

СТАНОВИЩЕ

от проф. дхн Любомир Тодоров Везенков, ХТМУ – София,
катедра Органична химия

за дисертационен труд на маг. Светлана Цончева Стайкова
на тема „Твърдофазен пептиден синтез на соматостатинови аналози с очаквано
противотуморно действие” представен за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор” по научната специалност 4.2-химически науки

Дисертационният труд на Маг. Светлана Стайкова е свързан със синтезите на скъсени аналози на соматостатина с очаквана противотуморна активност. На базата на соматостатина досега са разработени голям брой аналози с разнообразно биологично действие, някои от които са стигнали до фазата на клинични проучвания като антитуморни средства. Злокачествените заболявания засягат около 2 % от населението на европейските страни и са една от водещите причини за смъртен изход. Поради това създаването на нови лекарствени средства за профилактика и лечение на тези болести е актуален медицински и социален проблем.

Дисертационният труд включва следните раздели: Увод-1стр., Литературен обзор- 35 Цел и задачи-1, Резултати и Дискусия-25, Експериментална част-11, Изводи-2, Приноси-1. Цитираната литература обхваща 178 източника, от които 44 са от последните 10 години.

Литературният обзор обхваща два основни раздела: „Соматостатин и соматостатинови аналози” и „Пептиден синтез”. В първия раздел са разгледани обстойно цикличния тетрадекапептиден хормон соматостатин и негови аналози. Анализирани са структурните особености при скъсени аналози отговорни за проявяването на висока биологична активност. Докторантката е обърнала специално внимание на важността на дисулфидните пръстени и на последователности отговорни за високата биологична активност. Впечатление прави добрата биохимична подготовка на дисертантката, което и позволява критично и компетентно разглеждане на този раздел. Във втората част на обзора „Пептиден синтез” са разгледани съвременни методи използвани в Твърдофазния пептиден синтез-Фмос стратегия и начини за защита най-вече на трифункционалните аминокиселини. Особено внимание е обърнато на защитата на цистеиновия остатък и на различните възможности за създаване на дисулфидни пръстени

Научната значимост на дисертационния труд се състои в целенасочен твърдофазен синтез на циклични и ациклични скъсени соматостатинови аналози (Октреотид, RC-121, RC-160 (Вапреотид) и BIM-23052 и установяване на връзката структура – биологична активност.

Като по-съществени научни приноси могат да се посочат:

- Заместването на Thr в 6 позиция с пространствено заградените аминокиселини Tle, AcSc, AcSc и Aib в цикличните скъсени соматостатинови аналози на Октреотид, RC-121, RC-160 (Ванпреотид). Резултатите от проведените изследвания *in vitro* за антигуморна активност дават възможност да се определи ролята на треониловия остатък

- Други значими приноси са свързани с установяване на ролята на дължината на страничната верига на диаминоалкановите аминокиселини в 5 позиция в гореспоменатите пептиди. Това е извършено чрез заместването на лизиновия остатък с Orn, Dab и Dar и по-нататъшно провеждане на биологични изследвания.

- Съществен принос на дисертационния труд е осъществено успешно селективно деблокиране на ацетамидометилните групи и образуването на съответните дисулфидни пръстени с помощта на талиев трифлуороацетат. Доказана е значимостта на дисулфидната връзка за проявяване на по-висока биологична активност.

- Синтезирани са нови линейни аналози на BIM-23052, включващи хидрофобната последователност Pro-Phe/D-Phe-Val/D-Val-Tyr-Leu-Ile с цел улесняване проникването на пептидите през клетъчната мембрана.

- Част от новосинтезираните пептиди показват *in vitro* цитотоксична активност и специфичност на действие спрямо някои от изследваните туморни клетъчни линии, като не повлияват нормалната Lep-3 клетъчна линия. Липсата на цитотоксичност спрямо нормалните тъканни клетки предполага по-малко нежелани странични реакции при евентуално терапевтично приложение

- Извършените предварителни изследвания по отношение на антиоксидантна активност са показали, че всички новосинтезирани пептиди проявяват по-висока активност в сравнение с използваните стандарти - галова киселина и тролокс

Структурите на всички новополучени съединения са охарактеризирани убедително чрез мас-спектрален анализ и с ъгъл на оптично въртене. Докторантката се стреми, навсякъде където е възможно да дискутира получените резултати, което е съществено достойнство на дисертационния труд

Резултатите от изследванията са публикувани в 5 научни публикации, от които 1 в международно списание (*Protein and Peptide Letters*) е с импакт фактор 1,94, 2 са в български списания, от които едното (*Bulgarian Chemical Communications*), е с импакт фактор 0,280, 2 са от доклади от научни форуми в България и чужбина отпечатани в пълен текст. Във всички публикации маг. Стайкова е първи автор, което говори, че тя е с основен принос при изготвянето на дисертационния труд. Докторантката е представила списък, който включва 7 участия в научни форуми. В 5 от форумите тя е участвала с постери, в 2 е

изнесла устни доклади. На конференцията в Разград тя е удостоена с Първа награда за най-добър доклад. Маг. Светлана Стайкова е участвала в 3 проекта по ВУЗ.

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и отразява основните научни резултати описани в дисертацията.

Лични впечатления Познавам маг. Светлана Стайкова от работата и като докторант и в качеството на един от нейните ръководители мога да кажа, че личните ми впечатления от нея са отлични. По време на разработването на дисертационния труд маг. Стайкова се изгради като инициативен, прецизен и задълбочен изследовател. При нея има съчетаване на добра химическа и биохимическа подготовка, което и помогна много да поставя ясно целите и да дискутира уверено получените резултати, свързани с установяване на връзката структура-биологична активност. Бях свидетел и на старанието, с което подготвя и води упражненията на студенти по органична химия. Като Председател на Българското Пептидно Дружество мога да кажа, че маг. Светлана Стайкова е активен негов член и с готовност участва в мероприятията на дружеството

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационния труд съдържа значителни за пептидната химия научни приноси, с което напълно покрива изискванията на ХТМУ-София за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Кандидатът за докторска степен е овладял методите и походите за дизайн, твърдофазен пептиден синтез, пречистване на пептиди и тълкуване на тяхната биологична активност. Това е позволило резултатите от изследванията да бъдат докладвани на научни форуми и публикувани в 5 списания, две от които с импакт фактор. Въз основа на изложеното си позволявам да предложа на членовете на научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност 4.2-химически науки на маг. Светлана Цончева Стайкова

19.03.2013 г.

Проф. дхн Л. Везенков

