

СТАНОВИЩЕ

от чл-кор. проф. Нина Атанасова, дбн, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) при БАН, София, назначена за член на Научно жури със Заповед № 150-ОБ/13.07.2026 г. на Директора на ИЕМПАМ, доц. д-р Анастас Господинов

относно: дисертационен труд за присъждане на научната степен „доктор на науките“ област 4.Природни науки, математика и информатика, професионално направление 3.Биологически науки, специалност „молекулярна биология“

с **автор:** проф. д-р Ива Угринова Златкова от Институт по молекулярна биология „Румен Цанев“ - БАН

на **тема:** Обща мишена, различни агенти: фундаменталните уязвимости на туморната клетка като основа за селективно противотуморно действие.

Кратко представяне на автора на дисертационния труд.

Проф Ива Угринова е завършва през 1992 г. магистратура по биотехнология със специалност „Генно и клетъчно инженерство“ в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Научната ѝ кариера в ИМБ-БАН започва през 1995 г., където през 2002 г. придобива образователна и научна степен „доктор“ по - специалност „молекулярна биология“ в ИМБ-БАН на тема: “Пост-синтетично ацетилиране на нехистонови белтък NMGB1 – характеристика и ДНК свързващи свойства”. Тя бързо преминава през последователните етапи на академично израстване. Избрана е за доцент през 2011 г., а през 2019 г. – за професор по молекулярна биология. От 2013 г. е Завеждащ секция “Структура и функция на хроматина“ в ИМБ. Заемала е длъжността Директор на ИМБ в два последователни мандата (2014-2022 г.), а в момента е Зам.-директор на Института. Била е на две пост-докторски специализации (2004-2005 г. и 2007 г.) в École normale supérieure de Lyon, Лион, Франция, където в последствие е била поканен професор (2008 и 2014 г.). По настоящем проф. Угринова е ръководител на проект и участник в други два проекта, финансирани от ФНИ в областта на тематиката на дисертационния труд и са посветени на разработване на нови против-ракови лекарствени средства. Ръководила е Работния пакет на ИМБ в ННП на МОН „БиоАктивМед“ (2018-2023). Тя е участник в текущ проект с финансиране по РП „Хоризонт Европа на тема "Съвременни епигенетични изследвания за повишаване на научноизследователския и иновационен капацитет на Института по молекулярна биология (AEGIS-IMB)“. Проф. Угринова е публикувала 92 статии, от които 87 с импакт фактор или импакт ранг, които генерират над 2349 цитирания и h-индекс 22. Само за последните 5 години тя има 36 статии с ИФ и 1000 цитирания, което е отличава като активен учен с международно признание. В настоящия дисертационен труд за придобиване на научната степен „доктор на науките“ тя е приложила 10 статии.

Актуалност и цели на дисертационния труд.

Авторът на дисертационния труд, проф. Ива Угринова е посветила дългогодишната си научно-изследователска работа върху ролята на нехистонови белтъци-NMGB1/2 в епигенетичната регулация, репарацията на ДНК, програмираната клетъчна смърт и онкогенезата. Основно място в изследванията на проф. Угринова заемат факторите, участващи в геномната стабилност и клетъчната сигнализация с решаващо значение за клетъчната съдба (оцеляване или смърт) в контекста на патологичните процеси, свързани с канцерогенеза и метастазиране. Тази тематика е с ясно изразен фундаментален характер с широки перспективи за клинично приложение в областта на онкофармакологията в

аспекта на разработване на нови синтетични и природни лекарствени средства за селективна и насочена терапия на ракови заболявания. В тази насока са изследванията на проф. Угринова през последните 5 години, отбелязали значителен прогрес не само в синтез на нови ефективни противоракови съединения, но за получаване на нови знания в механизма на тяхното селективно действие върху раковите клетки. Литературният преглед на дисертационния труд е увлекателно написан и пряко адресиран към темата на дисертацията. В отделните раздели на обзора, наред с критичния преглед на литературните данни, авторката е вградила стегнато и кратко основните изследователски аспекти на труда и собствените приноси по отношение на механизма на действие на ново-разработените противоракови средства. Този елегантен подход позволява още от самото начало да се придобие представа за смисъла, значението и иновативния характер на дисертационния труд. А той се състои в развитие на концепция за общите уязвимости на туморния фенотип към новите противоракови средства, които са обещаващи за развитие на съвременна ефективна стратегия за селективна и терапия на онкологичните заболявания.

В този аспект проф. Угринова формулира целта на настоящия дисертационен труд за разкриване на общите молекулни механизми на нови високо селективни антитуморни агенти от синтетичен и природен произход, почиващи на ограничен брой фундаментални уязвимости на раковите клетки. В приложен аспект авторката цели да се разработят подходи за повишаване на тяхната фармацевтична приложимост чрез съвременни полимерни наносистеми. Тя си поставя 5 задачи, конкретизирани до механизма на антитуморното действие на отделните видове съединения и идентифициране на общите фундаментални уязвимости на туморната клетка (оксидативен и репликационен стрес, ДНК увреждане, активиране на програмирана клетъчна смърт/апоптоза). Така поставени цели и задачи напълно съответстват на темата на дисертационния труд.

Резултати, обсъждане и приносен характер на дисертационния труд

Като цяло дисертационният труд е структуриран по нетрадиционния начин с обичайните раздели „Материали и методи“, „Резултати и дискусия“. Вместо тях са представени и приложени използваните публикации, което дава предимството за пряко запознаване с оригиналните данни на автора, от една страна и съотносимостта на използваните подходи и методи за генериране на оригиналните резултати и научни постижения.

Настоящият дисертационен труд изследва пет класа агенти, всеки от които атакува една или повече от фундаменталните уязвимости на туморните клетки - фeroцен-съдържащи камфор- сулфонамиди, действащи чрез редокс-активност и индукция на оксидативен стрес; хетероциклично-анулирани нафталимиди – като ДНК-таргетиращи индуктори на репликационен стрес; биоактивни вещества от хемолимфата на морския моллюск *Rapana venosa* – с p53-зависим и имуномодулиращ профил; природни продукти от растителен и гъбен произход (канабидиол, гъбни екстракти и *Croton lechleri*) – с конвергентни апоптотични механизми; и полимерни наносистеми, които служат като инструмент за контролирана доставка и подобряване на терапевтичния профил на химичните съединения.

В дисертацията за придобиване НС „Доктор на науките“ са включени 10 публикации, отпечатани в световно-признати списания с общ импакт фактор 48,9. Осем статии са публикувани в списания с кuartил Q1, 1 с Q3 и 1 с Q4. Общо те дават 227 точки по показател Г, които превишават двукратно изискуемите 100 точки. Представен е списък от 87 цитирания на тези статии, които генерират 174 точки при изискуеми 100 точки.

Очевидно е, общият брой точки по показателите надхвърля изискуемия минимум за защита на дисертационен труд за придобиване на научната степен „Доктор на науките“.

След представяне на публикациите в три раздела на резултатите е направено обобщено обсъждане, завършващо със заключение, научни приноси, изводи и насоки за бъдещи изследвания на авторката. Представени са 15 конкретни извода, които съответстват пряко на задачите на дисертационния труд. Въз основа на тях проф. Угринова е извела научните приноси, според техния характер.

Фундаменталната значимост на приносите се изразява в намиране на общите ограничени уязвимости на туморните клетки, свързани с нарушения в редокс-хомеостазата/оксидативен стрес, геномната стабилност/репликационен стрес и механизмите на клетъчно оцеляване/програмирана клетъчна смърт. Установена е ключовата роля на тумор-супресорния фактор p53 в реализиране на тези патологични събития. По този начин авторката доказва, че изследваните нови агенти проявяват способност да въздействат преимуществено върху туморните клетки при относително щадене на нормалните клетъчни популации.

Като принос с експериментален характер е охарактеризиране и разкриване на молекулния механизъм на противотуморното действие на нови синтетични съединения, като фeroцен-камфор-сулфонамидни производни и хетероциклично-анулирани бензодиоксин- и бензофуран-съдържащи нафталимиди. В основата на селективната им атака към туморните клетки е способността да модулират p53- и NF-κB-зависими сигнални пътища, както и да индуцират оксидативен и репликационен стрес, необратими ДНК увреждания и последваща апоптотична клетъчна смърт. Предоставени са нови данни за противотуморната активност и механизмите на действие на природни продукти от животински (черноморски охлюв *Rapana venosa*), растителен и гъбен произход.

Принос с приложна значимост е разработване на нови биоразградими полимерни наносистеми за доставка на антитуморни агенти, осигуряващи подобрена разтворимост стабилност и фармацевтична приложимост на биологично активните съединения. Това е изключително перспективно направление, набелязано от проф. Угринова в контекста на разработване ново поколение полимерни наносистеми за комбинирана доставка на siRNA и противотуморни средства, приложими за прицелна терапия.

Заключение: Представеният дисертационен труд на проф. Ива Угринова е резултат от задълбочени, интердисциплинарни и високо-технологични научни изследвания от фундаментална значимост за клетъчната и молекулярна туморна биология, с висок транслационен потенциал за медицината. Те са получили високо международно признание като високо рангови в световната научна литература. Авторката е развила оригинална концепция, че разнородни по произход нови химични агенти и природни вещества се насочват към ограничен набор от ключови молекулни уязвимости на туморната клетка – оксидативен и репликационен стрес, ДНК увреди и програмирана клетъчна смърт с централно място на p53 в тези патологични събития. Нейните настоящи приноси и бъдещи търсения са изключително обещаващи за разработване на нови стратегии за ефективна селективна и прицелна терапия на онкологичните заболявания.

Предвид горе изложеното, убедено давам положителна оценка на дисертационния труд на проф. Ива Угринова, озаглавен „Обща мишена, различни агенти: фундаменталните уязвимости на туморната клетка, като основа за селективно противотуморно действие“ и предлагам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват „ЗА“ присъждане на научната степен „доктор на науките“ на проф. Угринова по специалност „молекулярна биология“ Професионално направление 4.3. „Биологически науки“.

10.09.2026 г.

чл.-кор. проф. Нина Атанасова, дбн