

СТАНОВИЩЕ

от

акад. Румен Панков дбн, член на научно жури, съгласно заповед № РД-38-171/10.04.2024г. на Ректора на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Относно: дисертационния труд на Мая Атанасоска, задочен докторант към катедра Генетика при Биологически факултет, докторска програма „Генетика – генетика на човека“ в професионално направление 4.3. Биологически науки от област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, научна специалност „Генетика“ на тема „Генетично профилиране на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране“ за получаване на образователната и научна степен “доктор”.

Научни ръководители: акад. Драга Тончева, дбн и доц. Светослав Димов, д.б.

Актуалност на изследването

Идентифицирането на генетични промени и характеризирането на тяхната молекулярна патогенеза е от решаващо значение за подобряване на диагностиката, лечението и управлението на редките неврологични заболявания. То не само подобрява нашето разбиране за тези патологии, но и създава основа за разработването на целеви терапии, като в крайна сметка е от полза както за пациентите и семействата им, така и за по-широката медицинска и научна общност. Добре известен е примерът с идентифицирането на генетичната основа на спинално мускулната атрофия (мутации в SMN1 гена) и последващото създаване на генна терапия. Тези постижения промениха прогнозата за пациентите, страдащи от това заболяване, предлагайки надежда за нелечимо преди това и често фатално състояние.

Познанията ни за редките неврологични заболявания се разшириха значително, след въвеждане на метода секвениране от следващо поколение (NGS) и особено специфичните приложения като цялостното екзомно (WES) и геномно (WGS) секвениране. Въпреки големия интерес и активните проучвания, провеждани от различни лаборатории по света, голяма част от тези заболявания все още остават непроучени. Настоящата дисертация е насочена именно към установяване на генетичните нарушения при пациенти с различни неврологични заболявания, при които има неизяснен генетичен дефект и така допринася за попълване на познанията в тази област. Това ми дава основание да определя проведените в дисертационния труд проучвания като актуални, както от фундаментална, така и от практическа гледна точка.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на Мая Атанасоска, съдържа 330 страници и е илюстриран със 126 фигури и 32 таблици. Представената информация е организирана по традиционна възприетата схема за такъв тип научен труд, като е запазен добър баланс между отделните раздели. Използваната литература включва 316 подходящи научни статии, много от които са публикувани през последните няколко години.

Литературният обзор, макар и доста пространен, е фокусиран върху разработваната тема и включва шест основни раздела, посветени на: Организацията на нервната система при човека; Организацията и характеристиките на човешкия геном; Редките неврогенетични заболявания; Унаследяването и молекулярната патогенеза на редките неврогенетични заболявания; Молекулярно-генетичната диагностика на редките неврологични заболявания; и Проектите и консорциумите асоциирани с редките болести. Информацията в обзора е илюстрирана с 30 фигури и 12 информативни таблици, представена е професионално и представлява добра аргументация за подбора на поставената в изследването цел.

Целта на дисертацията – „установяване на генетични нарушения и охарактеризиране на молекулярна патогенеза на редки неврологични заболявания, чрез таргетен биоинформатичен анализ и интерпретация на данни от цялостно екзомно или геномно секвениране при пациенти с неврологична клинична картина“ е ясно формулирана, а определените за постигането ѝ пет конкретни задачи ясно очертават периметъра на предвижданите изследвания.

Подбраните методи за извършване на изследването са съвременни и напълно подходящи за постигане на поставената цел. Комбинираният експериментален дизайн включва изолиране на геномна ДНК от кръв и тъкани, цялостно екзомно и цялостно геномно секвениране, подготовка на библиотеки, биоинформатична обработка на данните и др. Използваните материали, апаратура и процедури са описани подробно, илюстрирани са с подходящи схеми и могат да бъдат възпроизведени без използване на други източници. Много добро впечатление прави и представянето на принципите и особено на някои от ограниченията на използваните методи. Това безспорно илюстрира доброто разбиране на усвоените методични подходи. Разделът затвърждава впечатлението за добрата професионална подготовка на докторанта.

В резултат от извършеното изследване, включващо 76 пациенти с неврологична симптоматика и неясна етиология на заболяването, са получени първите за България данни от цялостно геномно секвениране, като е постигната 51.3% диагностична

успеваемост. Основните постижения от извършеното изследване са обобщени в следните приноси с научен и приложен характер:

- Идентифицирани са осемнадесет неописани патогенни или вероятно патогенни генетични варианти, асоциирани с клиничния фенотип на изследваните пациенти с неврологични заболявания. Идентифицираните находки са докладвани в базата данни Clinvar.

- Съставена е собствена база данни на редки неврологични заболявания и техния генетичен статус.

- Предложена е хипотеза за вероятен молекулярен механизъм на неописано неврологично заболяване, асоциирано с два варианта с неясна клинична значимост в гена GRM5.

- Разработен и усъвършенстван е индивидуален подход за биоинформатичен анализ на данни от цялостно екзомно и геномно секвениране, подход който многократно увеличи диагностичната успеваемост при идентифициране на патогенни и вероятно патогенни варианти.

- Изработен е алгоритъм за прилагане на ЦЕС или ЦГС при пациенти с неврологични заболявания.

- За първи път в България, чрез цялостно геномно секвениране са изследвани пациенти с неврологични заболявания и са охарактеризирани известни и нови патогенни и вероятно патогенни варианти.

Получените резултати са обсъдени задълбочено във всяка от главите в раздела „Резултати“ и са добре обобщени в „Обсъждане и заключение“, като коректно са представени и съществуващите данни от други автори. Проведените изследвания и добре представените резултати затвърждават впечатлението за много добрата професионална подготовка на докторантката. От получените резултати са формулирани б извода и шест приноса (посочени по-горе), с които съм съгласен.

Авторефератът правилно отразява основните резултати на дисертационния труд, като изработването му, както и това на дисертацията са изпълнени старателно.

Наукометрични показатели

Във връзка с дисертационния труд са публикувани в общо четири научни публикации, от които три в списания с импакт фактор. Части от изследванията са представени с два доклада и пет постера на научни форуми у нас и в чужбина. От представената документация е видно, че са спазени всички изисквания на ЗРАСРБ и

Правилника за неговото приложение, както и на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията, представена от Мая Атанасоска представлява професионално изпълнено и компетентно представено научно изследване, което съдържа оригинални научни резултати. То характеризира своя автор като изграден изследовател с критичен подход към научните задачи, който притежава знания и умения за успешно разработване на научни проблеми в областта на генетиката. Дисертацията, публикациите свързани с нея и представената изискуема документация покриват напълно законовите изисквания за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“. Това ми дава основание да дам напълно убедено своята положителна оценка и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури, да присъди на Мая Атанасоска образователната и научна степен ”Доктор”.

09.06.2024 г.

/акад. Румен Панков, дбн/