

## СТАНОВИЩЕ

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 4.3 Биологически науки, докторска програма Генетика

Дисертант: Мая Атанасоска, задочен докторант към катедра Генетика

Тема на дисертационния труд: Генетично профилиране на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране

Становище от: доц. дбн Любен Иванов Загорчев, катедра Биохимия, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, член на жури съгласно заповед РД-38-171 от 10.04.2024 г. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“

### ***I. Общи данни за кандидата и хронология на процедурата по защита***

Мая Атанасоска е родена на 14.02.1987 г. в Прилеп, Югославия (сегашна Северна Македония). Завършва последователно бакалавърска степен по Молекулярна биология (през 2009) и магистърска степен по Генетика и геномика (през 2014) в Биологически факултет на Софийски Университет. През 2020-та година Мая Атанасоска е зачислена в редовна докторантура към катедра „Генетика“, докторска програма „Генетика“ с научни ръководители доц. д-р Светослав Димов и проф. дбн Драга Тончева от МУ-София и срок на докторантурата 01.02.2023 г. съгласно заповед РД 20-119 от 22.01.2020 г. Докторантурата е трансформирана в задочна през 2020 г. съгласно заповед РД 20-193 от 24.01.2020 г. с нов срок на завършване 05.02.2024 г. След изпълнение на индивидуалния план е отчислена с право на защита съгласно заповед РД-20-554 от 12.03.2024 г.

Предварителната защита на дисертационния труд е проведена пред разширен катедрен съвет на катедра „Генетика“ на 15.02.2024 г., когато е взето положително решение за готовността за официална защита и е стартирана процедура по такава. Научното жури е определено със заповед РД-38-171 от 10.04.2024 г. на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ и на свое редовно присъствено първо заседание, на 18.04.2024 г., е взело положително решение за допускане на кандидата до защита и е избрало рецензенти и срокове за предаване на рецензиите и становищата, както и дата за официална защита.

### ***II. Изпълнение на минималните държавни изисквания и индивидуалния план***

Съгласно представените документи, Мая Атанасоска е взела с оценка Отличен (6) минимумът по специалност и два изпита по учебен план и с оценка Отличен (5.50) минимумът по западен език (английски). Съгласно наредбата за приложение на Закона за развитие на академичния състав в Република България в професионално направление 4.3 Биологически науки са необходими общо 80 точки, от които 50 точки от представен Дисертационен труд (Група от показатели А, показател 1) и 30 точки от научни публикации (Група от показатели Г, показатели 1 до 7). Дисертантът е представил Дисертационен труд

и Автореферат на български и английски език, с което удовлетворява изискванията по Група от показатели А. Дисертантът е представил четири публикации, от които три в реферирани списания (Показател Г.3), и една в нереперирано списание, която не носи точки. Трите публикации в реферирани списания носят общо 55 точки (1 x Q1 и 2 x Q3). Анализът показва, че необходимите минимални държавни изисквания са удовлетворени, което е отчетено и по време на първото заседание на Научното жури.

### **III. Анализ на дисертационния труд**

#### **1. Актуалност на проблематиката и съответствие с професионалното направление и докторската програма**

Дисертационният труд е посветен на генетичните основи на редки неврологични заболявания, като за патологични варианти са изследвани общо 76 пациента, разделени в пет групи: 1) със заболявания на периферната нервна система и мускулите; 2) с нарушения в нервно-психичното развитие без епилептични пристъпи; 3) с нарушения в нервно-психичното развитие и придружаващи епилептични пристъпи; 4) с епилептични пристъпи без нарушения в нервно-психичното развитие; и 5) с неврологична клинична картина и малформации на мозъка. Проведено е цялостно екзомно и геномно секвениране на всички пациенти, което е дало възможност за идентифициране на мутации, патогенни, или вероятно патогенни, свързани с конкретни редки неврологични заболявания, с което е потвърдена или прецизирана първоначалната диагноза.

Според Европейската комисия по медицинска генетика, редките болести са „хронични, инвалидизиращи и животозастрашаващи заболявания, които засягат по-малко от 5 на 10 000 индивида“, въпреки че има значителни разлики в определението дали едно заболяване е рядко, или не. При всички положения десетки милиони хора по света са засегнати от такива заболявания, често с неясна, полигенна генетична основа, които не получават адекватно лечение и качество на живот, често заради трудности при поставяне на диагнозата. Само в България оценките са че над 500 000 души са засегнати от редки заболявания, което е огромен процент от населението. Регистрирани са около 8000 различни редки заболявания, и над 5000 гена, дефекти в които са в основата на тези заболявания.

С оглед на това темата на дисертацията има едновременно фундаментален характер – за разбиране на генетичната основа на редки неврологични заболявания и тяхното унаследяване, но също и практически принос – за подобряване на диагностиката и съответно лечението, и качеството на живот на хора, засегнати от такива заболявания. Темата е актуална и с голям приносен ефект, като същевременно съвпада напълно с профила на докторската програма „Генетика“ и по-конкретно генетика на човека и медицинска генетика.

#### **2. Структура**

Дисертационният труд е написан на 331 страници и следва стандартна схема: Литературен обзор – 87 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 19 стр., Резултати – 25 стр., Дискусия – 136 стр., Обсъждане и заключение – 8 стр., Изводи – 1

стр. и Приноси – 1 стр. Цитирани са общо 316 източника. Резултатите са илюстрирани с 18 таблици и 88 фигури, като данните не се дублират в таблиците и фигурите. Отделно литературният обзор е илюстриран с 38 фигури и 14 таблици. Дисертацията е написана грамотно, със сравнително малко правописни и граматически грешки. Фигурите и снимките са ясни и четливи. Постигнат е добър баланс на отделните раздели с изключение на огромният раздел „Дискусия“, в който твърде подробно са разгледани всички индивидуални пациенти със значително количество информация за клинична картина, етиология на заболяването и т.н. Това допринася и за огромният обем на дисертационния труд, което по мое мнение е излишно за придобиване на ОНС „Доктор“ в професионално направление 4.3 Биологически науки. Както Резултати, така и Обсъждане и заключение дават цялата необходима информация от гледна точка на генетиката като наука, а информацията за отделните пациенти би могла да се даде като приложения. Литературният обзор, въпреки че отчитам високата му стойност като информативен труд, също би могъл да се съкрати значително. Броят цитирани източници също е прекомерно голям, или най-общо казано, обемът на дисертационния труд, вероятно подходящ за професионално направление 7.1 Медицина, но излишно размит за 4.3 Биологически науки.

### **3. Съдържание**

Литературният обзор последователно разглежда съвременните литературни данни за еволюцията, онтогенезата и организацията на нервната система при човек, подробна информация за човешкия ядрен и митохондриален геном, основните мутационни промени и функционалните ефекти на патологичните варианти. След това литературната справка преминава към преглед на редките невродегенеративни заболявания, тяхното унаследяване по менделов и неменделов механизъм, методите за молекулярно-генетичната им диагностика, с цялата история на ДНК-секвенирането и завършва с преглед на различните проекти и консорциуми, които са свързани с този тип заболявания. Литературният обзор е илюстриран с множество фигури. Въпреки неговата изчерпателност, считам, че би могъл да се съкрати значително.

Целта на дисертационния труд произтича естествено от литературния преглед и е постижима в рамките на периода на обучение в докторантура. Поставените задачи удовлетворяват целта. Методите са описани подробно и логично следват поставените задачи. Особено впечатление прави богатия набор от биоинформатични подходи.

Резултатите са представени систематично. Дискусията е интегрирана в представянето на резултатите и ги поставя в светлината на последните изследвания в областта. Формулирани са 6 Извода, които обаче звучат като резултати. Формулирани са и 6 Приноса, разделени на такива с научна стойност и такива с приложен характер. Доколкото всички приноси са с научна стойност, първата група би трябвало да се нарича „Приноси с фундаментален характер/значение“. Приемам така формулираните приноси.

### **4. Автореферат**

Авторефератът е добре структурирано самостоятелно текстово тяло и дава добра представа за качествата на дисертационния труд. Считам обаче, че разделът „Дискусия“, разглеждащ пациентите един по един, би могъл изцяло да отпадне тук. Английският вариант съвпада с българския.

#### **IV. Анализ на научните публикации и приносния характер на дисертационния труд**

Към дисертационния труд са приложени четири научни публикации, от които три в списания с импакт фактор. Публикация 1, Dopa-responsive dystonia in Bulgarian patients: report of three cases, е с резултати от дисертационния труд и е публикувана в едно от най-престижните списания по медицинска генетика, European Journal of Human Genetics. Публикация 2, Mutational and clinical spectrum of the PAX6 gene in Bulgarian patients with aniridia е приета за печат в С. R. Acad. Bulg. Sci. и е тясно свързана с дисертационния труд. За съжаление е приложена само бележка за приемането ѝ, а би трябвало да се представи и ръкописа, за да може да се оцени. Публикация 3, Prevalence of Rare Variants Associated with Monogenic Diseases in Pre-contact Caribbean Communities няма връзка като резултати с дисертационния труд, но е свързана с него в частта литературен обзор и я приемам. Публикация 4, NESCAV синдром: клиничен случай, съдържа резултати по дисертацията и има висока стойност, но за съжаление не носи точки по ЗРАСРБ и правилника за прилагането му, по отношение на минималните държавни изисквания за ПН 4.3 Биологически науки. Въпреки това отчитам нейното значение за дисертационния труд.

#### **V. Заключение**

Считам, че представеният дисертационен труд напълно отговаря на всички държавни и институционални изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. Въпреки няколко критични бележки, научната стойност и техническото оформление не подлежат на съмнение. Към дисертанта имам следните въпроси:

- 1. Има ли полова зависимост в честотата на някое от изследваните заболявания, в дисертационния труд или по литературни данни, и ако да, на какво се дължи?**
- 2. Възможно ли е, и предвиждате ли разработване на бързи скриниращи методи за установяване на тези заболявания, след като веднъж са установени най-често срещаните патогенни варианти, без да се налага целогеномно секвениране?**

В заключение убедено гласувам „ЗА“ присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 4.3 Биологически науки, специалност Генетика, на Мая Атанасоска.

10.06.2024 г.

София

/доц. дбн Любен Загорчев/