

РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научната степен доктор, по професионално направление „Биологични науки“, шифър 4.3, научна специалност 01.06.06 „Генетика“

Автор на дисертационния труд: Георги Георгиев Антов, специалист-биолог в Института по физиология на растенията и генетика (ИФРГ), към Българска академия на науките (БАН).

Тема на дисертационния труд: „Мутационен скрининг на гените *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* при пациенти от българска популация с рак на млечната жлеза (РМЖ)“.

Рецензент: доц. д-р Леонид Иванов Пенков, лаборатория „Геномна динамика и стабилност“, ИФРГ – БАН.

1. Обща характеристика на дисертационния труд – обем и структура.

*Представеният дисертационен труд е изготвен съгласно изискванията на закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАС). Обемът му е 233 страници, които обхващат следните раздели: увод - **1 страница и половина**, литературен обзор - 34 страници, цели и задачи - 1 страница, материали и методи - 22 страници, резултати - 111 страници, обсъждане - 17 страници, заключение - 2 страници, изводи и приноси - 2 страници и цитирана литература - 33 страници. Дисертацията съдържа 67 фигури и 36 таблици. Цитираната литература обхваща 218 литературни източника и 63 уеб-базирани източници и софтуерни приложения.*

Увод

Уводът е представен в рамките на 1 страница и половина и въвежда кратко и информативно в областта на избраната тематика.

Литературен обзор

Литературният обзор показва много добра информираност, критичен анализ, логично боравене с научните факти и изтъква необходимостта от подробно и детайлно изследване на механизмите на възникване на раковите заболявания и в частност на РМЖ. Също така литературният обзор е много добре онагледен и илюстриран.

Цел и задачи

Целта е ясно и точно формулирана. За постигането на тази цел ясно са формулирани 5 задачи.

Материали и методи

В раздела материали и методи много подробно са описани използваните от автора различни молекулярно-генетични методи и както и биоинформационните анализи. Авторът демонстрира умение за работа с тези методи, умения за работа с различни бази данни, както и прецизно планиране на експерименталната работа.

Резултати

Резултатите са представени в съответните раздели и подраздели в съответствие с поставените задачи. Има много добро представяне и илюстриране на конкретните експериментални резултати.

Обсъждане

Обсъждането е направено в отделен раздел въз основа на получените резултати и литературните данни. Пролитава умението на автора обективно, критично и аналитично да сравнява своите резултати с тези на други автори и да прави съответните изводи. Наблюдава се не само много голяма информираност, но и много голяма задълбоченост при анализа на получените данни.

Изводи и приноси

Формулирането на изводите и приносите е ясно и точно и отразява собствения принос на докторанта. Формулирани са 5 извода, а приносите са формулирани като 3 приноса с научно-фундаментален характер и 3 приноса с научно-методологичен или научно-приложен характер.

2. Актуалност на разработения в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение

*В глобален мащаб онкологичните заболявания продължават да нарастват и са една от основните причини за преждевременната смъртност. За България при жените ракът на млечната жлеза (РМЖ) заема първо място както по честота, така и по смъртност. Поради това изясняването ролята на гените включени в процеса на канцерогенезата, както и спектърът и честотата на техните мутации е от изключително значение. Получените резултати относно мутационния скрининг на гените *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* при пациенти от българска популация са сериозен принос в изясняване ролята на тези гени в процеса на развитие на РМЖ. Това би могло да помогне за по-точна диагностика и съответна профилактика или специфична терапия на заболяването. **Поради това, че ракът и в***

частност РМЖ е едно от най-значимите заболявания, изследванията в това направление трябва да се задълбочават и разширяват. Това ще даде възможност в перспектива за по-пълно изясняване механизмите на това заболяване.

3. Познава ли дисертантът състоянието на проблема и оценява ли творчески литературния материал?

Георги Антоу работи в даденото научно направление от много години и познава много добре състоянието на проблема. Това се вижда от подробния литературен обзор, правилно подобрите методи, задълбочената интерпретация на получените резултати и съпоставянето им с тези на други автори. Познава много добре действието на избраните гени, техните продукти и междумолекулните взаимодействия. Оценява творчески литературния материал, правилно анализира и сравнява своите резултати с тези на други изследователи.

4. Избраните методични подходи могат ли да дадат отговор на поставените цел и задачи на дисертационния труд?

Избраните методични подходи са правилно подобрани и дават ясен отговор на поставените цел и задачи. Силно впечатление правят широкият набор от съвременни молекулярно-генетични методи, както и биоинформационните анализи. Например масивно-паралелната платформа за секвениране от ново поколение на Illumina (Next generation sequencing - NGS) и детекцията на генните изменения с метода на топене с висока разделителна способност (High resolution melting - HRM). Използваните методи са надеждни и дават възможност за получаване на верни резултати съответстващи на световните стандарти.

5. Кратка аналитична характеристика на естеството и достоверността на материала, върху който се градят приносите на дисертационния труд

Съдържанието на дисертационния труд, подробният литературен обзор, правилно подобрите методи, много добре отразените и онагледени резултати и сериозният и подробен анализ на получените данни са гаранция за достоверността на резултатите и приносите, които произтичат от тях. Като цяло дисертационният труд е много задълбочено и перспективно изследване в областта на медицинската генетика.

6. В какво се заключават научните или научно-приложните приноси на дисертационния труд?

*Приносите на дисертационния труд са формулирани като 3 приноса с научно-фундаментален характер и 3 приноса с научно-методологичен или научно-приложен характер. Оригиналните научно-фундаментални приноси се изразяват в следното. Докторантът е определил мутационния спектър и предполагаемия функционален ефект на генетичните изменения в гените *BRCA1* и *BRCA2* при български пациентки с фамилен РМЖ. Вторият научен принос се изразява в това, че приблизително 51% от установените варианти в гените *BRCA1* и *BRCA2* не са описани до момента в литературата и не са докладвани в международните бази от данни. Третият научен принос е, че за първи път е анализиран генетичният статус и е установена мутационната честота на гена *STK11* при пациенти с фамилен и спорадичен РМЖ от българска популация. Формулираните научно-приложни приноси са – успешно е приложена технологията за секвениране от ново поколение Illumina (Next generation sequencing - NGS) за анализ на генетичното разнообразие на гените *BRCA1* и *BRCA2* при пациенти с фамилен РМЖ и контроли от българска популация. Вторият научно-приложен принос има частен характер – за първи път в лабораторната практика на ИФРГ-БАН е въведен и успешно приложен метода на топене с висока разделителна способност (High resolution melting - HRM) за установяване на генетичните изменения в гена *STK11* при пациенти с РМЖ. Третият научно-приложен принос се изразява в това, че е разработен системен биоинформатичен подход за характеризирание и класифициране на установените варианти в *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* гените, при български пациенти с фамилен и спорадичен РМЖ.*

7. Каква е конкретно значимостта на приносите за науката и практиката?

*Дисертацията засяга изключително актуален и социално значим медицински проблем. Независимо от прогреса в изследването на раковите заболявания, голяма част от механизмите на възникването им остава неизяснена. Изследванията на Георги Антоу засягат неизучени до момента аспекти на РМЖ и са сериозен принос в тази област. Успешно въведените и приложените биоинформационни техники и подходи за характеризирание и класифициране на вариантите в *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* гените, биха могли да послужат за подобряване диагнозата и прогнозата на РМЖ във всеки конкретен случай.*

8. До каква степен приносите в дисертационния труд са личен принос на дисертанта?

Няма съмнение, че работата по дисертационния труд е извършена главно от докторанта, под ръководството и със съдействието на неговите научни ръководители. Имам и лични много добри впечатления от работата на Георги Антоу. Например след специализация в Лаборатория Онкогенетика на проф. Зденек Клейбл в Чарлз Университет, Прага – Чехия, той успешно усвои метода на топене с висока разделителна способност (High resolution melting - HRM) и го въведе в лабораторната практика на ИФРГ.

9. Преценка на публикациите на дисертационния труд. Какво е отражението им в науката – използване и цитиране от други автори?

Представените 2 публикации в които Георги Антоу е първи автор, отговарят на изискванията за получаване на образователната и научна степен “доктор“. Освен това докторантът е взел участие в 6 научни прояви. До момента са забелязани 7 цитата от чуждестранни автори, което означава, че има интерес към тези публикации.

10. Мотивирани препоръки за бъдещо използване на научните и научно-приложните приноси

Бъдещото използване на научните и научно-приложните приноси би могло да бъде в следните направления. Високата информативност на използвания от дисертанта алгоритъм за оценка би могъл да послужи за подобряване диагностиката и прогнозата на раковите заболявания във всеки един конкретен случай. Бъдещите изследвания биха могли да обхванат по-големи групи от пациенти с фамилен и спорадичен РМЖ, както и клинично здрави лица от българската популация. Също така би могъл да се проведе комплексен функционален анализ на новоустановените, вероятно патологичните и вариантите с неустановено клинично значение в BRCA1, BRCA2 и STK11 гените чрез различни методи и техники.

11. Авторефератът изготвен ли е съгласно изискванията, правилно ли отразява основните положения и научните приноси на дисертационния труд?

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията, и правилно отразява основните положения и научните приноси на дисертационния труд.

12. Други въпроси, по които рецензентът счита, че следва да се вземе отношение

Ако имам някакви забележки, то те не са по същество, носят технически характер и не оказват влияние на значимостта на дисертационния труд и на положителната оценка за него.

13. Заключение с ясно становище да се даде или не научната степен

Представеният научен труд показва, че неговият автор Георги Антов е изграден научен работник с широки познания в областта на генетиката и в частност медицинската генетика, учен, който умее да формулира и успешно да решава различни научни задачи. Той е овладял много добре разнообразни съвременни молекулярно–биологични, и други методи, като част от тях са нови за Лабораторията и за Института. Докторантът се е справил отлично с обработката, анализа и интерпретацията на получените резултати. Георги Антов достатъчно убедително е показал, че може самостоятелно да провежда научно–изследователска работа. Имайки предвид гореизложеното, той напълно отговаря на изискванията за получаване на образователната и научна степен “доктор“ по научна специалност 01.06.06 “Генетика”.

Това ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научно жури да му присъди образователната и научна степен “доктор“.

София, 27.11.2017 г.

Подпис:

/ доц. д-р Леонид Пенков /