

СТАНОВИЩЕ

по дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор на биологическите науки” в Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.3. Биологически, специалност „Молекулярна биология“ към секция „Структура и функция на хроматина“, ИМБ, БАН

Тема на дисертацията: Обща мишена, различни агенти: Фундаменталните уязвимости на туморната клетка като основа за селективно противотуморно действие

Автор: Проф. д-р Ива Угринова

от проф. д-р Таня Иванова Топузова-Христова, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски”, член на научното жури, определено със заповед №150-ОБ от 13.07.2026 г. на Директора на Института по молекулярна биология, БАН

1. Кратка биографична справка за кандидата

Проф. Ива Угринова завършва Биологическия факултет на Софийския университет през 1992 г. със специалност „Биотехнология“, специализация по „Генно и клетъчно инженерство“. Придобива образователна и научна степен „доктор” в ИМБ, БАН през 2002 г. със защита на дисертация на тема: “Пост-синтетично ацетилиране на нехистонови белтък NMGB1 – характеристика и ДНК свързващи свойства”. Има специализации в Ecole Normale Supérieure de Lyon – Лион, Франция с финансиране от НАТО -2004-2005 г. и от Région Rhône-Alpes – 2007 г.

Цялата ѝ научна кариера е свързана с ИМБ-БАН, където последователно преминава през всички академични позиции от докторант до академичната длъжност „Професор“, която заема през 2019 г. От 2013 г. до сега е завеждащ секция „Структура и функции на хроматина“, като от 2014 до 2022 г. съвместява тази длъжност и с длъжността Директор на ИМБ, а от 2022 г. до момента е заместник директор на същия институт. Била е гост професор в École Normale Supérieure de Lyon – Лион, Франция през 2008 г. и 2014 г.

Проф. д-р Ива Угринова Златкова работи активно в областта на молекулярната биология и епигенетиката. Основния фокус на нейните изследвания е структурната организация на хроматина и ролята на нехистоновите NMGB белтъци в регулацията на процесите в клетъчното ядро. Този проблем логично е свързан и с изясняване на механизми на онтогенеза и съществен принос в експерименталната онкология, както и разработването на нови противотуморни терапии. В тази връзка екипът на проф. Угринова се включва в изпитването на нови съединения (коаморфни лекарствени структури, метални комплекси и наноматериали), изследвайки техния капацитет за таргетирано цитотоксично действие срещу туморни клетки. Тези изследвания намират логично продължение и във включените в дисертационния труд разработки. Ръководител е на два национални проекта, финансирани от ФНИ на МОН, по темата на дисертационния труд: Д01/217 от 30.11.2018г. на Тема:

„Иновативни нискотоксични биологично активни средства за прецизна медицина” (приключил) и КР06-Н61/1 от 13.12.2022 г. Тема: „Антитуморна активност и механизъм на действие на новосинтезирани ДНК интеркалиращи хетероциклично кондензирани нафталимиди“ (текущ). Част от изследванията са финансирани от още три национални изследователски проекта, в които проф. Угринова е участник и към които има изказани благодарности в дисертационния труд.

2. Обща характеристика и актуалност на дисертационния труд

Количествени показатели: Обемът на дисертацията е 275 страници, които са разпределени в 12 глави, спазващи общоприетата схема за подобен труд: Увод, Литературен обзор (55 стр.), Цел, подкрепена от пет конкретни научни задачи, Резултати (187 стр.), Обобщено обсъждане, Заключение, Приноси, Изводи, Перспективи и бъдещо развитие на изследванията и Списъци на съкращенията, публикации и цитирана литература. В главата Резултати са представени отделните публикации, обобщени в дисертационния труд, като са интегрирани в пълен обем в текста, включително цитирана литература към всяка от тях. Този начин на представяне на дисертационен труд за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ е допустим, съгласно т. 2.2 от Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Института по молекулярна биология „акад. Румен Цанев“ (ИМБ) при БАН. Публикациите са групирани в три тематични направления, съответстващи на основните изследователски области на дисертацията. Цитирани са 158 литературни източници, от които 105 (над 66%) са от последните 5-6 години.

Актуалност: Онкологичните заболявания все още са предизвикателство в биомедицинските изследвания, поради голямото отражение в социален аспект и трудностите, които се срещат при тяхното лечение. Използваните за химиотерапия препарати често имат ниска селективност и водят до значително влошаване на качеството на живот на пациентите, което прави търсенето на нови подходи, препарати и мишени при лечението на рак особено актуални. Получените резултати очертават няколко перспективни направления за бъдещи изследвания: 1) изследване на хетероциклично-анулираните нафталимидни производни и изясняване на механизмите им на действие; 2) създаване на ново поколение функционализирани полимерни наносистеми за комбинирана доставка на siRNA, противотуморни лекарства и природни биологично активни молекули; 3) фракциониране и идентифициране на активните противотуморни компоненти на хемолимфата на *Rapana venosa* и 4) изследването на природни продукти, получени чрез съвременни екологично съобразни технологии с цел идентифициране на високоселективни вещества с противотуморно действие.

Цел и задачи: Целта на настоящия дисертационен труд е да се покаже, че структурно различни синтетични и природни биологично активни агенти могат да реализират селективен противотуморен ефект чрез въздействие върху ограничен брой фундаментални уязвимости на туморната клетка, и да се разработят подходи за повишаване на тяхната фармацевтична приложимост чрез съвременни полимерни наносистеми. Поставените

задачи във връзка с това са отлично планирани, като е приложен клетъчен модел, който позволява оценката на клетъчен отговор при наличие или отсъствие на функционален p53 и при атакуване на ключови процеси в раковите клетки, свързани с поддържането на геномната стабилност, редокс-хомеостазата и програмите за клетъчно оцеляване. Тези три основни целеви области са атакувани с различни по състав препарати и клетъчният отговор е оценен с адекватни съвременни клетъчно и молекулярно-биологични подходи.

3. Оценка на публикациите и личния принос на кандидата

В дисертационния труд са включени общо 10 научни публикации, от които 8 с импакт фактор и ранг Q1, една с ранг Q3, една с ранг Q4. И в десетте посочени публикации проф. Угринова е последен (водещ) автор, което е показател за съществен личен принос при изработването и оформянето на тези публикации. В авторската справка за съответствие има посочени още три публикации с импакт фактор и ранг Q1 в годината на публикуване, които са публикувани непосредствено преди посоченият в дисертацията период и са свързани с темата на дисертацията. Публикациите са групирани в три различни направления, според използваната група съединения: 1) изследване на фeroцен-камфор-сулфонамидните производни (DK-164, CC-78) и тяхното наноформулиране; 2) представящи бензодиоксин- и бензофуран-анулираните нафталимидни производни като индуктори на репликационен стрес и ДНК увреждания, с двойна p53-зависима и p53-независима активност; и 3) изследване на биологично активни вещества от природни източници за противотуморна активност.

Финансово изследванията са подкрепени от общо четири национални проекта, финансирани от ФНИ на МОН, и Националната научна програма „Иновативни нискотоксични биологично активни средства за прецизна медицина“ — БиоАктивМед на МОН, договор № Д01/217.

Справка за цитиранията: В представения дисертационен труд са включени 10 научни публикации предимно с ранг Q1, публикувани в периода 2021–2026 г., с общ импакт фактор 48.9 и 87 независими цитирания. Високата цитируемост е добър показател за значимостта на разглеждания научен проблем.

Наукометрични показатели: От посоченото до тук ясно личи, че наукометричните показатели надвишават изискванията на ЗРАСРБ и дисертацията напълно отговаря на критериите за присъждане на научната степен „Доктор на науките“. Освен фиксираните 50 т. за образователно-научната степен Доктор и 100 точки за представен дисертационен труд (група показатели А и Б), проф. Ива Угринова участва с 227 точки по показател Г (при необходими 200) и 174 точки по показател Д (при необходими 100), като по този начин надхвърля с 22% изискванията по Закона и Правилника.

4. Научни и научно-приложни приноси

Дисертацията обобщава една последователна изследователска програма – от откриването на нови синтетични и природни антитуморни агенти, през изясняването на

техните молекулни механизми на действие, до разработването на ефективни системи за доставка. Друго голямо предимство на дисертационния труд е хипотезата, че структурно различни синтетични и природни агенти могат да индуцират противотуморен ефект чрез конвергенция към общи клетъчни механизми. Това позволява да се направят съответните изводи и заключения относно антитуморното действие на отделните препарати и дава насоки в търсенето на нови препарати, приложими в противотуморните терапии и разработване на подходи за повишаване на тяхната селективност и фармацевтична приложимост.

В дисертацията са формулирани четири приноса с фундаментален характер относно основните уязвимости на туморните клетки и ключовата роля на p53 в стрес-индуцирания клетъчен отговор; четири приноса с експериментален характер, касаещи охарактеризирането на противотуморният потенциал и молекулният механизъм на действие на серия фeroцен-камфор-сулфонамидни производни, хетероциклично-анулирани бензодиоксин- и бензофуран-съдържащи нафталимидни производни, както и природни продукти от хемолимфни фракции от черноморския охлюв *Rapana venosa*, от растителен и гъбен произход, включително канабидиол, екстракти от *Croton lechleri* и *Amanita muscaria*; един принос с приложен характер относно биоразградими полимерни наносистеми, осигуряващи подобрена разтворимост, стабилност и фармацевтична приложимост

Приемам изцяло приложния и експерименталните приноси, които несъмнено са оригинални и отразяват постигнатото в изпълнение на научните проекти ново знание. Фундаменталните приноси са формулирани по-общо и третият (за наличието на алтернативни p53-независими механизми за индуциране на клетъчна смърт) е по-скоро потвърдителен. Въпреки това, дисертационният труд показва различен аспект от механизмите на противотуморно действие и дава насоки в търсенето на нови, по-ефективни и високоселективни антитуморни препарати.

6. Критични бележки и препоръки

Включването на пълните текстове на публикациите в самия дисертационен труд е нестандартен подход при представянето на резултатите и прекъсва текста на научния труд, но се компенсира от общия обзор и обобщеното им обсъждане след това. Този начин на представяне отговаря на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в ИМБ, БАН. Така, обаче, се нарушава баланса между отделните глави и финалния труд съдържа едновременно части на английски и на български език, което също е необичайно за подобен вид научни трудове, накъсва логиката на текста и затруднява общото възприемане на голямата по обем информация. В автореферата са представени само първите страници от публикациите с техните абстракти, което значително снижава обема му, но пък читателят трябва да издирва самите публикации, за да придобие пълна представа за обсъжданите резултати. По-удачно би било да се включат избрани съществени резултати, с които да се подкрепи направеното обсъждане и изводи.

Добро впечатление прави главата Перспективи и бъдещо развитие на изследванията, в която ясно са набелязани следващите стъпки в бъдещото развитие на представената изследователска програма.

5. Заключение

В заключение, представеният дисертационен труд на тема „Обща мишена, различни агенти: Фундаменталните уязвимости на туморната клетка като основа за селективно противотуморно действие“ с автор проф. д-р Ива Угринова е под формата на сборник от научни публикации съпроводен от изчерпателен литературен обзор и свързваща дискусия. Дисертацията, както и включените в нея научни публикации напълно отговарят и надвишават наукометричните изисквания по ЗРАСРБ и Правилника на ИМБ, БАН. Формулирана е и е доказана хипотезата, че структурно различни синтетични и природни агенти могат да индуцират противотуморен ефект чрез конвергенция към общи клетъчни механизми. Представената научна програма поставя основата за няколко перспективни бъдещи посоки на изследване, което ще осигури приемственост и устойчивост на научните изследвания в ръководената от проф. Ива Угринова група.

Всичко казано до тук ми дава основание за положителна оценка и убедено препоръчвам на уважаемото жури да присъди научната степен „Доктор на науките“ на проф. Ива Угринова.

гр. София

14.09.2026

Подпис:

(проф. д-р Таня Топузова-Христова)