

СТАНОВИЩЕ

върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”

Автор: Стефан Симеонов Божанов, редовен докторант отчислен с право на защита, асистент в секция Молекулярна генетика, Институт по физиология на растенията и генетика - БАН.

Тема: ”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”

от Любомир Манолов Стоилов, доктор, професор, Институт по физиология на растенията и генетика – БАН, секция Молекулярна генетика.

Дисертационният труд на Стефан Симеонов Божанов, представен на 140 страници, съдържа 20 фигури, 10 таблици и 279 литературни източника. Структуриран е съгласно традиционните за България канони. Списъкът на публикациите във връзка с дисертацията включва 2 статии в международни списания с общ IF 4.488, една статия в Доклади на БАН също с IF, както и 10 постера и 2 устни презентации на национални научни форуми. Във всички тези издания дисертанта е първи или водещ автор. Забелязани са 13 цитирания на публикациите в международни издания.

Тази дисертация е разработена в една от актуалните области на съвременния канцерогенез, свързана с проучване на молекулярните механизми на генетичния контрол на рака на млечната жлеза (РМЖ) - най-често срещаният инвазивен тумор при жените, причиняващ повече от 400 000 смъртни случая годишно в световен мащаб. Изследвана е ролята и значението на гени от групата на туморно супресорните и прото-онкогените за етиологията, прогностиката и лечението на това заболяване. В тази връзка са анализирани някои генетични и епигенетични изменения на туморно супресорните гени *TP53* и *BRCA*, както и прото-онкогена *PIK3CA* при пациенти със спорадичен РМЖ във връзка с преживяемостта, клинично-патологичните и молекулярни характеристики на заболяването. Проучено е и влиянието на несинонимния полиморфизъм 1173 A>G в прото-онкогена *PIK3CA* върху функционалната активност на продуцирания протеин. Поради ограничения обем на становището ще визирам само най-съществените резултати и приноси на дисертацията.

Проведените изследвания са позволили идентификацията на две нови мутации в туморно супресорния ген *TP53* в проби от солидни тумори на български пациенти с РМЖ. Установената корелация между наличието на мутации в *TP53* и по-агресивно развитие на рака на гърдата, както и снижаване процента на преживяемост на пациентите допринасят за разширяване на възможностите за прогностика на това заболяване.

Показано е също, че туморно-супресорният ген *BRCA1* участва в канцерогенезата на РМЖ, но при спорадичната форма на болестта той се инактивира основно чрез епигенетични механизми. Установено е също, че пациентите, чиито тумори са с хиперметирирани *BRCA1* промотори, притежават благоприятен клиничен статус.

Получените данни за висока мутационна честота на прото-онкогена *PIK3CA* при български пациенти със спорадичен РМЖ имат приоритетен характер и показват тенденция за по-висока преживяемост в случаите, когато туморите съдържат мутация в *PIK3CA*, като установения несинонимен полиморфизъм в този ген няма функционално изражение по отношение на продукта му. Тези резултати изявяват мутационния статус на прото-онкогена *PIK3CA* и като потенциален клиничен и прогностичен показател за това социално-значимо заболяване.

Като цяло приемам достоверността на изводите и приносите на дисертацията, като считам, че някои формулировки биха могли да бъдат по-синтетични, без от това да страда същността им. Познавам и следя развитието на Стефан Божанов още от студентската скамейка и считам това изследване, с отчетливо теоретично и практическо значение за съвременния канцерогенез, като убедително доказателство за неговото израстване като перспективен изследовател в областта на молекулярната генетика.

Заключение: Тази дисертационна разработка, както и представения автореферат, отговарят напълно, а в редица компоненти и надхвърлят изискванията на ЗРАС и Правилника за приложението му, както и критериите на БАН и ИФРГ за получаване на научната и образователна степен „Доктор” в РБ. Въз основа на това препоръчвам на Уважаемото Научно жури да присъди на асистент **Стефан Симеонов Божанов** образователната и научна степен „Доктор”, професионално направление „Биологични науки” ш. 4.3., научна специалност „Генетика” (шифър 01.06.06).

София, 30.01.2014 г.

/Любомир Стоилов/