

# РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”, на научна специалност: Генетика, Шифър 01.06.06

**Автор на дисертационния труд:**

**СТЕФАН СИМЕОНОВ БОЖАНОВ,**  
асистент към Института по физиология на растенията и генетика.  
Секция по молекулярна генетика, БАН

**Тема на дисертационни труд:**

**ГЕНЕТИЧНИ И ЕПИГЕНЕТИЧНИ ПРОМЕНИ В ТУМОРНО  
СУПРЕСОРНИТЕ ГЕНИ *TP53* И *BRCA1* И ПРОТО-ОНКОГЕНА *PIK3CA* И  
ТЯХНОТО ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА, КЛИНИКО-  
ПАТОЛОГИЧНИТЕ И МОЛЕКУЛЯРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА  
БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

**Рецензент:** проф. д-р Иво Маринов Кременски, Център по молекулна медицина към Медицински университет – София.

Дисертационният труд е написан 145 стандартни страници. Той е структуриран в съответствие с приетите у нас стандарти за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”.

Дисертационният труд съдържа: Въведение от 1 стр., и последващи 6 стандартни раздели: Литературен обзор – 39 стр., Цели и задачи 1 стр., Материали и методи – 19 стр., Резултати – 31 стр., Дискусия – 9 стр. и Изводи и приноси – 2 стр.

В началото на дисертационни труд е посочен: списък на 10 таблици и 20 фигури.

В края на дисертационния труд са посочени:

- Списък от 279 литературни източници, използвани в дисертационния труд. С изключение на един, всички останали са на латиница. Голяма част от цитираните трудове са от последните 5 години, включително и 2013 г.

- Списък на 3 публикации, които са публикувани в реномирани наши и международни издания с Импакт фактор (общ ИФ – 4,7). В 2 от публикациите С. Божанов е водещ автор, а в 1 втори.

- Списък на 10 участия в научни форуми по темата на дисертационния труд. Всички посочени трудове са в престижни наши и международни форуми. Всички трудове са на латиница, като в 3 от тях С. Божанов е водещ автор.

Всички публикации отразяват съществени части от получените резултати от дисертационния труд.

- Списък на 13 цитирания на две от статиите, свързани с резултатите от дисертационния труд. Всички цитирания са в международни списания, болшинството с Импакт фактор. На основната статия, с водещ автор С. Божанов – цитиранията са 11.

Отделните раздели на дисертационния труд са добре балансирани и представени достатъчно изчерпателно.

Основната характеристика на дисертационния труд е използваният **интегриран подход** към проучването на проблема: от клиника, през патологоанатомична характеристика, молекулярен профил (генетичен и епигенетичен при туморно супресорни и прото-онкогени), изследване на функционални механизми в клетъчни модели до дългосрочно проследяване на преживяемост при пациенти.

Актуалността на дисертационния труд се определя основно от обстоятелствата:

1. Ракът на гърдата е социално-значимо, най-често срещаното злокачествено заболяване при жените у нас и в световен мащаб. Във връзка с влошаване на околната и социална среда и застаряване на населението, честотата на заболяването ще продължи да нараства, а стойността на съвременното лечение ще продължи да става все по-непосилно в национален и световен мащаб.

2. Изключително висок обществен интерес към превенцията и профилактиката на заболяването и най-вече в последната година след публичните прояви на Анджелина Джоли.

3. Един от основните приоритети на българското здравеопазване, изразен в национални кампании за профилактика и превенция на рака на гърдата и във връзка с неизбежната здравна реформа се очаква изграждане на цялостна национална стратегия за профилактика, превенция, диагностика и ефективно лечение на рака на гърдата. За тази цел трябва да се направят предварителни проучвания за избор на най-ефективните подходи при българската популация.

4. Изключителен, експоненциален напредък в геномните технологии с непрекъснатото разширяване на предлаганите таргетни диагностични панели от множество предразполагащи, протектиращи и фармакогенетично определящи гени. Болшинството от предлаганите генни панели изискват допълнително клинично верифициране при конкретни популации и данни от интегрирани проучвания.

5. Нарастващ интерес към молекулните механизми, с оглед откриване на таргетни места за ефективна индивидуализирана терапия.

От литературният обзор е видно, че дисертантът познава състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал.

Трябва да се отбележи, изчерпателният и критичен литературен обзор, изграден на база на 279 представителни литературни източници. Личи задълбоченото познаване на проблема във всичките му основни аспекти:

- Епидемиология и рискови фактори;
- Клинични, патологоанатомични и молекулни характеристики;
- Унаследена предразположеност на рак на гърдата;
- В детайли са анализирани всички аспекти при най-честите тумор-супресорни гени предразполагащи BRCA1 и BRCA2 и TP53, с доказана връзка при ракови състояния и по-специално рак на гърдата.
- В детайли са анализирани всички аспекти при прото-онкогена PIK3CA и ролята им в раковите състояния и по-специално рака на гърдата.
- Отделно са разгледани основните епигенетични механизми - ДНК метилиране и ролята му при рака на гърдата.

Обзорът е написан професионално, на разбираем български език и е илюстриран с изключително информативни фигури и таблици. Изложението не е загубило нищо от факта, че не са коментирани някои предварителни

проучвания у нас, свързани с молекулните характеристики при фамилен рак на гърдата, започнали и продължаващи в момента повече от 10 години. Те нямат пряка методична и концептуална връзка с настоящето проучване.

Обзорът завършва с обобщение на основните научни данни по проблемите на рака на гърдата, чрез които логично са формулирани целите и задачите на настоящето проучване.

Поставените цели са конкретни и реалистични. В стремежа си за отчетливо конкретизиране, авторът е разделил основната цел (в предишен вариант на текста) в 3 отделни цели. Това е постигнато, но е довело до известно повторение със задача 3.

Задачите са ясни и конкретно формулирани. Те са адекватни и гарантират успешното изпълнение на поставените цели.

Избраните методични подходи могат да дадат отговор на поставените цели и задачи.

Използваният интегриран подход и широк спектър от съвременни молекулярно-биологични, клетъчно-биологични и статистически методи могат да дадат отговор на конкретно поставените цели и задачи.

Всички методи са описани професионално и достатъчно подробно във всички етапи. Това е една от гаранциите за **достоверност** на резултатите и дава възможност за възпроизвеждането им в други лаборатории.

Използвани са достатъчен брой от биологични материали, адекватни контроли и брой експерименти, с което се дава възможност за постигане на висока достоверност при статистическата обработка на резултатите.

Използвани са адекватни високо информативни статистически подходи.

Не на последно място, гаранция за надеждността и достоверност на получените резултати са надлежно документираните, високо информативни и представителни фигури и таблици от всички резултати.

Приемам представените и аналитично аргументирани от дисертанта 6 основни изводи. От тях особено внимание заслужават експериментите, свързани с клетъчните модели и изводите от проучваните епигенетични механизми като например:

1. *BRCA1* участва в канцерогенезата на РМЖ, но при спорадичната форма на болестта, той се инактивира основно чрез епигенетични механизми, а именно, чрез хиперметиране на промоторния участък от гена.

2. Статистическият анализ доказва, че пациентите с хиперметиран *BRCA1* показват благоприятен клиничен статус, тъй като техните тумори са по-малки, не съдържат мутация в *TP53* и са от лобуларен тип.

3. От изследваните гени *PIK3CA* демонстрира най-висока честотата на мутациите – 31%. Доказано беше, че съществува тенденция за по-висока преживяемост на пациентите, чиито тумори съдържат *PIK3CA* мутация.

Основните научни и научно-приложни приноси могат да се формулират:

1. За първи път у нас е приложен интегриран подход за решаване на проблема между фенотипните прояви и изследваните гени.

2. Описани са две нови мутации в гена, *TP53*. Това е определено принос с научен характер, който обогатява международните бази данни и дава възможност за конкретизиране на панела от мутации при дизайна на ДНК чипове и най-вече при интерпретация на рисковите резултати.

3. Настоящото изследване допринася за изясняване на специфичното влияние на генетичните и епигенетични изменения в туморно супресорните гени *TP53*, *BRCA1* и прото-онкогена *PIK3CA* върху клиничните показатели и преживяемостта на български пациенти болни от рак на гърдата. Резултатите са предпоставка за бъдещи разширени проучвания в областта.

4. Тези данни могат да допринесат за по-прецизното конкретизиране на показанията за извършване на диагностични и прогностични генетични изследвания при рак на гърдата.

Цялостното представяне, описването на материалите и методите, представянето и анализът на резултатите, коректно посочените експериментални данни, които са ползвани от предишни проучвания със съавтори, водещото място на дисертанта в престижните публикации и съобщения дават основание да се приеме, че настоящият труд в много висока степен е личен принос на дисертанта.

Резултатите от дисертационния труд са отразени в :

- 3 статии (приложени в пълен текст), които са публикувани в реномирани наши (1) и международни (2) издания.

И трите списания са с Импакт фактор. Общ ИФ от трите статии е 4,7. В 2 от публикациите С. Божанов е водещ автор, а в 1 втори.

Значимостта на публикациите е оценена с 13 цитирания на две от статиите, свързани с резултатите от дисертационния труд. Всички цитирани са в международни списания, болшинството с Импакт фактор. На основната статия, с водещ автор С. Божанов – цитиранията са 11.

- Представени са 10 участия в научни форуми. Всички посочени трудове са в престижни наши и международни форуми. Всички трудове са на латиница, като в 3 от тях С. Божанов е водещ автор.

Всички публикации отразяват съществени части на получените резултати от дисертационния труд.

Резултатите от дисертационния труд дават основание да се приеме, че разширяване на изследванията с новите геномни технологии ще доведе до нови данни, свързани с разбирането на механизма на взаимодействие между известните и изследваните вече гени и редица други гени.

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията, правилно и обхватно отразява изложението на дисертационния труд и формулираните изводи и приноси от получените резултати.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** На база на приложените документи, наличието на безспорни научни и научно-приложни приноси и висока публикационна активност в престижни научни списания и форуми убедено предлагам да бъде дадена научно-образователната степен „доктор” на Стефан Симеонов Божанов.

06.01.2014 г.

Проф. д-р И. Кременски