

РЕЗЮМЕТА на публикациите на гл. ас. д-р Мария Петрова на български език

Резюметата на публикациите са представени според годината на публикуване във възходящ ред. Номерацията съответства на тази от Списъка с публикации, с които кандидата участва в конкурса.

1. Г7. Ugrinova, I., **Petrova, M.**, Chalabi-Dchar, M., Bouvet, P. (2018). Multifaceted nucleolin protein and its molecular partners in oncogenesis. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 111, 133-164. JCR-IF₂₀₁₈ 3.78, SJR₂₀₁₈ 1.17, Q2₂₀₁₈ <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.08.001>.

РЕЗЮМЕ

Открит през 1973 г., нуклеолинът е един от най-разпространените фосфопротеини в ядрото. Способността на нуклеолина да участва в множество клетъчни процеси вероятно се дължи на неговата структурна организация и способността му да образува различни взаимодействия с други протеини. Много функции на нуклеолина засягат клетъчните процеси, участващи в онкогенезата - например: в биогенезата на рибозомите; при поправка на ДНК, ремоделиране и стабилност на генома; в клетъчното делене и оцеляване; в сигналните пътища на хемокините и растежните фактори; в ангиогенезата и лимфангиогенезата; в епително-мезенхимния преход; и в механизма, свързан със способността на стволовите клетки да се специализират. В този обзор ще опишем различните функции на нуклеолина в онкогенезата чрез взаимодействието му с други белтъци.

2. Г7. Haladjova, E., Halacheva, S., Momekova, D., Moskova-Doumanova, V., Topouzova-Hristova, T., Mladenova, K., Doumanov, J., **Petrova, M.**, Rangelov, S. (2018). Polyplex Particles Based on Comb-Like Polyethylenimine/Poly (2-ethyl-2-oxazoline) Copolymers: Relating Biological Performance with Morphology and Structure. *Macromolecular bioscience*, 18(4), 1700349. JCR-IF₂₀₁₈ 2.89, SJR₂₀₁₈ 0.83, Q1₂₀₁₈ <https://doi.org/10.1002/mabi.201700349>.

РЕЗЮМЕ

Настоящият труд е фокусиран върху приложението на гребеновидни съполимери на полиетиленимин с поли(2-етил-2-оксазолин) (LPEI-comb-PEtOx) с различни плътности на присаждане и степени на полимеризация на PEI и PEtOx, за доставяне на молекули ДНК в клетките. Съполимерите образуват малки и добре дефинирани

частици при повишена температура, които се използват като платформи за свързване и кондензиране на ДНК. Електростатичните взаимодействия между частиците и ДНК водят до образуване на полиплексни частици под 100 nm с тясно разпределение на размера, различна морфология и структура. Изследваните системи за доставяне на гени показват ефективност на трансфекция в зависимост от топологията на съполимерната верига, формата на полиплексните частици и пътищата на интернализиране. Флоуцитометрията показва повишена ефективност на трансфекция на полиплексите с удължена и елипсовидна морфология. Предварителното проучване за биосъвместимост на серия от човешки клетъчни линии показва, че чистите съполимери и техните полиплекси са практически лишени от цитотоксичност.

3. Г7. **Petrova, M.**, Schroeder, M., Pasheva, E., Todorova, J., Ugrinova, I. (2019). Generation of Stable Cell Lines Expressing GFP-HMGB1 Fused Protein for Studying Autophagy. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 72(9), 1221-1226. JCR-IF₂₀₁₉ 0.34, SJR₂₀₁₉ 0.22, Q2₂₀₁₉ DOI: [10.7546/CRABS.2019.09.09](https://doi.org/10.7546/CRABS.2019.09.09).

РЕЗЮМЕ

Генетично кодирани биодетектори позволяват неинвазивно изобразяване на специфични биохимични или биоразпознаващи процеси със запазване на субклетъчна пространствена и времева информация. Кондензираните флуоресцентни белтъци революционизираха способността на изследователите да изучават локализацията и динамиката на белтъци в живи клетки. Наскоро HMGB1 беше открит като един от ключовите регулатори на взаимодействието между автофагията и апоптозата. Ролята на белтъка и в двата процеса е свързана с неговата транслокация от ядрото към цитоплазмата. За да изследваме ролята на HMGB1 в процеса автофагия, ние създадохме следните клетъчни линии: човешки A549 – белодробен аденокарцином (експресиращ див тип p53) и H1299 – недребноклетъчен белодробен карцином (не експресират белтъка p53), които да експресират HMGB1, слят в С-края със зеления флуоресцентен белтък (GFP). При оборудване с флуоресцентен микроскоп за автоматизирано получаване на изображения на живи клетки, този базиран на HMGB1-GFP биодетектор е подходящ инструмент за наблюдение динамиката на транслокацията на HMGB1 от ядрото към цитоплазмата, което се счита за отличителен белег на автофагия.

4. **B4.** Schröder, M., Yusein-Myashkova, S., **Petrova, M.**, Dobrikov, G., Kamenova-Nacheva, M., Todorova, J., Pasheva, E., Ugrinova, I. (2019). The effect of a ferrocene containing camphor sulfonamide DK-164 on breast cancer cell lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(15), 1874-1886. JCR-IF₂₀₁₉ 2.05, SJR₂₀₁₉ 0.54, Q3₂₀₁₉ <https://doi.org/10.2174/1871520619666190724094334>.

РЕЗЮМЕ

Лекарствената резистентност е основна причина за неуспешно лечение на рак. Повечето терапии включват множество агенти, за да го преодолеят. Все по-често във фокуса на научните изследвания са съединения, които проявяват силен анти туморен ефект, но без да увреждат нормалните клетки. Химиотерапевтиците, комбиниращи различни части и функционални групи в една молекула, могат да повлияват различни регулаторни пътища в клетката и по този начин да достигнат по-висока ефикасност от агентите, които засягат само един клетъчен процес.

Методи: Изследвахме ефекта на наскоро синтезиран фероцен-съдържащ камфор сулфонамид DK-164 върху две клетъчни линии от рак на гърдата и една неракова клетъчна линия от гърдата. Цитотоксичните ефекти бяха оценени с помощта на стандартната редуция на багрилото МТТ и с клоногенен анализ. Ефектите от процесите апоптоза или автофагия бяха оценени съответно чрез тестове за свързване на Анексин V или образуване LC3 точки (LC3 puncta). Блокирането на клетъчния цикъл беше определено с помощта на флоуцитометрия. За оценка на локализацията и клетъчното разпределение на ключовите регулаторни фактори NFκB и p53 бяха използвани Western blot и имунофлуоресценен анализ.

Резултати: Съединението DK-164 има добре изразена цитотоксичност, по-висока към раковите клетки (MDA-MB-231 и MCF-7) в сравнение с нераковите (MCF-10A). Стойността на IC50 на веществото води до блокиране на клетъчния цикъл във фаза G1 и индуцира апоптоза до 24 часа и в двете туморни линии, въпреки че е по-изразена в MCF-7, експресираща функционален p53. Третирането с концентрация съответстваща на IC50 на съединението води до активиране на автофагия и в двете туморни линии, но е по-добре изразена в по-агресивната ракова линия (MDA-MB-231).

Заклучение: Тестваното съединение DK-164 показва обещаващи свойства на потенциален терапевтичен агент.

5. Г7. Pasheva, E., **Petrova, M.**, Yusein-Myashkova, S., Todorova, J., & Ugrinova, I. (2020). The cellular translocation of NF-kappa B in breast cancer cell lines is affected by HMGB1 protein but not by its truncated form. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 73(8), 1086-1091. JCR-IF₂₀₂₀ 0.38, SJR₂₀₂₀ 0.24, Q2₂₀₂₀ DOI: [10.7546/CRABS.2020.08.06](https://doi.org/10.7546/CRABS.2020.08.06).

РЕЗЮМЕ

Ядреният фактор kappa B (NF-κB) е добре известен транскрипционен фактор, който контролира различни прицелни гени, важни за множество биологични процеси като възпаление, имунитет, рак и хронични възпалителни заболявания. NF-κB може да се активира от различни извънклетъчни фактори, които водят до повишената му активност, характерна за различни видове човешки рак, особено рак на гърдата. Ето защо сигнализирането чрез NF-κB е обект на интензивни изследвания и отдавна е насочено към терапия на рак. Установени са стимули като некротизиращ фактор α (TNFα) и интерлевкин (IL)-1β, които водят до промяна в локализация на NF-κB от цитоплазмата в ядрото, което инициира експресията на прицелни гени. Друга молекула, за която се съобщава като предполагаем регулатор на туморогенезата, експанзията и инвазията на раковите клетки, е белтъкът от групата с висока подвижност High mobility group box-1 (HMGB1). HMGB1 може да се секретира извън клетката, където се предполага, че действа като цитокин, причиняващ туморогенеза, възпаление и повишен метастатичен потенциал на туморните клетки. Фокусирахме се върху активността на NF-κB в клетъчните линии от рак на гърдата (MCF7-неинвазивни, MDA-MB-231-инвазивни) като предполагаема мишена на HMGB1. Установихме, че само цялата молекула на HMGB1 увеличава клетъчната подвижност и индуцира преместването на NF-κB от цитоплазмата към ядрото и в двете клетъчни линии от рак на гърдата. Скъсената форма на HMGB1 няма функционален ефект.

6. Г7. Dushkov, A., **Petrova, M.**, Todorova, J., Gospodinov, A., Ugrinova, I. (2021). Natural medicine: an evaluation of the *in vitro* cytotoxic effect of several Bulgarian fungal species on two panels of cancer cell lines. *Bulgarian chemical communications*, 53(A), 035-041. JCR-IF₂₀₁₇ 0.24, SJR₂₀₂₁ 0.17, Q4₂₀₂₁ – 12 т. DOI: [10.34049/bcc.53.A.0005](https://doi.org/10.34049/bcc.53.A.0005).

РЕЗЮМЕ

Лечебният потенциал на диворастящите български гъби доскоро беше неизследван от българската научна общност. Въпреки че много от гъбите в областта отдавна са били ценени от жителите като източник на храна, не се е смятало, че имат лечебна стойност като на определени местни билки. Въпреки това нарастващата част от научната литература, потвърждаваща разнообразните полезни ефекти на много азиатски гъби (отдавна ценени от древните медицински традиции на съответните им региони), както и донякъде изненадващото откритие, че някои от същите тези гъби могат да бъдат намерени в България, предизвика интереса ни към изследване на ефектите, които те могат да имат върху различни видове рак, като допълнителни към съществуващите вече терапии, или разкриващи нови методи за лечение, базирани на екстракти от гъби. Пригответихме различни етанолни и водни екстракти от гъбите *Trametes versicolor*, *Lenzites betulina*, *Fomes fomentarius*, *Fomitopsis betulina* и *Amanita muscaria*. Изследвахме *in vitro* първичния цитотоксичен ефект на тези груби екстракти върху панел от човешки ракови клетъчни линии от кожа и бял дроб с цел да се установят техните IC50 стойности чрез МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиев бромид) тест. Това ни позволи да ги сравним и ни даде перспектива за бъдещи изследвания. Нашите резултати показват, че всички екстракти проявяват различна степен на цитотоксичност дори при ниски концентрации, което налага допълнителни проучвания за техния противораков потенциал.

7. Г7. Todorova, J., Lazarov, L. I., **Petrova, M.**, Tzintzarov, A., Ugrinova, I. (2021). The antitumor activity of cannabidiol on lung cancer cell lines A549 and H1299: the role of apoptosis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 35(1), 873-879. JCR-IF₂₀₂₁ 1.76, SJR₂₀₂₁ 0.38, Q3₂₀₂₁ <https://doi.org/10.1080/13102818.2021.1915870>.

РЕЗЮМЕ

В последните години, приложението на нови противоракови агенти е фокусирано върху замяната на конвенционалните химиотерапевтици със съединения, получени от природни продукти. Канабидиолът (CBD) е един от 113-те канабиноида, извлечени от растението *Cannabis sativa*, който се характеризира със сложна и не напълно разкрита биологична функция. За разлика от другия най-разпространен канабиноид в *Cannabis sativa* – тетраhydroканабинола, канабидиолът има нисък афинитет към ендоканабиноидните рецептори и проявата на неговата активност изглежда не зависи от ендоканабиноидната система. Канабидиолът се използва

при лечението на много заболявания, включително някои видове рак. Целта на нашето изследване беше да се оцени цитотоксичната активност на канабидиола и неговия ефект върху процеса на програмирана клетъчна смърт. Този процес е пряко въввлечен в антитуморния ефект на много лекарства. Използвани са две клетъчни линии от рак на белия дроб, A549, експресираща p53 и H1299, нулев мутант по p53. Процесът апоптоза се наблюдава чрез тест с Annexin V и активирането на каспази 3/7. Открихме, че третирането с CBD води до дозово-зависимо увеличение на апоптозата в клетки от A549, експресиращи белтъка p53. Нивото на апоптоза в клетки от H1299, неекспресиращи белтъка p53, е много пониско и не изглежда да зависи от приложената доза. Въпреки това, общата клетъчна жизнеспособност е сходна за двете клетъчни линии, което се дължи на повишената некроза, наблюдавана в клетки от H1299.

8. Г7. Haladjova, E., Chrysostomou, V., **Petrova, M.**, Ugrinova, I., Pispas, S., Rangelov, S. (2021). Physicochemical properties and biological performance of polymethacrylate based gene delivery vector systems: Influence of amino functionalities. *Macromolecular Bioscience*, 21(2), 2000352. JCR-IF₂₀₂₁ 5.86, SJR₂₀₂₁ 0.89, Q1₂₀₂₁ <https://doi.org/10.1002/mabi.202000352>.

РЕЗЮМЕ

Оценяват се и се сравняват физикохимичните и биологичните характеристики на полиплекси, базирани на два идентични съполимера, носещи третични amino или кватернерни амониеви групи. Поли(2-(диметиламино) етил метакрилат)-b-поли(олиго(етиленгликол) метил етер метакрилат) блок съполимер (PDMAEMA-b-POEGMA) се синтезира чрез полимеризация с обратимо добавяне на фрагментация на веригата. Третичните амини на PDMAEMA се превръщат в кватернерни амониеви групи чрез кватернизация с метил йодид. Двата съполимера спонтанно образуват добре дефинирани полиплекси с ДНК. Определят се размерът, зета потенциалът, моларната маса, числото на агрегация и морфологията на полиплексните частици. Родителският PDMAEMA-b-POEGMA проявява по-голям буферен капацитет, докато съответният кватернизиран съполимер (QPDMAEMA-b-POEGMA) показва по-силен афинитет на свързване към ДНК, давайки неизменно по-големи по размер и моларна маса частици, носещи по-голям брой молекули ДНК на частица. Експериментите показаха, че QPDMAEMA-b-POEGMA е по-ефективен при трансфекция с pEGFP-N1 от

родителския съполимер, което се дължи на по-големия размер, моларна маса и ДНК товар, както и на ефективния клетъчен трафик, който доминира над повишената способност за ендо-лизозомно изпускане на PDMAEMA-b-POEGMA.

9. Г7. Kalinova, R., Valchanova, M., Dimitrov, I., Turmanova, S., Ugrinova, I., **Petrova, M.**, Vlahova, Z., Rangelov, S. (2021). Functional polyglycidol-based block copolymers for DNA complexation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9606. JCR-IF₂₀₂₁ 6.21, SJR₂₀₂₁ 1.18, Q1₂₀₂₁ <https://doi.org/10.3390/ijms22179606>.

РЕЗЮМЕ

Генната терапия е иновативен терапевтичен метод за лечение на генетични заболявания, при които от ключово значение е снабдяването на прицелни клетки с нуклеинови киселини. Настоящото изследване е насочено към оценка на потенциала на съполимерите на базата на линеен полиглицидол като носители на нуклеинови киселини. Чрез предварително синтезирани поли(алил глицидил етер)-b-полиглицидол блок съполимери като прекурсори бяха получени функционални съполимери с линеен полиглицидол като нейонен хидрофилен блок и втори блок, носещ висящи групи на амин хидрохлорид. Аминните функционалности бяха въведени чрез високоефективно радикално добавяне на 2-аминоетантиол хидрохлорид към алкеновите странични групи. Модифицираните съполимери образуват свободни агрегати със силно положителен повърхностен заряд във водна среда, стабилизирани от присъствието на додецилни остатъци в края на съполимерните структури и взаимодействията на водородните връзки в полиглицидолните сегменти. Съполимерните агрегати успяха да кондензират ДНК в стабилни и компактни наноразмерни полиплексни частици чрез електростатични взаимодействия. Съполимерите и съответните им полиплекси показаха ниска до умерена цитотоксичност върху панел от човешки ракови клетъчни линии. Оценката на клетъчната интернализация демонстрира способността на полиплексите успешно да доставят ДНК в раковите клетки.

10. Г7. Todorova, J., **Petrova, M.**, Pasheva, E., Ugrinova, I. (2022). The Effect of HMGB1 Protein and Its Truncated Form on the Expression of RAGE Variants in Breast Cancer Cells. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 75(10), 1462-1468. JCR-IF₂₀₂₂ 0.3, SJR₂₀₂₂ 0.18, Q3₂₀₂₂ <https://doi.org/10.7546/CRABS.2022.10.08>.

РЕЗЮМЕ

HMGB1 е ДНК-свързващ ядрен белтък. Свойствата му да свързва различни не-В ДНК конформации, а също и да огъва линейна ДНК сочат, че белтъкът участва в основни клетъчни процеси като репликация на ДНК, поправка, транскрипция, ремоделиране и др. HMGB1 играе важна роля извън клетката като се освобождава пасивно от некротичните клетки и активно от апоптотичните такива, и се свързва със своя специфичен рецептор RAGE (receptor for advanced glycation end products). Взаимодействието на HMGB1 с RAGE е въввлечено в различни заболявания, включително рак. Докладвани са различни разтворими форми на RAGE, чиято функционална роля е да служат за привличане на лигандите, като по този начин блокират сигналния път. Как лигандите регулират производството на вариантите на RAGE е обект на огромен научен интерес. Изследвахме ефекта на HMGB1 и неговата скъсена форма без С-край върху експресията на RAGE с пълна дължина (flRAGE) и разтворим RAGE (sRAGE) в клетъчни линии от рак на гърдата: MCF7 представлява хормонално-зависим рак с по-добра прогноза и MDA-MB-231 – хормонално-независим със значителен инвазивен капацитет. HMGB1 стимулира общата експресия на RAGE в двете ракови клетъчни линии, но при MCF7 съотношението се променя и е в полза на мембраната фракция. Липсата на С-край в HMGB1 провокира промени в експресията на RAGE в клетки от MCF7, сравними с тези на цялата молекула на HMGB1. В клетки от MDA-MB-231 общото количество RAGE е слабо повлияно, но е напълно представено от мембранната форма, а разтворимата е в незначителни количества.

11. Г7. **Petrova, M.**, Ugrinova, I., Pasheva, E. (2022). The Expression Level of RAGE Forms in Different Cancer Cell Lines. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 75(5), 694-699. JCR-IF₂₀₂₂ 0.3, SJR₂₀₂₂ 0.18, Q3₂₀₂₂
<https://doi.org/10.7546/CRABS.2022.05.09>.

РЕЗЮМЕ

Рецепторът RAGE (receptor for advanced glycation end products) е разположен на повърхността на клетката, мултилиганден рецептор от суперфамилията на имуноглобулините. Интересът на изследователите към RAGE беше засилен от факта, че той се експресира в ниски нива при нормална физиология, но в различни патологични процеси като развитие на неврони, диабет, възпаление, невродегенеративни разстройства, прогресия на рака, сърдечно-съдови

заболявания (CVD) и т.н. неговата експресия е повишена. Рецепторът може да съществува като мембранно свързана с пълна дължина молекула и разтворима форма, като се счита, че балансът между количеството на разтворим и RAGE с пълна дължина може да бъде ключов фактор за индуцирани от RAGE патологични процеси. Различни човешки ракови клетъчни линии с различен инвазивен потенциал бяха изследвани за определяне нивото на експресия на формите на RAGE. В нашето изследване показахме, че при по-малко инвазивни ракови заболявания с по-добра прогноза като MCF7 клетъчна линия от рак на гърдата и A549 (NSCLC – недребноклетъчен рак на белия дроб) мембранната форма на RAGE е второстепенна, а при A549 дори липсва. Раковите клетки с висок инвазивен потенциал и лоша прогноза като MDA-MB-231, H1299 и HeLA експресират предимно рецептор с пълна дължина и sRAGE е слабо представен.

12. Г7. Todorova, J., **Petrova, M.**, Pasheva, E., Ugrinova, I. (2022). The Ratio of RAGE Isoforms Is Affected by HMGB1 and Its Truncated Form Only in A549 but not in H1299 Lung Cancer Cell Lines. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 75(6), 827-834. JCR-IF₂₀₂₂ 0.3, SJR₂₀₂₂ 0.18, Q3₂₀₂₂
<https://doi.org/10.7546/CRABS.2022.06.06>.

РЕЗЮМЕ

Рецепторът RAGE (receptor for advanced glycation end products) може да съществува в две форми: мембранно-свързана и разтворима. Експресията на RAGE е силно повишена по време на ембрионално развитие и намалява във всички диференцирани тъкани във възрастния организъм с изключение на белия дроб. Белодробният RAGE опосредства белодробен рак, белодробна фиброза, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), кистозна фиброза и др. Съобщава се, че ракът на белия дроб, един от най-инвазивните тумори, експресира ниски нива на RAGE. Специфичен RAGE лиганд е ядреният белтък HMGB1. Изследвахме ефекта на HMGB1 и неговата скъсена форма без C-край (HMGB1ΔC) върху експресията на RAGE в ракови клетъчни линии на недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) с различен инвазивен капацитет: A549 с по-добра прогноза и H1299 с негативен резултат. В A549 при добавяне на лиганд се наблюдават два важни резултата: (i) общата експресия на RAGE се увеличава 1,5 пъти и 1,7 пъти съответно при добавяне на HMGB1 или HMGB1ΔC, и (ii) се наблюдава мембранен вариант с пълна дължина (flRAGE), а в присъствието на HMGB1ΔC неговата експресия е сравнима с тази на

разтворимата форма. В контролните H1299 ракови клетки доминиращата форма на RAGE беше flRAGE, докато sRAGE представлява една трета от цялото количество на рецептора. HMGB1 и HMGB1ΔC не влияят на общото количество RAGE, както и на съотношението между flRAGE и sRAGE. В случая на рак на белия дроб, повисокото количество RAGE е свързано с по-добри прогнози и по-малка метастатична способност, което означава, че стимулирането на експресията на RAGE от HMGB1 и HMGB1ΔC в A549 се счита за положителна тенденция. В случая на по-агресивния рак на белия дроб H1299 и двата лиганда не променят поведението на RAGE и по този начин не влияят на инвазивния потенциал на раковите клетки.

13. **B4.** Schröder, M., **Petrova, M.**, Vlahova, Z., Dobrikov, G. M., Slavchev, I., Pasheva, E., Ugrinova, I. (2022). *In Vitro* Anticancer Activity of Two Ferrocene-Containing Camphor Sulfonamides as Promising Agents against Lung Cancer Cells. *Biomedicines*, 10(6), 1353. JCR-IF₂₀₂₂ 4.7, SJR₂₀₂₂ 0.9, Q1₂₀₂₂
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10061353>.

РЕЗЮМЕ

Успешният дизайн на противотуморни агенти често налага комбинирането на различни биологично-активни субединици в една молекула, които субединици повлияват различни регулаторни пътища в клетката и така постигат своята висока ефективност. Две производни на фероцена съединения – DK-164 и CC-78, с различни странични групи, бяха тествани за наличието на цитотоксичен потенциал върху следните клетъчни линии от недребноклетъчен рак на белия дроб: A549 и H1299, както и нераковата линия MRC5. DK-164 демонстрира забележителна селективност спрямо раковите клетки и по-изразена цитотоксичност срещу A549. Цитотоксичността на CC-78 срещу H1299 беше дори по-силна от тази на широко използваните противоракови агенти цисплатина и тамоксифен, но не показва забележителна селективност. Третирането на клетки от H1299, A549 и MRC5 с DK-164 за 48 ч. значително повиши флуоресцентния сигнал на белтъка NFκB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) в ядрата на клетки от трите клетъчни линии, докато CC-78 не предизвика промяна в локализацията на NFκB в клетки от нито една от изследваните клетъчни линии. И двете вещества водят до значително натрупване на p53 в ядрото на клетките от A549, но не и в нераковата MRC5 – линия. В A549, DK-164 генерира оксидативен стрес близък до позитивната

контрола след 48 ч., докато СС-78 демонстрира умерен ефект върху клетъчния редокс статус. В нераковите MRC5 клетки и двете вещества генерираха реактивни кислородни видове (ROS) близки до позитивната контрола за същия инкубационен период. Различните резултати, свързани с цитотоксичния потенциал на ДК-164 и СС-78, както и с изследваните клетъчни механизми, активирани в белодробни ракови клетки, могат да бъдат използвани с цел да се изведат специфичните функции на различните функционални групи на фероценовите съединения. Те биха могли да предоставят нова перспектива относно дизайна на противотуморни агенти.

14. Г7. Haladjova, E., **Petrova, M.**, Ugrinova, I., Forys, A., Trzebicka, B., Rangelov, S. (2022). Hollow spherical nucleic acid structures based on polymer-coated phospholipid vesicles. *Soft Matter*, 18(29), 5426-5434. JCR-IF₂₀₂₂ 3.4, SJR₂₀₂₂ 0.86, Q1₂₀₂₂ <https://doi.org/10.1039/D2SM00355D>.

РЕЗЮМЕ

Съобщено е за възможен синтез на кухи сферични нуклеинови киселини (hollow spherical nucleic acids – SNAs) с помощта на фосфолипидни липозоми. Тези конструкции се синтезират в химически лесно изпълним процес, включващ образуване на еднослойни липозоми, покриване на липозомите с тънък омрежен полимерен слой и присаждане на къси (около 20 бази) ДНК олигонуклеотидни вериги. Те се състоят от везикуларни ядра, съставени от достъпен фосфолипид (1,2-дипалмитоил-sn-глицеро-фосфохолин), докато нишките са умишлено подредени върху повърхността на везикуларните образувания. Първоначалната везикуларна структура и морфология се запазват по време на реакциите на покриване и присаждане. Иновативните кухи/везикуларни SNA се характеризират с хидродинамичен радиус и радиус на въртене от 78.3 и 88.5 nm съответно и умерено отрицателен (14,2 mV) зета (z) потенциал. Те носят хиляди (5868) олигонуклеотидни нишки на везикула, които не са силно радиално ориентирани и приемат неудължена конформация, както се очаква от по-малката стойност на плътността на присаждане в сравнение с критичната плътност на присаждане при преход към конформация на четка. Конструктите са практически лишени от токсичност и проявяват висок афинитет на свързване към комплементарни нуклеинови киселини. За разлика от всеки друг структурен мотив на нуклеинова киселина, те

преминават през клетъчната мембрана и навлизат в клетките без необходимост от трансфекционни агенти.

15. **B4. Petrova, M.**, Vlahova, Z., Schröder, M., Todorova, J., Tzintzarov, A., Gospodinov, A., Velkova, L., Kaynarov, D., Dolashki, A., Dolashka, P., Ugrinova, I. (2023). Antitumor Activity of Bioactive Compounds from *Rapana venosa* against Human Breast Cell Lines. *Pharmaceuticals*, 16(2), 181. JCR-IF₂₀₂₂ 4.6, SJR₂₀₂₂ 0.8, Q1₂₀₂₂ <https://doi.org/10.3390/ph16020181>.

РЕЗЮМЕ

Това изследване е първото съобщение, описващо обещаващата антитуморна активност на биологично-активни съединения, изолирани от хемолимфата на морски охлюв *Rapana venosa* – фракция с молекулна маса между 50 и 100 kDa и две структурни субединици (RvH1 и RvH2), тествани върху серия от човешки клетъчни линии от рак на гърда – шест линии от различни молекулярни подтипове на рак на гърдата MDA-MB-231, MDA-MB-468, BT-474, BT-549, SK-BR-3 и MCF-7 и нераковата MCF-10A. Фракцията с молекулна маса 50–100 kDa (HRv 50–100) показва добра антитуморна активност, проявяваща се чрез значително намаляване на клетъчната жизнеспособност, променена морфология, автофагия и активиране на p53 в третираните ракови клетки. Наблюдава се очевиден синергичен ефект при комбинация от HRv 50–100 с цисплатина при всички тествани клетъчни линии. Комбинацията от HRv 50–100 с цисплатина и/или тамоксифен е три пъти по-ефективна в сравнение с третирането само с класически химиотерапевтици. Основните белтъци в активната фракция с молекулни маси ~50 kDa, ~65 kDa, ~100 kDa, бяха идентифицирани чрез MALDI-MS, MS/MS анализи и биоинформатични методи. Установена е хомология с известни белтъци с антитуморен потенциал, открити в различни видове мекотели: белтък, подобен на пероксидаза, гликопротеини Aplysianin A, L-аминокиселинна оксидаза (LAAO) и функционалната единица с молекулна маса 50 kDa на RvH. Нашето проучване разкрива нови перспективи за приложение на HRv 50–100 като антитуморен агент, използван самостоятелно или като засилващ агент в комбинация с различни химиотерапии.

16. **B4. Schröder, M., Petrova, M.**, Dobrikov, G. M., Grancharov, G., Momekova, D., Petrov, P. D., Ugrinova, I. (2023). Micellar Form of a Ferrocene-Containing

Camphor Sulfonamide with Improved Aqueous Solubility and Tumor Curing Potential. *Pharmaceutics*, 15(3), 791. JCR-IF₂₀₂₂ 4.6, SJR₂₀₂₂ 0.8, Q1₂₀₂₂
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030791>.

РЕЗЮМЕ

Откритието на нови противоракови агенти с по-висока и по-специфична активност, както и с понижени странични ефекти в сравнение с конвенционалните химиотерапевтици е огромно предизвикателство за съвременните медицински проучвания. За да се постигне ефикасност, дизайнът на противораковите агенти трябва да обединява разнообразни биологично-активни субединици в една молекула, които да могат да повлияват различни регулаторни пътища в раковите клетки. Наскоро показахме, че новосинтезирано органометално вещество – фероцен-съдържащ камфор сулфонамид (DK164) – притежава обещаващо антипролиферативно действие срещу клетки от клетъчни линии от рак на гърдата и рак на белия дроб. Въпреки това, все още съществува проблема с разтворимостта му в биологични течности. В това изследване описваме нова мицеларна форма на DK164 със значително подобрена разтворимост във водна среда. DK164 беше вграден в биоразградими мицели на базата на поли(етилен оксид)-b-поли(α -цинамил- ϵ -карполактон-co- ϵ -карполактон)-b-поли(етилен оксид) триблок съполимер (PEO₁₁₃-b-P(CyCL₃-co-CL₄₆)-b-PEO₁₁₃). Бяха изследвани биологична активност на получените системи, както и физикохимичните им параметри (размер, разпределение на размера, зета потенциал, ефикасност на енкапсулацията). Използвахме цитотоксични тестове и флоуцитометрия, за да определим типа на клетъчна смърт, както и имуноцитохистохимия, за да проследим влиянието на вградения агент върху динамиката на ключови клетъчни белтъци (p53 и NF κ B) и процеса автофагия. Според нашите резултати, мицелната форма на органометалното производно на фероцен (DK-164-NP) показва няколко преимущества в сравнение със свободното вещество, като по-висока метаболитна стабилност, по-добра абсорбция от клетките, по-голяма достъпност и дългосрочно действие, докато същевременно поддържа близо същата биологична активност и противоракови свойства на агента.

17. B4. **Petrova, M.**, Vlahova, Z., Schröder, M., Tzintzarov, A., Velkova, L., Kaynarov, D., Dolashki, A., Dolashka, P., Ugrinova, I. (2023). Antitumor activity of bioactive compounds isolated from the hemolymph and mucus of the garden snail *Helix*

aspersa against a panel of human cancer cell lines. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 76(9), 1350-1359. JCR-IF₂₀₂₂ 0.3, SJR₂₀₂₂ 0.18, Q3₂₀₂₂
<https://doi.org/10.7546/CRABS.2023.09.05>.

РЕЗЮМЕ

Ракът е глобален здравословен проблем, което налага търсенето на нови ефективни и безопасни противоракови агенти. Природните продукти, получени от растения и животни, включително мекотели, в частност охлюви, привличат вниманието като потенциални източници на нови противоракови съединения. Хемоцианините (Hcs), големи гликопротеини, съдържащи мед и участващи в транспорта на кислород в мекотелите, са се доказали като обещаващи противоракови агенти. Това изследване се фокусира върху оценката на *in vitro* антитуморната ефикасност на биоактивни вещества, получени от хемолимфата на градинския охлюв *Helix aspersa* върху различни човешки ракови клетъчни линии, произлизащи от различни видове рак. Резултатите показват, че някои хемоцианинови субединици от *H. aspersa* проявяват цитотоксична активност, сравнима с цисплатина – широко използван химиотерапевтик. Допълнителни анализи потвърждават цитотоксичните ефекти на тестваните вещества върху раковите клетки. Проучването подчертава потенциала на природните съединения, получени от *H. Aspersa*, като алтернативни терапевтични средства за лечение на рак, като същевременно изтъква необходимостта от по-нататъшни изследвания. Идентифицирането на специфични белтъци, отговорни за наблюдаваните антипролиферативни ефекти в слузта на *H. aspersa*, дава информация и насока за разработването на нови терапии за рак.