

СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд на тема:

**„ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВАРИАНТИ, СВЪРЗАНИ С КАРЦИНОГЕНЕЗА И
ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ РАК НА БЯЛ ДРОБ И ЩИТОВИДНА
ЖЛЕЗА“**

Докторант: *Зора Акрам Хамуде, Катедра по Медицинска генетика,
Медицински факултет на Медицински университет – София,
научни ръководители чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн и доц.
д-р Савина Хаджидекова, дм*

Изготвил: *доц. Светослав Георгиев Димов, Катедра „Генетика“,
Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент
Охридски“*

Научна актуалност на дисертационния труд. Раковите заболявания са едни от най-широко разпространените социално значими заболявания в световен мащаб, които в редица случаи се лекуват трудно, особено с конвенционални средства, тъй като за успешната терапия много често решаващо значение има индивидуалния генотип на конкретния индивид, както и неговия епигенетичен статус. В тази връзка представеното изследване предоставя ценни теоретични данни за генетичните основи на недребноклетъчния белодробен карцином и папиларния тиреоиден карцином. Тези данни са с голям потенциал за практическо приложение при разработването на концепции за терапии, основаващи се на персонализираната медицина, тъй като те се основават на най-съвременните методи за установяване на специфични мутации в различни гени, както и промени в експресията на гени, основавайки се на резултати, получени от методи за новогенерационно секвениране и количествена полимеразна верижна реакция (количествена ПВР).

Обща структура на дисертационния труд. Дисертационният труд е развит в рамките на 147 страници и е структуриран по стандартен начин, като включва следните основни раздели: литературен обзор, материали и методи, резултати и обсъждане. Отделно са представени кратък списък с използваните съкращения, въведение, цел и задачи, изводи и приноси. Накрая дисертационният труд завършва с богата библиографска справка, обхващаща 228 литературни източника, които в голямата си част да от последните години. Отделно е представен и автореферат на дисертационния труд.

Дисертационният труд започва с кратко **въведение** в рамките на 2 страници, в което стегнато се обосновава интересът към тематиката на дисертационния труд.

„Литературният обзор“ е развит в рамките на 32 страници. В неговата първа част в логически обусловена последователност се прави преглед на същността на персонализираната медицина, основаваща се на фармакогенетиката и фармакогетомиката, генетичната природа на раковите заболявания в корелация с генетични биомаркери за точното им класифициране, както и най-съвременните методи за детекция на генетичните биомаркери за онкологични заболявания, основаващи се на различни видове секвениране на отделни гени или по-големи участъци от генома, както и на основата на количествена ПВР. Във втората част на литературния обзор се прави плавен преход към някои от най-съвременните подходи за таргетирана терапия, основаваща се на блокиране на молекулно ниво молекулярно-генетичните механизми на етиологията на някои видове рак на белия дроб и на щитовидната жлеза, които се явяват основен фокус на експерименталната част на дисертационния труд. Разделът не съдържа таблици и фигури. Изложението на този раздел говори за дълбокото навлизане на докторантката в материята на дисертационния ѝ труд, както и за нейното умение за работа, анализ, интерпретации и съпоставяне на данни от чужди литературни източници.

„Цел и задачи“. За осъществяването на дисертационния труд е формулирана една цел, за чието реализиране са поставени 5 експериментални задачи, които се явяват напълно достатъчни за достигането ѝ и същевременно обхващат богат набор от експериментална работа, чието овладяване е необходимо за придобиването на ОНС „Доктор“.

„Материали и методи“. Разделът е развит в рамките на 27 страници. Методите са описани изключително изчерпателно, което би позволило да бъдат възпроизведени от друг експериментатор. Разделът съдържа 5 таблици и 6 фигури с добро графично качество, които улесняват възприемането на съдържанието на изложението. Към този раздел имам и един съдържателен въпрос – при описанието на методиките към различните китове, дали са били спазвани упътванията 1:1 с посочените протоколи в самите китове или са били въвеждани някакви модификации?

Разделът **„Резултати“** е развит в рамките на 28 страници. В него в стегнат вид и с помощта на богат илюстративен материал – 10 таблици и 24 фигури с много добро графично качество, са представени получените от докторантката собствени експериментални резултати. Смесово той е групиран по удачен начин на 2 части – резултати, получени при изследванията на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (разделени на две групи, обхващащи данните от новогенерационното секвениране и тези, получени от количествената ПВР), и резултати при пациенти с фамилен папиларен тиреоиден карцином (съдържащ данните от новогенерационно секвениране). С едно единствено дребно изключение (стр. 72) не се откриват елементи на разсъждение. Към този раздел имам един въпрос – може ли да се обясни по-подробно или да се предположи на какво се дължат различията в прогностичната картина, която дават двата вида софтуер – PROVEAN и SIFT?

Раздел **„Обсъждане“** е развит в рамките на 33 страници. Логически той съответства на раздел „Резултати“ и отново условно може да бъде разделен на две части, обхващащи недребноклетъчния белодробен карцином и фамилия

папиларния тиреоиден карцином. Първата част е разпределена в три глави - в първите две се дискутират съответно патогенните варианти водещи до НДКБК и фармакогенетичните предпоставки за избор на химиотерапия, докато в третата глава се характеризира мутационния спектър на гена *EGFR* в корелация с възможностите за таргетна терапия. Втората част на раздела е с фокус върху ФПТК е разпределена в две глави, в които се дискутират патогенните варианти, които се асоциират със заболяването и фармакогенетичните предпоставки за избор на подходяща химиотерапия. Много добро впечатление прави подробното обсъждане на отделните гени, при които ясно и стегнато се посочва ролята им за развитието на канцерогенезата, както и на мутациите в тях, като за по-лесното съпоставяне на данните разделът е илюстриран и с две таблици. Като цяло научният език, на който е написан този раздел, както и съдържанието на изложението в него, говорят убедително за това, че докторантката анализира и интерпретира умело своите собствени експериментални данни, съпоставяйки ги, когато това е възможно, с данни от други колективи, които са описани в научната литература. По мое мнение това умение е доказателство за зрелостта ѝ като завършен учен, а не единствено като умел експериментатор. Към този раздел нямам въпроси и забележки.

„Изводи“. Формулирани са общо 6 извода, които много ясно и точно синтезират научните достижения на цялостното изследване. Добро впечатление прави, че не се откриват приноси, които са формулирани като изводи.

„Приноси“. Формулирани са общо 5 приноса, три от които са с чисто научен характер, а два са с приложен характер. Отново добро впечатление прави фактът, че не се наблюдават изводи, които да са формулирани като приноси.

Автореферат. Представеният автореферат е написан в рамките на 81 стр., като той повтаря в съкратен вид самия дисертационен труд. Съдържа разделите „въведение“, „цел и задачи“, „материали и методи“, „резултати“ и „обсъждане“. Добро впечатление прави фактът, че в края на автореферата е

представено кратко резюме на английски език. Единствената ми забележка по отношение на автореферата е, че раздел „материали и методи“ е представен ненужно изчерпателно, вместо само да се изброят използваните техники и методи.

Общи забележки върху дисертационния труд. Като цяло представената за разглеждане работа прави добро впечатление на едно завършено цялостно научно изследване по актуален проблем, осъществено с едни от най-модерните методи в областта на молекулярната и медицинската генетика. Общото впечатление, с което оставам, е че докторантката е един завършен и перспективен млад учен, който е способен да осъществи в завършен вид едно цялостно научно изследване по конкретна тема, използвайки голям набор от лабораторни и биоинформатични техники и методи, анализирайки огромен брой проби и интерпретирайки адекватно и обосновано получените от нея резултати. Единствената ми критика е използването на редица чуждици като „инкорпориране“, „мониториране“, „секвенция“, „протеин“, „микс“ и други, които могат да се използват като лабораторен жаргон в процеса на работа, но би следвало да се ограничават в един научен текст. От друга страна много добро впечатление прави силно ограничени брой на граматически и правописни грешки, които почти не се откриват.

Научни публикации и изяви във връзка с дисертационния труд. Представени са общо 3 научни публикации във връзка с изработката на дисертационния труд, като и трите са в международни импактирани и реферирани специализирани издания. И в трите публикации докторантката е първи автор (в една от публикациите със споделено първо авторство). Представени са и 6 участия в международни научни форуми. Тези показатели надвишават законовите изисквания и изискванията на Медицински университет – София за придобиването на ОНС „Доктор“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Въпреки поставените от мен забележки, ще изразя мнението си, че представената ми за разглеждане работа представлява едно

завършено и цялостно научно изследване на високо ниво, поради което ще гласувам убедено положително и ще препоръчам и на уважаемите колеги от научното жури също да гласуват също положително за присъждането на образователната и научна степен „доктор“ на докторант Зора Акрам Хамуде.

София, 22 октомври 2018 г.


доц. Светослав Димов