

Становище

на дисертационен труд на тема:

„Генетично профилиране на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране“

за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР” в научно направление 4.3. „Биологически науки“(Генетика)

Докторант: *Мая Атанасоска, Катедра „Генетика“ – Биологически факултет към Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ - София, с научни ръководители акад. Драга Тончева и доцент Светослав Димов*

Изготвил: *акад. Атанас Иванов Атанасов , Съвместен геномен център към Софийски университет „Св. Климент Охридски“*

Научна актуалност на дисертационния труд. Представеният ми за оценка дисертационен труд е фокусиран върху молекулярно-генетичните основи на **на редки неврологични заболявания чрез цялостно екзомно и геномно секвениране**. Поради комплексната и хетерогенна клинична картина, пациентите са често пъти диагностицирани погрешно. Поставянето на правилна диагноза бикновено отнема период между 5 и 30 години. Според официална информация на Европейската референтна мрежа за редки неврологични заболявания в Европа са регистрирани около 500 000 души, засегнати от такива заболявания, а 60 % от тях остават неизяснени, което прави настоящото изследване изключително актуално. В тази връзка настоящият дисертационен труд си поставя уместно целта да установи и да охарактеризира молекулярната 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.

Обща структура на дисертационния труд. Дисертационният труд е развит на 330 страници и е онагледен с 126 фигури и 32 таблици, а библиографската

справка съдържа 316 литературни източника. Дисертационният труд е структуриран по стандартен начин, като включва следните основни раздели: литературен обзор, материали и методи, и резултати и обсъждане (обединени в общ раздел). Отделно са представени резюме (на български и английски език), включващо въведение, цел и задачи, изводи и приноси. Накрая дисертационният труд завършва с библиографска справка, които в голямата си част са от последните години.

„Литературният обзор“ е развит в рамките на 87 страници. Той обхваща принципно, както организацията на нервната система при човека, така и микроанатомия на нервната система; видове неврони; еволюция и развитие на нервната система; организация и характеристика на човешкия геном; редки неврологични заболявания; унаследяване и молекулярна патогенеза на редките неврологични заболявания и техните изключения; молекулярно-генетична диагностика и накрая проекти и международен консорциум за редки болести. Считаю, че той е твърде добре и подробно разработен и по този начин създава отлична база за избора на подходяща цел и изхождащите от нея задачи.

От изложението на тази част на дисертационния труд мога да се убедя, че докторантката притежава широки научни познания по темата на дисертацията и е добре запозната с последните изследвания в световен мащаб в тази област. Допълнително това показва, че тя може умело да интерпретира резултатите, съобщени в научна литература от различни източници.

„Цел и задачи“. За осъществяването на дисертационния труд е формулирана ясно една цел, а именно установяване на генетични нарушения и охарактеризиране на молекулярна патогенеза на редки неврологични заболявания, чрез таргетен биоинформатичен анализ и интерпретация на данни от цялостно екзомно (WES) или геномно секвениране (WGS) при пациенти с неврологична клинична картина. За нейното реализиране са поставени 5 експериментални задачи, които се явяват напълно достатъчни за постигането ѝ и

същевременно обхващат богат набор от експериментална работа и интерпретация на данни, чието овладяване е необходимо за придобиването на ОНС „Доктор“.

„Материали и методи“. Разделът е развит в рамките на 22 страници. Методите са описани достатъчно изчерпателно и ясно, което би позволило да бъдат възпроизведени от друг експериментатор. Те обхващат: изолиране на геномна ДНК от кръв и тъкан; извършване на цялостно екзомно и геномно секвениране; използвани софтуери и база данни, номенклатура и класифициране на идентифицираните варианти.

Разделът **„Резултати и обсъждане“** е развит в рамките на 169 страници. В него в стегнат вид и с помощта на богат илюстративен материал са представени получените от докторантката собствени експериментални резултати. В под раздела резултати твърде подробно са представени и анализирани резултатите от статистически анализ на данните от ЦЕ и ЦГС; патогенни и вероятно патогенни варианти, установени при пациентите и варианти с неясна клинична значимост, асоциирани с клиничния фенотип на пациентите. За целта се налага да се приложи индивидуален подход при биоинформатичният анализ. При това са били установени 46 патогенни или вероятно патогенни варианти, асоциирани с клиничния фенотип на 39 пациенти. Дискусията е изцяло свързана с подробно обсъждане на молекулярно-генетичните резултати на пациентите от различните групи.

Експозето на дисертационния труд завършва с кратък раздел, озаглавен **„Заклучение“**, който правдиво потвърждава предимствата и приложимостта на съвременните геномни технологии при пациенти с недиагностицирани заболявания.

„Изводи“. Формулирани са общо 11 извода, които синтезират в достатъчна степен извършената експериментална работа и анализи на собствени експериментални данни.

В раздел „**Приноси**“ са формулирани два приноса с научна стойност и три с научно-приложен характер, които приемам без резерви. Бих отличил обаче приносите, свързани с разработване на собствена база данни за редки неврологични заболявания и техният генетичен статус и този с изработване на алгоритъм при прилагане на ЦЕС или ЦГС при пациенти с неврологични заболявания.

Автореферат. Представеният автореферат е написан в рамките на 94 стр., като той повтаря в съкратен и правилен вид самия дисертационен труд. Съдържа разделите „въведение“, „цел и задачи“, „използвани и методи“ и „резултати и обсъждане“. Илюстриран е с 52 фигури .

Общи забележки върху дисертационния труд. Като цяло представената за разглеждане работа прави отлично впечатление на едно завършено цялостно научно изследване по актуален проблем, осъществено с едни от най-модерните методи в областта на молекулярната генетика. Общото впечатление, с което оставам, е че докторантката е един завършен и перспективен млад учен, който е способен да осъществи едно цялостно научно изследване по конкретна тема, както и да използва голям набор от лабораторни техники и методи и да интерпретира адекватно и обосновано получените от нея резултати.

Научни публикации и изяви във връзка с дисертационния труд. Представени са общо 4 научни публикации, от които две са в реферирани международни списания. В две от публикациите докторантката е първи автор. Представени са и 2 презентации в научни форуми, както и 5 постерни участия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представената ми за разглеждане докторантска работа представлява едно завършено и цялостно научно изследване изпълнено на желаното високо научно ниво. То е подкрепено с нужните публикации и няколко оригинални приноса. Всичко това ми дава достатъчно основание да гласувам положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на

Мая Атанасоска, както и ще препоръчам на колегите от Научното жури да направят същото.

София, 13.06.2024 г. акад. Атанас Атанасов