

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ

СТАНОВИЩЕ

от професор. Алексей Славков Савов, д.б,
Началник на Национална Генетична лаборатория,
СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД. МУ София

Относно: Дисертационен труд на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова, докторант към Факултет „Медицина” 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 избран за член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова. По процедурата за защитата са представени всички необходими материали съгласно изискванията на Правилник 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 структуриран съгласно приетите изисквания, представен е на 182 страници и съдържа 18 фигури, 26 таблици и 6 приложения. Библиографията обхваща 479 литературни източника, от които 5 на кирилица и 474 на латиница.

Цялостното оформяне е старателно и на високо ниво и представя изградения професионалния опит, на докторанта.

Проучванията върху статуса на носителство на генетични дефекти, особено в гени като *BRCA1* и *BRCA2*, играят решаваща роля за разбирането и управлението на рака на гърдата и яйчниците. Основните аспекти са свързани с оценка на риска за развитие на карцином, определяне на превантивни мерки, приложението на персонализирана терапия, семейно планиране и медико генетична консултация. Тези изследвания са от съществено значение за подобряване на резултатите и предоставяне на персонализирани грижи за лица с висок риск от рак на гърдата и рак на яйчниците.

Литературният обзор фокусира върху епидемиологията и етиологията на рака на гърдата и яйчниците, както и неговите хистологични, имунохистохимични и молекулни характеристики. Особено внимание е обърнато на ролята на генетичните маркери, като рисков фактори за фамилните случаи и принципите на генетичното консултиране. Добро впечатление прави, цитирането и обсъждането на публикации от последните години, което свидетелства за актуалността на разработваната тема. Отбелязани са и трудове на български автори в тази насока.

Работната хипотеза е изградена върху фактите, че за българската популация няма достатъчно проучвания за делът на умерено-пенетрантните гени в етиологията на рака на гърдата и яйчниците, както и за спектъра на мутации във високо-пенетрантни гени, различни от *BRCA1* и *BRCA2*. Идеята да се използват новите геномни технологии е добре аргументирана предвид сложната генетична регулация и хетерогенност на заболяването.

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 извършването на комплексна оценка на резултатите от лабораторните тестове и статистически анализ.

Методологичната част използвана в дисертационния труд представя добре прецизирана анкетна част и приложение на съвременни методи за преданалитична

обработка на пробите последвана от новогенерационно секвениране и биоинформатичен анализ на данните с утвърдени програми.

Дисертационния труд на д-р Камбурова представя редица интригуващи данни за изследваните онкологични заболявания в българската популация. Някои от находките се различават от информацията в литературата, и както отбелязва авторката са аргумент за ревизия на утвърдените препоръки за клинично поведение.

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 направените от докторанта изводи, които съответстват на поставените в дисертационния труд задачи. **Като принос от съществено значение посочвам предложението 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 оставя неоспоримо впечатление, че тя е натрупала богат клиничен и изследователски опит, което и дава предимства за по-нататъшно развитие, като специалист 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.

Давам висока положителна оценка на цялостната научна и изследователска продукция на автора и убедено препоръчам на научното жури да присъди научната степен „Доктор” на д-р Зорница Богомилова Камбурова-Мартинова.

София 15.01.2025 год.

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

(проф. дб Алексей Савов)

TO THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY

REVIEW / EVALUATION

**From professor. Alexey Slavkov Savov, PhD., Head of the National Genetic Laboratory,
SBALAG "Maichin dom" EAD. MU Sofia**

Regarding: PhD thesis of Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova, PhD student at the Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Medical University of Pleven, for the acquisition of the ONS "PhD" in the field of higher education 7. Health and Sports under the PhD program Medical Genetics with the topic of the PhD work **"Study on the carriage of genetic defects for predisposition in women with breast cancer and ovarian cancer from the Bulgarian population and the importance of the identified genetic variants for building an approach for genetic counseling for these diseases"**.

By order No. 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 PhD work of Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova. According to the defense procedure, all necessary materials have been submitted in agreement with the "Policy Manual", and the conditions and rules for acquiring scientific degrees and occupying academic positions at the Medical University of Pleven.

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

The PhD thesis is structured according to the accepted requirements, is presented on 182 pages and contains 18 figures, 26 tables and 6 appendices. The bibliography includes 479 literary sources, of which 5 are in Cyrillic and 474 in Latin. **The overall design of the thesis is at a high level and presents the professional experience of the PhD student.**

Studies on the carrier status of genetic defects, especially in genes such as *BRCA1* and *BRCA2*, play a crucial role in the understanding and management of breast and ovarian cancer. The main aspects are related to the assessment of the risk of developing carcinoma, the definition of preventive measures, the application of personalized therapy, family planning and medical genetic counselling. These studies are essential for improving outcomes and providing personalized care for individuals at high risk of breast and ovarian cancer.

The literature review focuses on the epidemiology and aetiology of breast and ovarian cancer, as well as its histological, immunohistochemical and molecular characteristics. Particular attention is paid to the role of genetic markers as risk factors for familial cases and the principles of genetic counselling. The citation and discussion of publications from recent years makes a good impression, which testifies to the relevance of the topic being developed. Works by Bulgarian authors in this direction are also noted.

The working hypothesis is based on the fact that for the Bulgarian population there are not enough studies on the share of moderately penetrant genes in the aetiology of breast and ovarian cancer, as well as on the spectrum of mutations in highly penetrant genes other than *BRCA1* and *BRCA2*. The idea to use new genomic technologies is well justified given the complex genetic regulation and heterogeneity of the disease.

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

The clinical material includes 203 women with breast cancer and 67 with ovarian cancer, personally selected prospectively and retrospectively by the doctoral student, who are divided into the appropriate groups according to their anamnesis. The selected groups are suitable for performing reliable statistical processing of the results of the laboratory tests.

The methodological part used in the PhD thesis presents a well-defined questionnaire and application of modern methods for pre-analytical processing of samples followed by next-generation sequencing and bioinformatics analysis of the data with validated programs. The comments and recommendations on the techniques used testify to the competence of the student.

Dr. Kamburova's PhD thesis presents a number of intriguing data on the studied oncological diseases in the Bulgarian population. Some of the findings differ from the available data in the literature, and as the author notes, they are an argument for revising the established recommendations for clinical behaviour.

The discussion of the obtained results and the statistical analyses are thorough and critical and provide a reliable assessment of the relationship between the studied indicators and the clinical findings. The comments on the molecular characteristics and frequencies of the described genetic defects are comprehensive and make a significant contribution to clinical practice. **I accept the conclusions** made by the PhD student, which correspond to the tasks in the dissertation. As a significant contribution, I point out the proposed approach to genetic counselling, aimed at both patients and at-risk relatives, allowing for early diagnosis, effective treatment and prevention.

Conclusion

The PhD thesis of Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova leaves an undeniable impression that she has accumulated extensive clinical and research experience, which gives her advantages for further development as a specialist in the field of Medical Genetics. The competent assessment and analysis of her own results and the comparison with the literature sources are at a high professional level. The correlations between the studied indicators discussed in detail have a theoretical and practical contribution.

I give a highly positive assessment of the overall scientific and research production of the author and I strongly recommend that the scientific jury award the scientific degree "PhD" to Dr. Zornitsa Bogomilova Kamburova-Martinova.

Sofia 15.01.2025

Member of the scientific jury: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

(Prof. Alexey Savov PhD)