

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ	
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ	
Bх. №:	275
22 - 41	2021 г.
СОФИЯ	

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Людмила Владимирова Кабаиванова, ИМикБ „Стефан Ангелов“ - БАН, на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност “Доцент” в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Вирусология”, шифър 01.06.13.

Кандидат: гл. ас. д-р Ани Красимирова Георгиева

### Обща част

Конкурсът за заемане на академичната длъжност „доцент“, в професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Вирусология“, шифър 01.06.13, е обявен в държавен вестник, брой 57 от 16. 07. 2021 г., за нуждите на секция „Патология“ в ИЕМПАМ – БАН. Единствен кандидат е гл. ас. д-р Ани Красимирова Георгиева от същия институт. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена. Представеният комплект материали също са изгответи съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на ИЕМПАМ – БАН, като отговаря на критериите за придобиване на академичната длъжност „доцент“.

### Кратки биографични данни

Магистърска степен Ани Красимирова Георгиева получава в Софийски Университет „Св. Климент Охридски“- Биологически факултет със специалност Молекулярна биология и специализация: Физиология на животните и човека. Кандидатката работи в ИЕМПАМ-БАН от 2002г., като последователно прминава през длъжностите лаборант, специалист-молекулярен биолог, асистент и главен асистент – 2015г. Тя е редовен докторант и придобива ОНС „Доктор“ по Вирусология в същия институт през 2014г., след успешна защита на дисертационен труд на тема: „*In vitro*“ и „*in ovo*“ модели на химична и ретровирус-индукцирана канцерогенеза“. Повече от 16 години кандидатката натрупва професионалния си опит в областта на клетъчната биология, вирусологията и експерименталната патология.

### Общо представяне на научните трудове

Д-р Георгиева е публикувала общо 63 научни труда. Пет от публикациите влизат в списъка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. В конкурса тя

участва с 35 публикации. От тях 23 са в издания, които са реферираны и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (ИФ = 34.123) и 12 са публикувани в други научни списания. Трудовете ѝ са цитирани 116 пъти, а участващите в конкурса - 93 пъти, с h-index – 6. Резултати от изследователската ѝ работа са представени на повече от 70 национални и международни научни форума.

Според представената справка за изпълнение на минималните изисквания за академичната длъжност "доцент", се вижда, че кандидатката отговаря напълно на всички изисквания – представила е материали, съответстващи на 617 точки от изискуеми 430. В групите от показатели А – 50 точки; В – 100 точки; Г – 281 от изискуеми 220 и Д – 186 от изискуеми 60.

Научната дейност на д-р Георгиева може да бъде оценена високо, базирайки се на високите ѝ наукометрични показатели.

### **Проектна и учебна дейност**

Ани Георгиева е участвала в изпълнението на 14 научноизследователски проекта, 10 от които са финансираны от ФНИ на МОН, а два са договори с висши учебни заведения в страната и два - по Европейски програми. Взема участие и в обучението на специализанти от висши учебни заведения в страната и чужбина.

### **Научни приноси**

Основните приноси от изследователската дейност на д-р Георгиева са в следните направления: вирусология, онковирусология и експерименталната онкология.

Проучванията и проведената експериментална работа са насочени към разработване на нови подходи и стратегии за превенция и терапия на онкологичните заболявания и изясняване на факторите и механизмите, отговорни за инициирането и развитието на неопластичните процеси. Показано е, че с прилагането на комплексен подход при изследване на биологичната активност и безопасността на различни химични съединения в *in vitro*, *in ovo* и моделни системи, може да бъде направена оценка на ефективността на някои природни продукти, новосинтезирани химични съединения и новиnanoструктурирани материали с потенциално приложение в терапията на неопластични и вирус-индуцирани заболявания.

Неоспоримо актуални са тематиките, които тя разработва, поради факта, че броят на жертвите от ракови заболявания постоянно нараства, което дава основание да се смятат за водещо заболяване в световен мащаб, като правилните действия по превенция и лечение биха довели до удължаване на продължителността на живота и подобряване на качеството на живот на хората.

В своята изследователска работа, Ани Георгиева прилага широк набор от съвременни молекулярно биологични, клетъчно биологични, вирусологични, хистопатологични и морфологични методи за разработване на нови експериментални моделни системи за провеждане на изследвания за канцерогенност и антитуморно действие на природни и синтетични вещества.

В областта на вирусологията, изследванията и са насочени към таксономична идентификация на изолирани в България птичи онкогенни ретровируси и определяне на филогенетичното им родството с други представители на групата на птичите левкоzioni и саркомни вируси, моделни системи за проучване на онкогенните свойства на вирусите и механизмите на вирус-индуцираните неопластични процеси.

Участва във въвеждането на иновативен молекулярно биологичен подход за проучване на генетичното и видовото разнообразие на вирусите при медоносните пчели в България и за изясняване на филогенетичния им произход и възможните пътища на тяхното географско разпространение.

По-конкрено приносите ѝ могат да се разпределят както следва:

#### **Научни и научно приложни приноси в областта на вирусологията**

1. Проведени са молекуларнобиологични изследвания за детекция и идентификация на шест от най-често срещаните вируси при медоносните пчели *Apis Mellifera* и са установявени най-често срещаните вируси при пчелите в България, като е изяснен техния произход и разпространение.
2. Установено е, че вирусът, деформиращ крилата (DWV) е най-широко разпространен, във всички изследвани региони на страната. Проведеният секвенционен анализ показва принадлежността на вируса към най-патогенния щам тип A.
3. Вирусът на мехурчестия гнилец (SBV) заема второ място от изследваните вируси по отношение на честотата на разпространение на инфекцията. Установена е най-голяма хомология на българските щамове с тези от Тихоокеанския регион, което разкрива нов, неизяснен досега път на разпространение на SBV в Европа.
4. Вирусът на острая паралич (ABPV) се открива с по-ниска честота, само при преби от пчелни семейства в Северна България, като съществен принос е изясняване географското разпространение на ABPV в Югоизточна Европа. Вирусът на черната пчелна майка (BQCV) показва най-ниска честота на разпространение.

#### **Научни и научно приложни приноси в областта на онковирусологията**

5. Изведена е постоянна клетъчна линия от вирус-индуциран миелоиден тумор на Графи при хамстер, което дава възможност за скриниране на голям брой вещества за антитуморна активност, при *in vitro* условия и селектиране на най-активните от тях за по нататъшни изследвания при опитни животни, както и за определяне на оптimalни дози, които да бъдат прилагани при провеждане на *in vivo* експерименти. Тази нова *in vitro* моделна система допринася за намаляване на опитните животни при експериментите.

**Научни и научно-приложни приноси в областта на експерименталната онкология - цитотоксичност, генотоксичност и канцерогенност**

6. Фунгицидът манкоцеб проявява концентрационно-зависим цитотоксичен ефект върху първични култури от ембрионални клетки на Сирийски златен хамстер и върху клетъчни култури от постоянната клетъчна линия BALB/c 3T3, но не е способен да индуцира морфологична трансформация на клетките, при *in vitro* тестове за канцерогенност и не предизвиква статистически достоверно увеличаване на броя на еритроцитите с микроязда при *in ovo* тест за генотоксичност.
7. Показано е цитотоксичното действие на микотоксина фумонизин В1 при клетъчни култури от ембрионални клетки от птици и бозайници, като е установено, че микотоксина предизвиква концентрационно-зависимо понижение на клетъчната жизненост и ефекта е по-силно изразен при клетките от птици. Цитоморфологичните изследвания на клетки, култивирани в присъствие на фумонизин В1 показват ясно изразени апоптотични и некротични промени, като механизъмът на действие показва, че фумонизин В1 преминава през клетъчната и ядрената мембра и се локализира главно в преринуклеарното пространство и в ядрото на клетките.
8. Доказано е, че новосинтезирани антрацен-съдържащи  $\alpha$ -аминофосфонати и техни производни притежават ниска цитотоксичност, не проявяват генотоксично и канцерогенно действие при изследване в *in ovo* моделни системи, а при изследване за генотоксичност при мишки се установява слабо кластогенно действие, като изследваните производни на аминофосфоновата киселина се явяват подходящи кандидати за медицинско приложение, поради структурното си сходство с  $\alpha$ -аминокиселините, своята липофилност, позволяща лесно проникване през клетъчната и ядрената мембра и са перспективни при дизайна на нови противовирусни и противотуморни лекарства.
9. Установено е силно изявено цитотоксично и антиплиферативно действие на новосинтезираните антрацен- съдържащи  $\alpha$ -аминофосфонати и техни производни при панел от човешки туморни клетъчни линии (HeLa – цервикален адено карцином; HT-29 – колоректален адено карцином; MCF-7 и MDA-MB-321 – ниско инвазивен и високо инвазивен адено карцином на млечна жлеза; HepG2 – хепатоцелуларен карцином; 647-V – карцином на пикочния мехур) и при клетъчна линия от карцином на Ерлих при мишка, което дава възможност за приложението им при терапия на онкологични заболявания.
10. В *in vitro* и *in vivo* моделни системи е установена антитуморната активност на алкилфосфохолина еруфозин - от нов и обещаващ клас антитуморни агенти, които по химична природа представляват синтетични аналоги на клетъчните фосфолипиди, чрез подтикне на пролиферацията на Графи туморни клетки, предизвикване на реорганизация на цитоскелетните елементи и апоптоза. Механизъмът на действие се различава с това, че основна мишена не е генетичния апарат на туморните клетки, а в случая се дължи на нарушаване на липидния метаболизъм на туморните клетки и модулиране на липид-зависимата сигнализация, участваща в контрола на клетъчната пролиферация, диференциация и смърт.
11. Доказан *in vivo* е протективният антитуморен ефект на еруфозин, приложен самостоятелно или в комбинация с конвенционалния цитостатик доксорубицин при хамстери с експериментален миелоиден тумор на Графи, като приложената експериментална антитуморна терапия води до намаление на биометричните

параметри трансплантируемост, туморен обем и смъртност, както и до намаляване на метастатичната активност и удължаване на средното време на преживяемост. Тези ефекти са най-ясно изразени в експериментални животни, третирани с комбинацията от двете противоракови средства и го показват като антитуморен агент приложим в комплексна химиотерапия с повишена ефективност и намаляване на нежеланите странични ефекти на използваните цитостатики.

12. Показани са противотуморните свойства наnanoструктурирани полимерни материали с различен дизайн, получени чрез електроовлакняване и натоварени с биологично активни вещества с природен произход (куркумин, ферулова киселина, кафеена киселина), чрез индуциране на апоптоза в туморните клетки, като ниската разтворимост във вода, химическата нестабилност, бързото метаболизиране и отстраняване от човешкия организъм, ниска бионаличност и ограничени терапевтични приложения, което се преодолява чрез включване на природните биологично активни съединения в подходяща полимерна матрица. Резултатите показват по-високо цитотоксично и антипролиферативно действие срещу клетки от цервикален карцином HeLa на изследваните материали в сравнение с това на свободното биологично активно вещество и предопределят възможност за бъдещо приложение при локално лечение на тумори на маточната шийка.
13. Доказана е различна по-степен антитуморна/антипролиферативна активност на НСПВс срещу клетки от 3 човешки туморни линии – цервикален аденокарцином (HeLa), аденокарцином на дебело черво (HT-29) и карцином на млечна жлеза (MCF-7). Установен е инхибиращ ефект на НСПВс върху процесите на адхезия и миграция на раковите клетки, които имат ключово значение за разпространението и метастазирането на туморите, и така до откриване на нови характеристики – антитуморни свойства на утвърдени и широко използвани в практиката нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВс), механизмите им на действие върху човешки ракови клетки в опити *in vitro*.
14. Проучена е *in vitro* антитуморната активност на хемоцианини, изолирани от морски охлюв *Rapana venosa*, от градински охлюви *Helix lucorum* и *Helix aspersa*, както и на мукус от *Helix aspersa* при клетъчна линия от човешки колоректален карцином HT-29, като получените експериментални данни показват, че хемоцианините и мукуса от *Helix aspersa* проявяват значителна антинеопластична активност и потенциал за разработване на нови терапевтични средства за лечение на колоректален карцином.

#### **Заключение:**

Документите и материалите, представени от Ани Георгиева отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на ИЕМПАМ, БАН, като надхвърлят минималните национални изисквания за придобиване на академичната длъжност „доцент“.

Представените материали ми дават основание да изразя убедено положителното си мнение по отношение на представената кандидатура за получаване на академичната длъжност „доцент“. Вижда се, че става дума за един утвърден специалист, ползваш се

с авторитет в научните среди. Като член на Научното жури по обявения конкурс, давам положителна оценка и препоръчвам на членовете на уважаемия Научен съвет на ИЕМПАМ към БАН, да избере гл. ас. д-р Ани Георгиева на академичната длъжност „доцент“ по професионално направление 4.3. Биологически науки; научна специалност Вирусология, шифър 01.06.13.

15.11.2021 г.

  
/доц. д-р Людмила Кабаиванова/