

СТАНОВИЩЕ

от чл.-кор., проф. д-р Драга Тончева, дбн,

Ръководител на катедра по медицинска генетика, МУ София,

избрана за член на научно жури със заповед No РК36-2403/ 08.10.2018 г. на Ректора на МУ-София проф. Виктор Златков, по процедура по защита на дисертационен труд на тема „Определяне на варианти, свързани с карциногенеза и фармакогенетични ефекти при рак на бял дроб и щитовидна жлеза“ на задочен докторант към Катедрата по медицинска генетика, МУ София Зора Акрам Хамуде по докторска програма „Генетика“, в професионално направление 4.3. Биологически науки от областта на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

Кратки творческа биография

Зора Хамуде е родена на 27.04.1983 г. в гр. Видин. Завършила е гимназия и бакалавърска степен по биотехнологии в Йордания 2006 г., През 2009 г. защитава магистърска теза по генно и клетъчно инженерство в Софийски университет „Св. Климент Охридски на тема „Високо-резолютивен геномен скрининг при деца с вродени малформации“ с научен ръководител чл.-кор. проф. Драга Тончева и научен консултант доц. д-р Савина Хаджидекова. През 2010-2011 г. преминава обучение по молекулярна генетика в Генетичната лаборатория на АГ болница „Майчин дом“. От 2012 г. постъпва на длъжност биолог в Катедрата по Медицинска генетика. От 2014 г. е зачислена като задочен докторант към Катедра по Медицинска генетика. Зора Хамуде е асоцииран член на Българското дружество по генетика и геномика на човека и член на Европейското дружество по човешка генетика.

Професионалните ѝ интереси са в областта на онкогенетика/онкогеномика, фармакогенетика/фармакогеномика и редките болести. Владее ДНК микрочипови технологии, стандартни молекулярни и цитогенетични технологии, експресионни анализи и NGS секвениране и анализи. Публикационната ѝ активност включва 5 статии, от които 3 са по темата на дисертацията. Има 22 съобщения на международни научни конгреси.

Представената ми за становище дисертация, озаглавена „**ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С КАРЦИНОГЕНЕЗА И ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ РАК НА БЯЛ ДРОБ И**

ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА" е структурирана съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ППЗ) и Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински Университет – София. Дисертационният труд съдържа всички основни раздели – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, литературни източници и декларация за оригиналност.

Докторантката е изпълнила в срок всички задачи от индивидуалния си план. Положила е успешно задължителните изпити. По дисертационния труд, Зора Хамуде има 2 публикувани статии и една приета за печат в международни списания с общ импакт фактор 1.5. В 3-те публикации докторантката е първи автор. Тя е член на колектива на 4 научно-изследователски проекта.

Част от резултатите са докладвани на 6 престижни научни международни форуми: European Human Genetics Conferences – 2013 Paris; 2015 Glasgow; 2016 Barcelona; 2017 Copenhagen; 12th Balkan Congress of Human Genetics 2017, Plovdiv; First Balkan Conference on Personalized Medicine 2017 Sofia.

Анализ на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 149 стандартни страници, от които 127 страници основен текст (въведение – 2 стр., литературен обзор – 32 стр., цел и задачи – 1 стр. материали и методи – 27 стр., резултати - 28 стр., обсъждане – 34 стр, заключение, изводи и приноси – 3 стр.). Литературната справка обхваща 228 източника. Дисертацията съдържа 30 фигури и 17 таблици.

Темата е актуална, тъй като в дисертацията се разработват фармакогенетични и фармакогеномни проблеми при ракови заболявания. Тези изследвания имат отношение към персонализираната медицина, която е свързана с индивидуалното лечение, базирано на геномни анализи. Проучванията в тази област са перспективни и имат за цел подобряване на терапевтичния ефект и намаляване на страничните токсични действия на лекарствата. Високата честота на рака на белия дроб, особеностите на наследствените форми на папиларните тироидни карцинома и необходимостта от определяне на молекулните спектри на раковите заболявания се очертават като икономически значими проблеми на модерното общество. Геномните технологии позволяват да се характеризират индивидуалните образи на туморите и да се разработят нови персонализирани подходи за терапия при пациентите.

В литературния обзор е поставен акцент върху значимостта на фармакогенетиката/фармакогеномиката, развита е концепцията за персонализираната медицина, представена е подробна информация за генетични биомаркери при злокачествени заболявания. Разгледани са молекулните подходи

за откриване на генни мутации, геномни профили, микроРНК и протеинови експресионни модели, както и епигенетични промени като ДНК метилиране и хистонови модификации. Разгледани са съвременните принципи и подходи за таргетни терапии с малки молекулни инхибитори и моноклонални антитела, както и причините за намалена ефективност на лекарствата, в резултат от развитие на резистентност или странични токсични действия. Докторантката обръща внимание върху молекулните механизми на новите генни терапии и новите постижения и възможности за редактиране на генома с CRISPR/Cas9 система. Информацията за прогностични и предиктивни биомаркери при недребноклетъчен белодробен карцином и при рак на щитовидната жлеза е представена задълбочено и компетентно.

Цел

Целта на дисертацията е правилно формулирана – да се характеризират генетични варианти при два типа карциноми – недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) и фамилен папиларен тироиден карцином (ФПТК) с TruSight Cancer panel и да се определят фармакогенетични дефекти, свързани с ефективността на химиотерапията и прицелната терапия с тирозин киназни инхибитори. Задачите са внимателно подбрани, за да се реализира основната цел на труда.

Материал и методи

В методично отношение докторантката е използвала съвременни методи за геномни и експресионни изследвания с ДНК секвениране от ново поколение (NGS) на 94 гени, включени в TruSight Cancer Sequence панел и полимеразна верижна реакция в реално време (Real-time PCR). Тези методи са подробно представени и подходящо онагледени. Това са съвременни, адекватни и чувствителни методи, с които са анализирани над 7800 варианти за патогенност и фармакогенетични ефекти при двата типа карциноми.

Изследвани са общо 581 пациента с рак на белия дроб (569) и на щитовидна жлеза (12). Определени са генетични варианти с NGS секвениране в 30 ДНК-и и варианти в *EGFR* гена с Real-time PCR в 551.

Резултати

Получените резултати от NGS секвенирането на ДНК-и, изолирани от 18 туморни проби от недребноклетъчен белодробен карцином за определяне на соматични мутации и от 12 кръвни проби при фамилен папиларен тироиден карцином за определяне на герминативни мутации са интересни от научна и практическа гледна точка. При НДКБК са доказани 7 патогенни варианти, свързани с карциногенеза и 5 варианти с фармакогенетичен ефект. При ФПТК са определени 8 патогенни варианти, от които 6 са нови герминативни мутации и 5

са фармакогенетични варианти. От вариантите с ФГ ефект, четири се повтарят при двата типа тумори.

Обикновено в онкогени и туморсупресорни гени се търсят патогенни мутации за определяне на прогноза и не се обръща внимание на полиморфни варианти, които според предикторите са толерантни. Доказано е, че активиращите мутации в *EGFR* гена са с по-ниска честота в българска популация в сравнение с европейска. Получени са данни, потвърждаващи предишни изследвания, че *EGFR* мутации са по-чести при жени с НДКБК, отколкото при мъже, при непущачи в сравнение с пушачи и при аденокарциноми в сравнение с плоскоклетъчни или/и едроклетъчни карциноми.

Практическа стойност има изводът, че TruSight Cancer Sequence панел може да определи соматични фармакогенетични варианти, свързани с неефективна платина базирана химиотерапия, както и герминативни фармакогенетични варианти, определящи токсично действие при химиотерапия.

Обсъждането е разгърнато адекватно на получените резултати и в съответствие с литературните данни от използваната библиография. Изводите съответстват на получените резултати.

Термините са използвани коректно, текстът е структуриран логически правилно, оформлението на дисертационната работа е стилно, фигурите и таблиците са с високо качество и прецизно обяснени.

Заключение – темата на дисертационния труд е актуална, използвани са съвременни техники и са получени резултати с научна и приложна стойност.

Във връзка с гореизложеното, оценявам високо резултатите на докторантката и си позволявам да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури да присъди на Зора Хамуде образователна и научна степен “ДОКТОР” в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.3. „Биологически науки”, Научна специалност: „Генетика”.

Дата: 30.10.2018

гр. София

Чл.- кор., проф. д-р Драга Тончева:

Ръководител на катедра по медицинска генетика

