

До Членовете на научното жури на ИФРГ-БАН, София, относно защита на докторска дисертация на Георги Георгиев Антов – докторант в лаборатория “Геномна динамика и стабилност”, ИФРГ-БАН, София.

СТАНОВИЩЕ

от

Чл. кор. Проф. д-р Драга Тончева, дм, дбн, Ръководител на Катедра по Медицинска генетика, МУ София,

Научен консултант на Георги Георгиев Антов, докторант на самостоятелна подготовка в лаборатория “Геномна динамика и стабилност”, Институт по физиология на растенията и генетика – БАН, върху дисертационния труд за придобиване на образователната и научна степен “Доктор”, в професионално направление “Биологически науки“ с шифър - 4.3., Научна специалност “Генетика“, на тема: “**Мутационен скрининг на гените *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* при пациенти от българска популация с рак на млечната жлеза**“.

Дисертационният труд е с обем 233 стандартни страници и съдържа всички основни раздели – Въведение, Литературен обзор, Цел и Задачи, Материали и Методи, Резултати, Обсъждане, Заключение, Изводи, Приноси. Библиографията обхваща 218 литературни източника и 63 веб-базирани източници и софтуерни приложения. Дисертацията е онагледена с 67 фигури и 36 таблици.

Дисертационният труд е посветен на актуален в научен и социален аспект проблем – рак на млечната жлеза. Той е най-честия и инвазивен карцином, който засяга всяка 1 от 8 жени и е втората по честота причина за смъртност след рака на белия дроб. Научните изследвания в международен мащаб са фокусирани върху търсене на специфични генетични нарушения и туморни молекулни сигнатури, за да се осъществи ефективен контрол и терапия на болестта.

Литературният обзор е представен информативно, написан е на висок научен стил и разкрива високата ерудираност на докторанта. Компетентно са разгледани отделните форми на рака на гърдата, генетичната хетерогенност и епигенетична природа за неговото възникване и развитие. Във връзка с дисертацията е направен адекватен преглед на три тумор супресорни гена: *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11*, участващи в етио-патогенезата на болестта и е обсъдена функционалната значимост на известни генетични варианти за развитието на рака на млечната жлеза (РМЖ). Проведените до сега проучвания разкриват

необходимост от използване на съвременен комплексен подход за характеризиране на клиничната значимост на вариантите, тъй като голяма част от тях представляват генетични маркери с неизвестно диагностично, прогностично и предиктивно значение.

Целта и Задачите в дисертационния труд са реалистични, ясно формулирани и логически изведени въз основа на направения задълбочен анализ на литературата, а именно идентифициране и определяне на функционалната значимост на генетичните варианти в *BRCA1*, *BRCA2* и *STK11* за рака на млечната жлеза.

В раздел „**Материали и Методи**“ Георги Анто е описал изчерпателно използваните редица съвременни молекулярно-генетични техники и анализи, довели до получаване на убедителни резултати, както и на биоинформационните подходи за оценка на клиничния ефект на всеки установен генетичен вариант.

Получените резултати са убедителни и имат научен и научно-приложен характер. За първи път у нас е извършено екзомно секвениране на ДНКи, изолирани от туморни проби на пациенти с фамилен РМЖ чрез използване на нова генерация секвенатор (NGS) – MiSeq, Illumina. Анализирани са секвенциите на *BRCA1* и *BRCA2* гени за наличие на различни типове варианти – missence, nonsense, frameshift, silent мутации; splice-site мутации, инсерции, делеции. Направен е комплексен биоинформационен анализ на вариантите и са определени специфични генотип/фенотип корелации. За първи път в лабораторната практика на ИФРГ-БАН, дисертантът въвежда HRM методология, изследва и получава оригинални резултати за участие на гена *STK11* при спорадичен РМЖ.

Проведените изследвания на *BRCA1* и *BRCA2* гените, посредством NGS и на *STK11* гена чрез HRM разкриват различни типове мутации. Данните са подходящо систематизирани и са компетентно интерпретирани от докторанта.

Терминологията е използвана коректно, фигурите и таблиците следват логически получените резултати.

В раздел „**Обсъждане**“ е направено обобщение на данните, извършен е задълбочен анализ на получените резултати и са изтъкнати оригиналните приноси на фона на известните научни факти.

По дисертационния труд на Георги Анто са публикувани две научни статии в международни списания. Резултатите са цитирани в седем литературни източника. Докторантът е представил списък с участия в три международни, две национални конференции и има изнесен доклад в един национален научен форум. Декларирал е участие в един научен проект, по който е провел краткосрочна специализация.

Изводите са изведени логично от получените резултати. Три от приносите имат научно-фундаментален характер, а други 3 са научно-методологични. Представеният АВТОРЕФЕРАТ е изготвен съобразно изискванията и отразява съдържанието и интерпретациите на данните в дисертационния труд.

Заклучение: Докторантът е разработил актуален проблем, използвал е съвременни секвенционни техники и комплексни биоинформатични анализи, получил е значими резултати с оригинален и приложен характер.

Дисертационният труд е успешно разработен, отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и неговия правилник, както и на критериите на БАН и ИФРГ за получаване на научната и образователна степен „Доктор“ в РБ.

Въз основа на това препоръчвам убедено на уважаемото Научно жури да присъди на Георги Антоу научната и образователна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Генетика“, в професионално направление “Биологически науки“ с шифър - 4.3.

24. 11. 2017 г., София

.....

Чл. кор. Проф. д-р Драга Тончева, дбн

Ръководител на катедра по медицинска
генетика, Медицински Университет-София