисциплинарна област към която има научен интерес, и още по-важно има приложение в медицината.

Кандидатката е била ръководител на две дипломни работи.

По-съществените научни приноси от рецензираните публикации на гл. асистент Биляна Николова са резултат от систематични изследвания на комбинираното прилагане на електропорация и лекарствени/антитуморни агенти, сърфактанти, цитостатици, антибиотици, и според мен могат да се обобщят както следва:

➤ Нетоксичният, нейонен сърфактант Poloxamer, приложен в биологично активната му мономерна форма, редуцира броя на мъртвите клетки (изследвани са клетъчни линии – MDA-MB-231 (рак на гърдата), SKW-3 (хронична Т-левкемия), Jurkat (остра Т-клетъчна левкемия) и същевременно не блокира обратимото образуване на електро-пори при добавянето му преди или малко след прилагането на електрични импулси. Възможният механизъм на действието на Poloxamer се свързва с инкорпорирането на малката хидрофобна част на молекулата му в хидрофобната област на ръбовете на пората и/или в дефекти на електропорирания мембрана и образуването на четкоподобни пори от хидрофилната част на молекулата, позволяващо дифузия на малки молекули в клетката. (№13)

➤ Poloxamer, приложен при електрохимотерапия с цисплатина върху експериментални модели, намалява възпалителния процес в близост до електродите. (№13)

➤ Локалното приложение на BCG ваксина, комбинирано с електропорация (case report), т.е. стимулиране на имунната система (имуноелектротерапия), е ефективен подход за третиране на лезии от малигна меланома. (№14)

➤ Демонстрирано е усилване на терапевтичния ефект (тестван върху клетъчни линии HL-60 и SKW-3) на цитостатика гемцитабин, който трудно дифундира през мембраната, върху малигненни клетки при прилагане на нискочестотни електрични импулси. (№17)

- Установеният ефект на електронеутрални полимери върху процеса на необратима електропорация, минимизирайки електролизата и осмотичния лизис на клетки, има приложение при клетъчни манипулации – електротрансфекция и електрохимиотерапия. (№12)

- Съществен научен принос има изследването на ефекта на електропорацията за администриране на цитотоксични лекарства. Предложен е подход за по-ефективна електрохимиотерапия на кожни тумори. Разработеното ново устройство Chemipulse III (портативен електропоратор, модул за регистриране на параметрите на импулсите и събиране на данни за третиране на пациенти с повърхностни тумори) е особено подходящо за пациенти с кардиологични проблеми. (№ 16)

- Приложена е оптична система (автофлуоресценция) за диагностициране и мониториране на кожен рак и спектроскопия на дифузното отражение, особено подходяща при силно пигментирани лезии. (№ 20)

- Предложен е терапевтичен подход за ефективно локално третиране на псориазис – комбинирано прилагане на електропорация и рифампицин, което води до нарушаване на цитоскелета и повишаване пропускливостта на клетъчния монослой в резултат на нарушаване на клетъчните контакти и интегритета на E-кадхерин и актин, съпроводено с редуцирана клетъчна преживяемост. (№ 22)

- Образна диагностика с ядрен магнитен резонанс дава възможност за директно наблюдение на редокс активността на здрави и ракови тъкани при карциногенеза (невробластома и тумор на ректума), индуцирана в експериментални модели, и за проследяване на развитието на карциноми. (№21)

- Установена е корелация между потенциала на туморни клетки да метастазират и адхезивното им поведение към фибронектин. Сравняването на

адхезивните свойства на клетъчни линии с различен потенциал да метастазират *in vivo* показва, че силно метастазарици клетки (Jurkat) имат по-ниска адхезивност към фибронектин от човешки Т-лимфоцити. (№19)

➤ Чрез визуализиране на стъпките на трансфекция на плазмидна ДНК (рДНК), линейна и суперспирална, с помощта на флуоресцентна микроскопия е показано, че топологията на рДНК има ефект върху електротрансфекционната ефективност на ДНК – по-ефикасна трансфекция в клетките е установена за суперспиралната рДНК. (№18)

➤ Установено е електроиндуцирано наточване на левкемични клетки (K562, HL-60, SKW3 и човешки лимфоцити) с екзогенно добавени положително заредени белтъци въз основа на цитотоксични и морфологични промени, както и ДНК фрагментация. Линкерният хистон H1, който се транспортира не към ядрото а към митохондриите, и метилираният BSA индуцират освобождаване на цитохром С от митохондриите и акумулирането му в клетките, което води до апоптоза на клетките. (№10)

Кандидатката има интереси и в други области, освен вече посочените, като се забелязват следните приноси:

➤ Демонстриран е специфичен отговор за преживяемост на три генетични щама *Clamydomonas reinhardtii* към прилагането на електрични импулси с различен интензитет и продължителност. (№11)

➤ Определени са оптималните условия за протопластиране и за ефективна регенерация на щама *Streptomyces flavopersicus* – предложеният протокол може да се прилага за разработване на резистентни гени на антибиотика спектиномицин. (№1)

Получените резултати от проведената досега изследвателска работа очертават насоки за бъдещи изследвания и по-специално за клиничното приложение на имуноелектротерапията и електрохимиотерапията.

От представените 22 публикации 12 са в реномирани международни списания, с Импакт фактор по Web of Science, като Biophysical Journal, Biochim. Biophys. Acta, Cur. Gene Ther, Eur. J. Cancer, J. Colloid Interface Sci., Sensors, Biotechnol. & Biotechnol. и 2 в Доклади на БАН. Общият импакт-фактор на тези публикации е 25.335. От 18 труда, с които Николова участва на конкурса за доцент 10 са в авторитетни списания с Импакт фактор, а 8 от тях са публикувани след 2008 г., което отразява сериозно развитие на кандидатката през последните няколко години.

Забелязани са 106 цитирания, от които 81 в чуждестранни издания, 10 в книги, 3 в сборници от конференции, 10 в дисертационни трудове (защитени в чужбина), 1 в патент и 1 в BioGraph. Една от публикациите, №7, е цитирана 82 пъти, №10 – 9 пъти, №26 – 5 пъти, № 2 – 4 пъти, а публикации №2, №4, №8, №13 и №14 са цитирани 1-2 пъти. Приложени са и някои от публикациите в които са цитирани работи на Николова.

През последните 10 години Николова е осъществила значително сътрудничество с CNRS-Тулуза, Франция и Централен Онкологичен Център, Хайделберг, Германия. Участвала е в COST 244 на EU, 1994-1996 г. и е участник в колектива на проект Европейска мрежа за разработване на технологии базирани на електропорация - BMBS COST Action TD1104, който се разработва в момента. Участник е в 6 национални проекта за периода от 1991 до 2012 г.

Познавам Биляна Николова като коректен, лоялен и колегиален в контактите с други изследователи и сътрудници от секцията в която работи и останалите колеги от ИБФБМИ. Тези качества биха дали възможност за

осъществяването на успешни научни сътрудничества в ИБФБМИ и с други институции.

Считам, че приносите на Николова допринасят съществено за развитието на научната област, в която работи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените на конкурса научни трудове и международният отзвук показват, че кандидатът в конкурса гл. асистент Биляна Панчева Николова-Лефтерова е квалифициран и изграден специалист в областта на електропорацията, електрохимиотерапията, и приложението им в медицината (най-вече за пренос на лекарства в клетки и тумори).

В заключение считам, че представените трудове, отговарят на законовите изисквания, и в частност на изискванията на ИБФБМИ и БАН за получаване на научната длъжност „доцент“. Препоръчвам на уважаемите членове на научния съвет при Института по биофизика и биомедицинско инженерство да изберат гл. асистент Биляна Николова на академичната длъжност "доцент".

София

21.06.2013 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:

/проф. дбн Стефка Германова Танева/