

СТАНОВИЩЕ

от доц. Радка Петрова Кънева, дб
Катедра Медицинска Химия и Биохимия и Център по Молекулна Медицина,
Медицински Факултет, Медицински Университет- София

върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “доктор” по научна специалност “Генетика”

Автор на дисертационния труд: **Стефан Симеонов Божанов**, асистент, докторант на самостоятелна подготовка, секция по Молекулярна генетика, Институт по Физиология на Растенията и Генетика,

Тема на дисертационния труд: “Генетични и епигенетични промени в туморно супресорните гени **TP53** и **BRCA1** и прото-онкогена **PIK3CA** и тяхното влияние върху преживяемостта, клинично-патологичните и молекулярни характеристики на български пациенти с рак на млечната жлеза”

Предоставената ми за становище дисертация на Стефан Божанов е написана на 145 страници, илюстрирана е с 20 фигури и 10 таблици, литературата включва 279 литературни източника.

Обект на изследване на дисертацията са генетични и епигенетични промени свързани с рака на млечната жлеза (РМЖ), най-честото злокачествено заболяване при жените в световен мащаб и в България. Социалната значимост на заболяването и липсата на изчерпателни изследвания в българската популация за това комплексно генетично заболяване прави темата на дисертацията изключително актуална. Подбраните в настоящата работа тумор супресорни гени *BRCA1* и *TP53*, и прото-онкогена *PIK3CA* са едни от най-често проучваните при това хетерогенно генетично заболяване. Целите и задачите на изследването са реалистични и конкретни, логично изведени от литературния обзор. Изследването на вида и честотата на мутациите, както и епигенетичните промени в тях при български пациентки позволява по-добро разбиране на механизмите на туморогенезата и индивидуалния принос на тези гени, както и връзката им с клинично-патологичните характеристики на заболяването и преживяемостта.

Използваните молекулярно-генетични методи са съвременни, високоспецифични и дават надеждни и убедителни резултати. Размерът на изследваната група пациентки е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. Използвани са стандартни и надеждни статистически методи за анализ на резултатите.

Представянето на резултатите и интерпретацията им са изчерпателни, а дискусиата задълбочена, на фона на многобройните, често противоречиви данни в литературата. Това дава възможност на дисертанта за критична оценка на собствените резултати и формулиране на изводите. Изводите на дисертацията са изведени във връзка с корелацията на молекулярните промени с характеристиките на заболяването и преживяемостта.

Приносите са свързани с потенциалното използване на резултатите в клиничната практика като прогностични маркери при РМЖ. Мутации в *TP53* се асоциират с по-лоша прогноза и по-агресивно заболяване. Промоторното хиперметиране на *BRCA1* се среща по-често при млади пациентки, с лобуларен тип карцином и се асоциира с по-добра прогноза. Мутации в *PIK3CA* гена се наблюдават при около една трета от болните и се асоциират с по-добра обща преживяемост. Липсва обаче критична оценка на клиничната валидност, специфичност и чувствителност на потенциалните прогностични маркери. Несъмнен принос е изясняването на честотата на соматични мутации в *PIK3CA* гена при български пациенти с РМЖ, липсата на функционален ефект на несинонимната замяна и откриването на нови мутации в *TP53*.

Резултатите от дисертацията са публикувани в 3 статии в списания с импакт фактор, 2 международни и едно българско, като приносът на Стефан Божанов е безспорен. Вече имат 13 цитирания, което отразява значимостта на резултатите за международната научната общност. Авторефератът е добре структуриран и изчерпателен, отразява точно същността на дисертационния труд и неговите приноси.

Заключение: Дисертационният труд е актуален, използва съвременна методология, с ясни цели и задачи, с надеждни и значими резултати и изводи, има безпорни научни и научно-приложни приноси. Дисертационният труд на Стефан Симеонов Божанов отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН и ИФРГ. Оценявам положително дисертацията и препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на Стефан Симеонов Божков образователната и научна степен “доктор”, професионално направление “Биологични науки”, ш. 4.3, специалност “Генетика” (шифър 01.06.06)

София, 30.01.2014

доц. Радка Петрова Кънева, дб