

РЕЦЕНЗИЯ

от **акад. проф. Иван Георгиев Иванов, дбн**

на дисертационния труд на **Мая Атанасоска** „*Генетично профилиране на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране*“, представен за присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**“ в Област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, Професионално направление 4.3. Биологически науки, Докторска програма: „Генетика“

1. Обща част

Мая Атанасоска разработва докторската си дисертация в катедра „Генетика“ на Биологическия факултет при СУ „Св. Кл. Охридски“ по докторантска програма „Генетика“ под научното ръководство на акад. проф. д-р Драга Тончева, д.б.н. и доц. д-р Светослав Димов. Дисертационният труд, обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на 15.02.2024 г., съдържа 330 стандартни страници, 126 фигури, 32 таблици и 316 цитирани литературни източници. Прегледът на документите във връзка със защитата показва, че процедурата по зачисляване, обучение и отчисляване на докторанта е спазена и документацията е изготвена съгласно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение.

2. Кратки биографични данни

Мая Атанасоска е възпитаник на БФ на СУ. През 2009 г. тя придобива бакалавърска степен по „Молекулярна биология“, през 2014 г. магистърска степен по „Генетика и геномика“, след което е зачислена в задочна докторантура по „Генетика“. Тя е автор на 9 научни статии, 4 от които са свързани с докторската ѝ теза. Участвала е с доклади и постери на 18 национални и международни научни форуми, както и в разработването на 5 научно-изследователски проекта финансирани от ФНИ при МОН. Мая Атанасоска е член на European Society of Human Genetics (от 2017), Bulgarian Society of Human Genetics (от 2017) и European pediatric neurology society (от 2023).

3. Актуалност на разработваната тема

Дисертационният труд на Мая Атанасоска е посветен на изучаването на генетичното профилиране на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране – един изключително важен за съвременната медицина проблем. Имайки предвид голямата социална значимост на редките неврологични болести, то актуалността на разработваната тема не подлежи на дискусия.

4. Познаване на проблема

Съдейки по качеството на литературния обзор, докторантката е отлично запозната с литературата по разработвания научен проблем. Обзорът обхваща 90 страници от дисертацията и е посветен на генетичните основи на редките неврологични болести. Той е съставен от 6 подраздела, първите два от които са въвеждащи в дисертационната тема, а именно: *Организация и еволюция на нервната система при човека и Организация на човешкия геном*. Тук са разгледани видовете ДНК последователности с акцент върху некодиращите, а именно псевдогените, гените за нетранслиращи се РНК транскрипти, интроните, регулаторните ДНК последователности и др. Заради тясната връзка на митохондриите с функцията на нервната система, специално внимание е отделено на организацията и на човешкия митохондриален геном. Задълбочено са разгледани и вариациите в ядрения геном, такива като хромозомни аберации (структурни и бройни) и мутации засягащи човешкия митохондриален геном. Към въвеждащите раздели се отнеса и третия подраздел, отнасящ се до редките неврологични болести с тяхната история и етиология.

Към специалните части на обзора принадлежат четвърти и пети подраздели, посветени съответно на патогенезата и унаследяването (менделово и немделово) на редките неврогенетични болести, както и на тяхната молекулярно-генетична диагностика. Тук критично са представени методите за ДНК секвениране от първо, второ, трето и четвърто поколение.

В края на обзора докторантката разглежда основните международни проекти и консорциуми изследващи редките неврологични болести, а именно: Човешкия геномен проект, Европейската инициатива „1+ милиона генома“ (MEGA), 1000 Genomes Project, 100 000 Genomes Project, Европейски проект RD-PORTAL 1 и 2, Проект Screen4Care, Европейската Референтна Мрежа на Редки Неврологични Заболявания (ERN-RND), Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN), International Rare Diseases Research Consortium (IRDRC), Ultra-Rare Gene-based Therapy (URGenT) Network и EURORDIS - Rare Diseases Europe.

Обзорът завършва с критично обобщение на обемистата литература, благодарение на която докторантката открива свободна ниша за своите изследвания. Целта на дисертацията е да се установят генетични нарушения и да се охарактеризира молекулната патогенеза на редки неврологични заболявания с помощта на биоинформатичен анализ базиран на данни от цялостно екзомно или геномно секвениране при пациенти с неврологична клинична картина. За постигането на тази цел са формулирани 5 конкретни задачи, адекватни на поставената цел.

5. Методика на изследването

Дисертацията на Мая Атанасоска е разработена с помощта на най-модерната методология за изследване на ДНК включваща цялостно екзомно и геномно секвениране, проведено в BGI Genomics. Предоставените експериментални данни са подложени на биоинформатичен анализ с цел класифицирането на идентифицираните генни варианти по критериите на American College of Medical Genetics, съгласно номенклатурата на Human Genome Variation Society (v.20.05) и асоциирани с клиничната картина на пациентите. Овладейвайки тези методи, докторантката е постигнал една от най-важните цели на докторантското обучение – придобиване на експериментални знания и умения за самостоятелна научна работа в областта на човешката молекулярна генетика и геномика.

6. Оценка на получените резултати

Резултатите от проведените геномни анализи са представени на 25 страници и по същество представляват статистически анализ на първичните данни от цялостното екзомно и геномно секвениране на ДНК от 76 пациенти с неврологични заболявания. В зависимост от анамнезата и диференциалната диагноза, те са разпределени в четири групи, а именно: *пациенти със заболявания на периферната нервна система и мускулите* (общо 17, от които 16 са под 18 години), *пациенти с нарушения в нервно-психичното развитие без епилептични пристъпи* (общо 15 от които 14 са под 18 години), *пациенти с епилептични пристъпи без нарушение на нервно-психичното развитие* (общо 4, всички под 18 години) и *пациенти с неизяснена неврологична етиология и малформации на мозъка* (общо 22, от които 3 са абортирани фетуси, а останалите са под 18 години). Прилагайки посочените критерии за оценка, откритите генни варианти са класифицирани като *патогенни, вероятно патогенни и варианти с неясна клинична значимост*. Идентифицирането на експериментално откритите генни варианти асоциирани с четирите групи неврологични заболявания е описано и дискутирано в раздел Дискусия, обхващащ около 140 страници от дисертацията. Дисертацията завършва с обобщаващ раздел озаглавен Обсъждане и заключение, където на около 10 страници са изтъкнати предимствата на съвременните геномни технологии за ранна диагностика при пациенти с неврологични заболявания и значението им за тяхната навременна терапия и оцеляване.

Изтъква се и пионерния характер на изследванията в България, както и прякото им значение за диагностиката и терапията на пациентите взели непосредствено участие (като донори) в изследването.

В резултат на проведените изследвания Мая Атанасоска открива 46 патогенни и вероятно патогенни генни варианти, от които 15 са асоциирани с 11 редки заболявания и 31 с 27 ултраредки болести. От тях 18 са нови за науката. Описани са и 8 варианта с неясно клинично значение, от които 2 са в ген, който към момента не е асоцииран с никакво конкретно заболяване, но пък е свързан с различни сигнални пътища и молекулни механизми регулиращи активността на невронната мрежа и синаптичната пластичност.

За целите на своите изследвания докторантката Мая Атанасоска създава собствена база данни на редки неврологични заболявания и предлага хипотеза за вероятен механизъм на неописано неврологично заболяване, асоциирано с двата варианта на гена GRM5. Тя разработва и индивидуален системен подход за биоинформатичен анализ на данни от цялостно екзомно и геномно секвениране с висока диагностична успеваемост за идентифициране на патогенни и вероятно патогенни генни варианти.

7. Публикации свързани с дисертацията

Резултатите от изследванията на Мая Атанасоска са публикувани в 4 научни статии, от които 1 в списание с Q1 (ИФ 5.351) и 2 в Q3. В две от статиите докторантката е водещ автор. Резултатите са докладвани и на 6 национални и международни научни форуми, където докторантката е също водещ автор.

8. Автореферат, изводи приноси

Авторефератът на дисертацията отразява адекватно нейното съдържание, а направените изводи и приноси съответстват на получените експериментални резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Мая Атанасоска е посветен на важен за съвременната медицина проблем. Чрез комбинирано използване на пълно екзомно и геномно секвениране с биоинформатични методи тя открива у диагностицирани пациенти на възраст под 18 години 46 патогенни и вероятно патогенни генни варианта свързани с редки неврологични заболявания, от които 15 са асоциирани с 11 редки заболявания и 31 с 27 ултраредки болести. От тях 18 варианта са нови за науката. Описани са и 8 генни варианта с неясно клинично значение, 2 от които в ген асоцииран с различни сигнални пътища и механизми регулиращи активността на невронната мрежа и синаптичната пластичност. Във връзка с дисертацията са публикувани 4 научни статии една от които е в списание с Q1 (ИФ 5.351), а две в списания с Q3, като в две от статиите докторантката е водещ автор.

Със своя дисертационен труд задочният докторант Мая Атанасоска се представя като добре подготвен специалист в областта на медицинската молекулярна генетика и биоинформатика. Тя покрива напълно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” в Професионално направление 4.3. Биологически науки, Докторска програма: „Генетика“ и аз убедено препоръчам на уважаемото научно жури да ѝ я присъди.

11.05.2024 г.

Рецензент:

/Акад. Иван Г. Иванов/