

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ

Приложено представям:

СТАНОВИЩЕ

**от професор д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н,
Ръководител катедра „Патологоанатомия“,
Факултет по медицина, МУ-Плевен**

Относно: Дисертационен труд на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова, докторант към Факултет „Фармация“ Катедра „Медицинска генетика“ на Медицински университет Плевен, за придобиване на ОНС „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт по докторска програма Медицинска генетика **„Проучване върху носителството на генетични дефекти за предразположение при жени с рак на гърда и рак на яйчник от Българската популация и значението на установените генетични варианти за изграждане на подход за генетично консултиране при тези заболявания“.**

Със заповед № 3765/17.12.2024 г. на Медицински университет Плевен съм избрана за член на Научното жури във връзка с дисертационен труд на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова. По процедурата за защитата са представени всички необходими материали, съгласно изискванията на Правилника за изискванията, условията и правилата за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет Плевен.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

Дисертационният труд е посветен на актуална тема относно носителство на генетични дефекти за предразположение при жени с рак на гърда и яйчник и е структуриран съгласно приетите изисквания.

Проучвания върху генетичната природа на наследствения рак на гърда и яйчници доскоро се ограничаваше до няколко високо-рискови гени. Днес, с навлизането на новите геномни технологии-секвениране от следващо поколение спектърът на гени, участващи в наследственото предразположение непрекъснато расте, като поставя нови предизвикателства, както за фармацевтичните фирми за търсене на нови молекули за таргетна терапия, така и за генетичните консултанти, персонализиращи рисковете, съобразно диагнозата, фамилната анамнеза и особеностите при конкретния пациент.

Геномните тестове с мултигенни панели водят до идентифициране на индивиди с герминативни мутации, които са развили карцином, или все още са клинично здрави. При наследствените ракови синдроми с определени герминативни мутации, изследването на вида на патологичния ген и неговия вариант, стратифицира пациентите според риска, идентифицира такива, подходящи за таргетна терапия и определя риска за други членове на фамилията.

Осигуряването на оптимални здравни грижи с помощта на мултидисциплинарен екип включва и генетичната консултация като ключова както преди, така и след тестването.

СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Представеният за оценка дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение. Трудът е представен на 172 страници и съдържа 20 фигури, 28 таблици и 6 приложения. Библиографията обхваща 465 литературни източника, от които 5 на кирилица и 460 на латиница.

Литературният обзор е структуриран така, че да отразява задълбочено и всестранно проблема. Обзорът показва задълбочено познание на обсъжданите проблеми. Използваните литературни източници представляват научни публикации на чуждестранни и български изследователи, коректно цитирани. Литературният обзор разглежда етиологията на рака на гърдата и яйчниците от генетична гледна точка. Обръща се особено внимание на генетичното консултиране при наследствени форми на тези заболявания. Напредъкът на геномните технологии пороци нарастващи изисквания към генетичния консултант. Необходимо е той да събере цялата необходима информация за пациента – клинични характеристики, хистологични и имунохистохимични особености на туморите, фамилната история на пациента, резултат от генетичния анализ и да изгради най-подходяща, персонализирана стратегия за ранна диагностика, управление на риска, лечение и профилактика.

Целта на дисертационния труд е ясно дефинирана и отразява темата на дисертационния труд.

Работната хипотеза е изградена върху фактите, че за българската популация няма публикувани данни от проучване, правено на голяма група пациенти с рак на гърдата и рак на яйчниците с методите на масивно паралелно секвениране.

Във връзка с поставената цел, а именно „...да се проучи честотата и профила на патогенни варианти в гените свързани с предразположение при жени с рак на гърда или рак на яйчника, от Българската популация и да се изгради подход за генетично консултиране“, д-р Камбурова предвижда пет основни задачи, насочени към изграждане на комплексна оценка на ролята на генетичните маркери при български пациентки.

Клиничния материал включва 203 жени с рак на гърдата и 67 с рак на яйчника, лично подбрани проспективно и ретроспективно от докторанта, които са разделени по анамнеза в съответните групи. Селектираните групи са подходящи за извършване на комплексна оценка на резултатите от лабораторните тестове и статистически анализ.

Методологичната част използвана в дисертационния труд е представена от адекватна анкетна част, генеалогичен анализ, добре събрани и обработени клинични, хистологични и имунохистохимични данни и приложение на съвременни методи за генетичен анализ, масивно паралелно секвениране и анализ на геномните данни с подходящ софтуер, със създадени от докторанта допълнителни филтри подпомагащи анализа на данни.

Резултатите от дисертационния труд на д-р Камбурова представя някои нови данни за пациенти с рак на гърда и яйчник от българската популация. Резултатите от задълбочения анализ на геномните данни, доказва че българската популация е генетично хетерогенна и генетичен анализ, ограничен до няколко гена или няколко генетични варианти не е ефективен.

Открити са и нови, недокладвани досега в световните бази данни патогенни варианти, което е съществен принос за генетичната общност.

Практически принос на дисертационния труд е, че резултатите от разработката са неоспорим аргумент за ревизия на съществуващи в нашето законодателство препоръки за профилактика при жени с рак на гърда и яйчници, както по отношения на образните методи за диагностика, така и по отношение на възрастта на започване на профилактиката.

Обсъждането на получените резултати и статистическите анализи са задълбочени и критични и дават достоверна оценка на връзката между изследваните показатели и клиничните находки. Коментарите за молекулните характеристики и честотите на намерените генетични дефекти са изчерпателни и със значителен принос за клиничната

практика. Приемам изцяло направените от докторанта изводи, които съответстват на поставените в дисертационния труд задачи.

Като принос от съществено значение намирам предложения подход за генетично консултиране, насочен както към пациентите, така и към рискови родственици, позволяващ ранната диагноза, ефективно лечение и профилактика.

Заклучение

Дисертационния труд на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова показва, че тя е натрупала богат клиничен и изследователски опит в областта на Медицинската генетика. Компетентната оценка и анализ на собствените резултати и съпоставянето с литературните източници са на високо професионално ниво. Обсъдените в детайли корелации между изследваните показатели имат теоретичен и практически принос.

Убедено и с удоволствие ще гласувам положителна оценка на цялостната научна и изследователска продукция на автора и препоръчам на научното жури да присъди научната степен „Доктор” на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова.

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: МУ-Плевен, ул. “Св.К.Охридски”1, 5800

Катедра „Патологоанатомия“

Електронен адрес: saropovska@yahoo.com

Телефони: 064886127

Плевен 29.01.2025 год.

Член на НЖ: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

(проф. д-р Савелина Поповска, д.м.н)

TO THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY

Enclosed I submit:

STATEMENT

by Professor Dr. Savelina Lyubenova Popovska, PhD,

Head of the Department of Pathology,

Faculty of Medicine, MU-Pleven

Subject. "Study on the inheritance of genetic predispositions in women with breast and ovarian cancer from the Bulgarian population and the importance of the identified genetic variants for the development of a genetic counselling concept for these diseases".

By order № **3765/17.12.2024** of the Medical University of Pleven I have been elected as a member of the Scientific Jury in connection with the dissertation of Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova. All necessary materials have been submitted for the defense procedure, according to the requirements of The Regulations on the Requirements, Conditions and Rules for the Acquisition of Scientific Degrees and the Occupation of Academic Positions at the Medical University of Pleven.

I declare that I have no conflict of interest with the author of the thesis.

This dissertation deals with a topical issue regarding the transmission of genetic predisposition defects in women with breast and ovarian cancer and is structured according to recognized requirements.

Until recently, research into the genetic nature of hereditary breast and ovarian cancer was limited to a few high-risk genes. Today, with the advent of new next-generation genome sequencing technologies, the spectrum of genes involved in hereditary predisposition is constantly growing, posing new challenges for both pharmaceutical companies looking for new

molecules for targeted therapies and genetic counselors personalizing risks according to diagnosis, family history and patient-specific characteristics.

Genomic testing with multigene panels leads to the identification of individuals with germline mutations who already have cancer or are still clinically healthy. For hereditary cancer syndromes with specific germline mutations, examining the type of pathological gene and its variant stratifies patients according to their risk, identifies those suitable for targeted therapy and determines the risk for other family members.

Optimal healthcare with the help of a multidisciplinary team also includes genetic counseling, which plays an important role both before and after the test.

STRUCTURE OF THE DISSERTATION

The dissertation submitted for assessment meets the requirements of the Academic Staff Development Act and its implementing regulations. The dissertation is 172 pages long and contains 20 figures, 28 tables and 6 appendices. The bibliography contains 465 references, 5 of which are in Cyrillic and 460 in Latin.

The literature review is organized in such a way that it covers the topic thoroughly and comprehensively. The review demonstrates a thorough knowledge of the topics covered. The literature sources used are scientific publications by foreign and Bulgarian researchers, which are correctly cited. The literature review discusses the etiology of breast and ovarian cancer from a genetic perspective. Special attention is given to genetic counseling in hereditary forms of these diseases. Advances in genome technology have increased the demands on the genetic counselor. He must collect all the necessary information about the patient - clinical features, histological and immunohistochemical features of tumors, the patient's family history, the result of genetic analysis - and develop the most appropriate, personalized strategy for early diagnosis, risk management, treatment and prevention.

The aim of the dissertation is clearly defined and reflects the topic of the dissertation. To achieve the goal, 5 tasks are set in the dissertation.

The working hypothesis is based on the fact that there are no published data for the Bulgarian population from a study conducted on a large group of patients with breast and ovarian cancer using massively parallel sequencing methods.

In relation to the stated aim, namely " ... to investigate the frequency and profile of pathogenic variants in genes associated with predisposition in women with breast or ovarian cancer from the Bulgarian population and to develop an approach for genetic counseling", Dr. Kamburova foresees five main tasks aimed at establishing a comprehensive assessment of the role of genetic markers in Bulgarian patients.

The clinical material included 203 women with breast cancer and 67 women with ovarian cancer, who were personally selected prospectively and retrospectively by the PhD

student and divided into the respective groups according to their medical history. The selected groups were suitable for a complex evaluation of the laboratory test results and statistical analyzes

The methodological part used in the dissertation consists of an appropriate questionnaire, genealogical analysis, well-collected and prepared clinical, histological and immunohistochemical data and the application of modern methods for genetic analysis, massive parallel sequencing and analysis of genomic data with appropriate software, with additional filters created by the PhD student to support data analysis

The results of Dr. Kamburova's dissertation present some new data on patients with breast and ovarian cancer from the Bulgarian population. The results of the in-depth analysis of genomic data show that the Bulgarian population is genetically heterogeneous and that genetic analysis limited to a few genes or genetic variants is not effective.

In addition, new, previously unreported pathogenic variants were discovered in global databases, making an important contribution to the genetic community.

The practical contribution of the work is that the results of the development are an irrefutable argument for revising the existing recommendations in our legislation for prophylaxis in women with breast and ovarian cancer, both in terms of imaging techniques for diagnosis and age for starting prophylaxis.

Conclusion

The dissertation work of Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova shows that she has gained extensive clinical and research experience, which gives her advantages for further development as a specialist in the field of medical genetics. The competent evaluation and analysis of her own results and the comparison with the literature are of a high professional standard. The detailed discussion of the correlations between the indicators examined represents a theoretical and practical contribution.

I rate the author's overall scientific achievement as unreservedly positive and recommend that the scientific jury award Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova the degree of Doctor of Natural Sciences.

Address and contacts:

Postal address: 1, St.K.Ohridski Str., 5800

Department of Pathology

E-mail address: sapopovska@yahoo.com

Phones: 064886127

Pleven 29.01.2025.

Member of scientific jury: **На основание чл. 59 от 33ЛД**

(Prof. Dr. Savelina Popovska, PhD)