

## **П Р И Н О С И**

**на доц. Радостина Ивайлова Александрова във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор“**

### **ПРИНОСИ ОТ НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ**

#### **ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ**

#### **1. В ОБЛАСТТА НА КЛЕТЪЧНАТА БИОЛОГИЯ, ЕКСПЕРИМЕНТАЛНАТА (ПАТО)МОРФОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ**

##### **1.1. Костно тъканно моделиране**

1.1.1. Доказана е ниската цитотоксичност на получени чрез високоенергетично сухо смилане нови бифазни калциеви фосфати, което илюстрира предимствата на този иновативен подход за създаване на нови материали с потенциално биомедицинско приложение.

**(Публикация 6)**

1.1.2. За пръв път са получени данни за обещаваща цитосъвместимост на приготвени на основата на бактериална целулоза хидрогелове като материали за костни импланти.

**(Публикация 11)**

##### **1.2. Генотоксичност**

С помощта на електрофоретично изследване на единични клетки в агарозен гел - Кометно изследване (стандартен вариант с клетки на висши еукариоти и вариант при дрожди *Saccharomyces cerevisiae*) са получени оригинални данни за използвани в хранителновкусовата промишленост добавки (Fast green, Indigo carmine, Erythrosine) да предизвикват увреждания в ДНК молекулите на третираните клетки, приложени дори в по-ниски от препоръчаните концентрации.

**(Публикация 18)**

**1.3. Биологична активност (цитотоксична / антитуморна, антимикробна, антивирусна, противопаразитна) на новосинтезирани съединения и природни продукти, експериментална фармакология и нанотехнологии**

### **1.3.1. Нанотехнологии**

1.3.1.1. Оценена е за пръв път токсичността на натоварени с квантови точки (QDs) поли(бутилцианоакрилатни) наночастици (PBCN), предназначени за визуализиране на биологични обекти. Установено е, че преживяемостта на клетки от линия СНО (яйчник на китайски хамстер), култивирани в присъствие на квантови точки, приложени в концентрации  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$  за 4, 24 и 48 часа, е  $\geq 80\%$ . При по-високите изследвани концентрации (12.5; 25 и  $50 \mu\text{g/ml}$ ) преживяемостта на клетките е  $\geq 70\%$  само при третиране в продължение на 4 часа, след което рязко спада.

**(Публикация 14)**

1.3.1.2. Получени са оригинални данни, които показват, че съчетаването на дендримери и хетероцикленни съединения с агенти, които потискат експресията / действието на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), ще забави растежа на тумора и/или ще предизвика разрушаване на раковите клетки.

**(Публикация 48)**

1.3.1.3. За пръв път е установено, че нови поли(пропиленаминови) металодендримери проявяват обещаваща цитотоксична активност (приложени в концентрации 0.01 до 30  $\mu\text{M}$ ) при култивирани в лабораторни условия клетъчни линии, получени от недребноклетъчен рак на белия дроб (A549), тройно негативен карцином на гърдата (MDA-MB-231) и карцином на шийката на матката (HELA).

**(Публикация 10)**

### **1.3.2. Биологична активност на вещества на клетъчно и молекулно ниво, Експериментална фармакология**

1.3.2.1. Поучени за оригинални данни за цитотоксичната и антимикробната активност на 32 метални съединения: а) 20 комплекси на метални йони [Cu(I, II), Co(II), Fe(II, III), Ni(II)] с лиганди тип Манихови бази - N,N'-бис(4-антипирилметил)пиперазин (BAMP) и N,N'-тетра-(антипирил-1-метил)-1,2-диаминоетан (TAMEN); б) 10 комплекси на Zn(II), Cu(II), Co(II), Na(I) и La(III) с жлъчни киселини (холева, дехидрохолева и литохолева); в) две основни соли на цинк и мед. Проучванията са проведени с широк набор от клетъчни култури (първични култури и постоянни клетъчни линии, човешки и животински, туморни и нетуморни клетки, монослойни култури и 3D колонии в полутечна среда), Грам/+ и Грам/- патогенни щамове бактерии и гъби, някои от които се характеризират с висока устойчивост към действието на широко използвани в хуманната и ветеринарната медицинска практика антибиотици. Установено е, че комплексите на Cu(I, II), Co(II) и Ni(II) с TAMEN проявяват по-висока антимикробна активност, докато съответните комплекси с BAMP намаляват в по-висока степен преживяемостта и пролиферативната активност на човешки и животински туморни и нетуморни клетки.

**(Публикации 13, 15, 23, 26, 28, 29, 30, 34, 37, 43, 47, 52, 53, 55, 56, 61, 68, 69, 70, 71, 73).**

1.3.2.2. За пръв път е изследвана антимикробната и цитотоксичната активност на новосинтезирани металокарборани (кобалт бис дикарболиди). Установено е, че две от

тези съединения (означени като Na[7] и Na[4]) проявяват обещаваща антимикробна способност, която е сравнима и дори превишава тази на използвания в клиничната ветеринарномедицинска практика широкоспектърен антибиотик тиамфеникол. Веществата са активни по отношение на широк кръг Гр/+ и Гр/- бактерии и гъби, включително спрямо устойчив към действието на метицилин щам *Staphylococcus aureus* (TSA MRSA) и полирезистентни щамове на *Pseudomonas aeruginosa*. Внимание заслужава и Na[5], който е ефективен при *P. aeruginosa*, като в същото време е слабо токсичен за култивирани в лабораторни условия бъбречни клетки от теле (линия MDBK).

### **(Публикация 17)**

**1.3.2.3.** Получени са оригинални данни за влиянието на шест комплекса на Mg(II), Ca(II), Mn(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) с полиетерния йонофорен антибиотик монензин върху преживяемостта и пролиферативната активност на широк кръг култивирани в лабораторни условия туморни и нетуморни клетки с човешки и животински произход. Доказано е, че веществата проявяват изразен цитотоксичен ефект при ракови клетки, включително при такива характеризирани се с множествена лекарствена устойчивост, като активността на някои от тях в определени случаи (CoMop при линия A549) превишава тази на утвърдения в клиничната онкологична практика препарат цисплатина.

### **(Публикации 3, 4, 5 и 7)**

**1.3.2.4.** Проучена е за пръв път цитотоксичната активност на новосинтезиран бензофуразан цикламов конюгат и негов комплекс с Cu(II) – установено е, че медният комплекс намалява в по-слаба степен преживяемостта и пролиферативната активност на култивирани в лабораторни условия клетки от линии MCF-7 (луминален тип А на гърдата) и HeLa (карцином на шийката на матката).

### **(Публикация 9)**

**1.3.2.5.** За пръв път е доказана способността на дисулфирам, монензин, теноксикам и негови комплекси с калай, жлъчни киселини (холева, литохолева, дехидрохолева) и изохинолиновия алкалоид протопин да потискат 2D- и 3D- растежа на култивирани в лабораторни условия клетъчни линии от трансплантируеми тумори (хепатом у пиле и сарком у плъх), предизвикани с птичи левкозни и саркомни ретровируси, съдържащи онкогените *v-myc* (при клетъчна линия LSCC-SF-Mc29) и *v-src* (при клетъчна линия LSR-SF-SR), чиито клетъчни аналози участват в патогенезата на голям брой неоплазии у човека и животните.

### **(Публикации 3, 4, 5, 7, 12, 22, 38, 67)**

**1.3.2.6.** За пръв път е изследвано влиянието на 6 комплекса на Cu(II), Co(II) и Fe(II,III) със смесен тип лиганди върху преживяемостта на туморни и нетуморни клетки. Установено е, че с най-висока цитотоксична активност се отличава комплексът Cu<sub>2</sub>VAMPdipyCl<sub>4</sub> (VAMP = N,N'-бис(4-антипирилметил)пиперазин; dipy = 2,2 бипиридил), който проявява изразен цитотоксичен ефект при широк набор от човешки и животински туморни клетки, включително проявяващи множествена лекарствена устойчивост клетки от плоскоклетъчен карцином у човек.

### **(Публикации 5, 31, 32, 33)**

1.3.2.7. Установено е, че приложен в концентрации от  $10^{-9}$  до  $10^{-5}$  M за 24 и 48 часа соматостатинът (изоформа SST14) не намалява значително преживяемостта и пролиферативната активност на птичи (LSCC-SF-Mc29), плъши (LSR-SF-SR) и човешки (HepG2, 8MGBA) туморни клетки.

**(Публикация 27)**

1.3.2.8. Демонстрирани са нови данни за антимикробната активност на 4 диазо съединения, получени от 4,4'-диаминобензанилид, две от които проявяват инхибиторна активност по отношение на *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

**(Публикация 60)**

1.3.2.9. За първи път е получена информация за влиянието на новосинтезиран комплекс на Zn(II)/Ag(I) с шифовата база Amru върху преживяемостта и пролиферативната активност на бъбречни клетки от теле (MDBK) и отсъствието на ефект на това вещество върху титъра на говеждия херпесен вирус тип 4 (BHV-4, щамове Movar и DN599)

**(Публикация 64)**

1.3.2.10. Доказано е, че приложен в концентрация 0.01 mg/100 ml вода амониевият ванадат намалява 10 пъти броя на L2 ларвите (инфекциозни) на нематода *Meloidogyne arenaria*, а в по-висока концентрация напълно потиска излюпването им.

**(Публикация 21)**

## **2. ПАТОБИОХИМИЯ**

2.1. Доказано е за пръв път, че цитидиновите нуклеотиди намаляват активността на съдържащите се в микрозомите на клетките от линия MCF-7 (луминален тип А рак на гърдата у човек) сиалилтрансфераза, което предполага, че те могат да потиснат синтеза на сиалова киселина *in vivo*. Това „отваря вратата” към възможното им терапевтично приложение в областта на онкологията и имунотерапията, тъй като е известно, че сиалирането на гликопротеини и гликолипиди играе важна роля при междуклетъчната комуникация, адхезията и имунния отговор.

**(Публикация 19)**

2.2. Изследвано е влиянието на метални съединения върху експресията на въглехидрат-свързващи белтъци (ВСБ) *in vitro* и *in vivo*. Установено е, че третирането с комплекси на Cu(II), Co(II) и La(III) с холева киселина, както и с амониев ванадат ( $\text{NH}_4\text{VO}_3$ ) води до значителни промени в нивата на ВСБ (например със специфичност към галактоза) в хранителна среда, в която са култивирани клетки от линия MCF-7 и в серум на тумор-носещи животни (с трансплантируеми тумори на Ерлих, хепатом на Зажда и сарком на Раус). Получените оригинални данни са принос в областта на гликобиологията и показват, че експресията на ФСБ (галектините) може да се разглежда като потенциален биомаркер при проследяване на ефекта от провежданата антитуморна терапия, както и да послужи за създаване на моделни системи за изпитване на антитуморна активност на нови субстанции.

**(Публикации 35, 41, 45, 46, 54 и 75)**

2.3. Оригинални данни са получени относно ефекта на пептида интерлевкин-8. Установено е, че този цитокин би могъл да бъде един от „поощрителите“ на ангиогенезата при сърце в състояние на инфаркт.

**(Публикация 16)**

### **ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР**

1. Потвърдена е антинеопластичната активност на монензина по отношение на човешки клетъчни линии, получени от мултиформен глиобластом и неоплазии на белия дроб, гърдата, шийката на матката и черния дроб.

**(Публикации 3, 4, 5 и 7)**

### **ПРИНОСИ С ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР**

1. Разработен, оптимизиран и приложен е комплексен подход за изучаване на цитотоксичните / антитуморните свойства на вещества с различен поризход, химична структура и химични/физико-химични свойства при клетъчни линии, получени от човешки и животински тумори с различна етиология и произход, включващ методи с различни молекулни/клетъчни мишени и механизми на действие, краткосрочни и дългосрочни експерименти с монослойни (2D) култури и триизмерни (3D) колонии в полутечна среда.

**(Публикации 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 22, 23, 29, 31, 33, 37, 38, 43)**

2. Доказано е, че лесното култивиране в лабораторни условия под формата на 2D (монослойни) култури и 3D (колонии в полутечна среда), както и високата чувствителност към цитотоксичното действие на широк кръг химични съединения (йонофорни антибиотици (монензин), нестероидни противовъзпалителни средства (теносикам) и техни метални комплекси, комплекси на метали с Манихови бази и смесен тип лиганди; основни соли на метали; алкалоиди (протопин), дисулфирам, антитуморни препарати и др.) превръщат клетките от линии LSCC-SF-Mc29 (трансплантируем хепатом у пиле, предизвикан с миелоцитоматозния вирус Mc29) и LSR-SF-SR (трансплантируем сарком у плъх, предизвикан с *Rous sarcoma virus* щам *Schmidt-Ruppin*) в подходяща моделна система за провеждане на първоначално изпитване на цитотоксичната / антитуморната активност на нови съединения със синтетичен или природен произход.

**(Публикации: 7, 12, 22, 23, 29, 31, 38, 73)**

3. Установена е по-високата чувствителност на кометното изследване (Comet assay, Електрофореза на единични клетки в агарозен гел) при дрожди *Saccharomyces cerevisiae* (Yeast Comet Assay, YCA) – от 10 до 100 пъти по-висока в сравнение с тази на стандартния кометен тест, използващ клетки на висши еукариотни организми. Разработеният и оптимизиран протокол за YCA е подходящ за провеждане на широк кръг генотоксични проучвания.

## **(Публикация 18)**

4. Доказано е наличието на зависимост между химичната структура на някои от изпитваните съединения (комплексите на метали с маниховите бази ВАРР и ТАМЕН) и техните цитотоксични / антимикробни свойства, което ще подпомогне създаването на нови вещества с повишена антитуморна или антимикробна активност при по-слабо изразена токсичност за здравите клетки на човека и животните.

**(Публикации 15, 26, 28, 29, 30, 43, 69, 70)**

## **ПРИНОСИ ОТ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛНА И ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ**

- Участие в обучението на студенти в СУ „Св. Кл. Охридски” – Биологически факултет (от 1998/1999 г.) и Медицинския факултет (2011-2014 г); Ръководство на 34 успешно защитени дипломни работи за придобиване на ОКС „Магистър”; Ментор на 31 студенти по програмата „Студентски практики” на МОН; Създаване и ръководство на кръжок по експериментална патология, в който от 2000 г. до момента са се включили повече от 150 студенти; Ръководство на едномесечни специализации на 24 студенти по медицина, биомедицина и биология от чужбина (Италия, Испания, Португалия, Франция, Белгия, Полша, Чехия, Унгария, Великобритания, Дания, Русия, Турция, Бразилия, Индонезия).
- Ръководител на 7 докторанта, двама от които са защитили успешно дисертационния си труд и са придобили ОНС „Доктор”, през 2014 и 2018 г., Лектор в Училището за докторанти на БАН; ръководител на краткосрочни специализации на докторанти от Испания, Румъния, Чехия; проведени курсове лекции на докторанти в чуждестранни университети по програмата «Еразъм+»;
- Участие в обучение на постдокторанти;
- Лектор в международни училища за докторанти и млади учени;
- Провеждане на курсове за лекари-онколози.
- Публикувани в научни издания-обзорни статии в областта на:
  - Биологична активност на метали и метални съединения (Публикации 24, 44, 51, 57, 58, 59, 63, 76), монезин (65);
  - Вирусология, онковирусология и инфекциозна патология (Публикации 1, 42, 72);
  - Имунология` Публикации (25, 39, 40);
  - Канцерогенеза (2, 77);
  - Нови стратегии в областта на социално значими заболявания – рак (наноонкология) (Публикации 20р 36, 49), диабет (Публикация 62) и костно ставни заболявания (Мезенхимни стволови клетки и тъканно инженерство) (Публикация 50).

## **ПРИНОСИ ОТ ОРГАНИЗАЦИОННА ДЕЙНОСТ**

Участие в организирането и провеждането на 55 научни форума у нас (47) и в чужбина (8), включително организатор на междуранородна среща по Акция TD1303 на Европейската програма COST, проведена в София през март 2016. Инициатор и главен организатор на 4 серии ежегодно провеждани в ИЕМПАМ-БАН работни срещи `от 2006 г., 2010 г и 2-15 г.), както и на Лятно училище за студенти и млади учени (ежегодно от 2015 г.).

## **ПРИНОСИ ОТ РЕДАКТОРСКА, СЪСТАВИТЕЛСКА, РЕЦЕНЗЕНТСКА, ОЦЕНИТЕЛСКА ДЕЙНОСТ**

Участие в редакционни колегии на български и международни научни издания, рецензиране на научни трудове (статии, дипломни работи, дисертационни трудове, научно-изследователски проекти и отчети към тях, включително чуждестранни), оценяване на кандидатури за заемане на академични длъжности „Главен асистент” и „Доцент” (включително в чужбина), редактиране на сборници от дре поредици Работни срещи, провеждани в ИЕМПАМ-БАН.

## **ПРИНОСИ ОТ ДЕЙНОСТИ, СВЪРЗАНИ С ПОПУЛЯРИЗИРАНЕ И ВИЗУАЛИЗИРАНЕ НА ЗНАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ**

Участие в организиране и провеждане на научни форуми у нас и в чужбина; представяне на научни съобщения на конгреси, конференции и симпозиуми у нас и в чужбина, включително като поканен лектор; изнасяне на лекции в български и чуждестранни университети и институти; подготовка и представяне на научно-популярни лекции за по-широка аудитория, включително за ученици.