

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мариела Оджакова, Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“

Върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “доктор” област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологични науки (Генетика)

Автор на дисертационния труд: Зора Акрам Хамуде, задочен докторант в катедра по Медицинска генетика, МУ-София с научни ръководители: чл. кор. проф. д-р Драга Иванова Тончева и доц. Д-р Савина Петрова Хаджидекова.

Тема на дисертационния труд: „Определяне на варианти, свързани с карциногенеза и фармакогенетични ефекти при рак на бял дроб и щитовидна жлеза“

Дисертационният труд е насочен към значим здравен проблем – търсенето на нови подходи при лечението на пациенти, страдащи от ракови заболявания. В научната разработка са анализирани два вида рак - недребноклетъчен белодробен карцином (НДКРБ) и папиларен тиреоиден карцином (ПТК), като са приложени два съвременни молекулярно-генетични подхода – секвениране от ново поколение (NGS) и PCR в реално време. NGS има изключителен потенциал за приложение във фармакогеномиката, тъй като позволява бърз и точен анализ в една реакция на целия геном, екзом или панел от голям брой гени. Данните от NGS анализа са използвани за определяне на варианти, свързани с лекарствената чувствителност и нежелани лекарствени реакции, а резултатите от PCR в реално време са анализирани за детектиране на типове мутации в EGFR гена в туморни ДНК проби от пациенти с НДКРБ за определяне на таргетна терапия.

Дисертационният труд следва общо приетия за този вид научни трудове модел. Подредбата на материала е балансирана и дава превес на собствените резултати и интерпретации. Докторантката е запозната отлично с проблема. Цитирани са 228 литературни източника, повечето от които са през последните 10 години. Литературният обзор е изчерпателен, последователен и целенасочен, написан стегнато и с професионализъм. Заключениевата част на обзора е логична и от нея пряко следват целта и задачите на изследването. Целта на дисертацията е формулирана ясно и за постигането ѝ са поставени 5 конкретни задачи.

Подходите и методите са избрани целенасочено според поставените задачи и са описани много подробно. Усвоен е и е приложен набор от съвременни молекулярно биологични методи: екстракция на геномна ДНК, ДНК секвениране от ново поколение, полимеразна верижна реакция в реално време (Real-time PCR). Изследвани са общо 581 пациенти. От тях 569 пациенти са диагностицирани с НДКРБ през последните пет години (от януари 2012 г. до октомври 2016 г.) и 12 пациенти от четири семейства с фамилна форма на папиларен карцином на щитовидната жлеза. Считаю, че докторантката притежава отлична теоретична и методична подготовка.

Разделите „Резултати“ и „Дискусия“ правят отлично впечатление с добре обмисленото и организирано научно изследване. Проведени са разнообразни и комплексни

изследвания и са получени много и съществени резултати. Изложението е стегнато и ясно. Представените обсъждания са задълбочени и адекватни на получените резултати. В тази част на дисертацията Зора Акрам Хамуде се представя като прецизен и аналитичен изследовател, който на базата на умелото боравене с литературните данни, собствените резултати, познанията в областта на молекулярната генетика и логическите разсъждения, стига до съществени и значими заключения.

Получените резултати имат научно и научно-приложно значение, тъй като определят фармакогенетични варианти в онкогени и тумор-супресорни гени, които имат отношение към ефекта от химиотерапията при пациенти с НДКБК и с фамилна предразположеност към тироиден карцином. С настоящото проучване е определен мутационния спектър на EGFR гена при белодробен карцином. Установен е типа и честотата на чувствителните мутации за прицелна терапия с тирозин киназни инхибитори. Резултатите подкрепят необходимостта пациентите с аденокарцином на НДКБК да се подлагат на генетичен тест за мутации в EGFR гена за лечение с EGFR тирозин-киназни инхибитори. Показано е, че онкогени/туморсупресорни гени освен патогенни варианти могат да съдържат фармакогенетични варианти, асоциирани с неефективно лечение с платинови съединения и намалена преживяемост на пациентите. Доказани са 6 нови патогенни герминативни варианти при фамилен папиларен тироиден карцином.

Приемам формулировките на приносите и смятам, че те правилно интерпретират получените резултати.

Авторефератът е изготвен по модела, по който е изработена дисертацията като в съкратен вид са представени най-важните моменти от всички раздели (без литературния обзор).

По темата на дисертацията са публикувани 3 научни публикации в реферирани списания. Резултати са докладвани и на 6 международни и национални научни форуми.

Заключение: Дисертацията е написана ясно и стегнато. Обемът на извършената работа е внушителен, направени са много сравнителни и експериментални анализи, а резултатите са оформени отлично. Получени са интересни резултати, които са предпоставка за бъдещи разработки. Изработването и оформянето на дисертационния труд, включващо представянето на резултатите, тяхното дискутиране и илюстративният материал ми дават основание да смятам, че в процеса на докторантурата Зора Акрам Хамуде е придобила теоретични знания и практически умения напълно съответстващи на третата степен на обучение.

Въз основа на гореизложеното, убедено считам, че настоящият труд отговаря на всички изисквания на Закона за присъждане на научни звания и степени и Правилника за приложението му и покрива изискванията на МУ-София. Оценявам го положително и препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен "Доктор" на Зора Акрам Хамуде.

22 октомври 2018 г
София


/проф. д-р Мариела Оджакова/