

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Бисер Кирилов Борисов, д. м.,
ръководител на Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“,
зам.-декан на Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен,

Във връзка с обявен в Държавен вестник (брой 37/24.04.2024 г.) конкурс за заемане на академичната длъжност ”Доцент” по научната специалност „Хематология и преливане на кръв”, професионално направление 7.1 ”Медицина” в област на висше образование 7 ”Здравеопазване и спорт”, за нуждите на НИИ на Медицински университет, гр. Плевен.

Настоящата рецензия е написана въз основа на определянето ми за член на Научно жури със заповед №1778 от 25.06.2024 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен, въз основа на решение на Академичният съвет на университета (Протокол №36 от 24.06.2024 г.) и Протокол №1/08.07.2024 г. от първо, неприсъствено заседание на НЖ.

Кандидат по обявения конкурс:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м., Изследовател към НИИ на МУ-Плевен, Плевен, България.

Кратки биографични данни

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м., е роден на 09.05.1980 г. Завършил е висше образование – магистър по „Медицина“ през 2003 г. През 2011 година придобива ОНС „Доктор” по научна специалност „Имунология”, като през същата година придобива и специалност „Клинична имунология”. От 2014 година е магистър по „Онкология” от Ulm University, Германия. През 2017 година завършва едногодишен следдипломен курс по Генетика и терапия на рака в Harvard University.

Придобива Европейски сертификат по хематология от Европейската хематологична асоциация през 2018 г.

От 2019 година притежава придобита специалност по „Клинична хематология”. От 2020 г. притежава завършен сертификационен акредитиран курс по Компетентност по Малигнени лимфоми към Ulm University, Германия.

През 2023 г. придобива ОНС „Доктор” по научна специалност „Хематология и преливане на кръв”.

Научна дейност

През 2011 г. д-р Велизар Шиваров, д. м. придобива първата си ОНС „Доктор” след успешно защитен дисертационен труд на тема „Проучвания върху механизма на действие на ензима активационно-индуцируема цитидиндеаминаза (AID) при процесите на изотипно превключване и соматични хипермутации на имуноглобулиновите гени” по Научна специалност „Имунология“. Дисертационният труд е защитен на 04.10.2011 г. в Национален център по заразни и паразитни заболявания, София (Диплома №08/20.10.2011).

През 2023 г. придобива втората си ОНС „Доктор” след успешно защитен дисертационен труд на тема “Имуногенетични аспекти в патогенезата на JAK2 V617F-положителните миелопролиферативни неоплазии“ по Научна специалност „Хематология и преливане на кръв“. Дисертационният труд е защитен на 18.07.2023 г. в Медицински университет-Плевен (Диплома №D0154/18.07.2023).

В групата **показатели А** са представени дисертационни трудове и свързани с тях публикации, оценени със **101 точки, при минимално изискуеми 50 т.**

В групата показатели по **т. В**, кандидатът представя 10 (десет) публикации в реферирани периодични издания, **които се оценяват на 124,5 точки, при минимално изискуеми 100 т.**

В групата показатели по **т. Г**, кандидатът е представил още 21 (двадесет и една) статии, всички публикувани в реферирани списания, които се оценяват на **387,07 точки, при минимални изискуеми в посочения показател – 200 точки.**

Общата сума от точките по показатели в гр. В и Г е 511,57 точки, при изискуеми 300 точки , за двете групи. Общият емпакт фактор от тези статии е 93,184.

Кандидатът обобщава своите научни трудове в следните направления: биология на В-лимфоцитите, молекулярна диагностика, миелоидни неоплазии, молекулярно-генетични маркери, имуногенетика, редки болести и състояния.

Биология на В-лимфоцитите - включва проучвания, демонстриращи дисоциация между каталитичната активност на голям брой мутанти на ензима AID,

което е в основата на молекулярните механизми на формирането на имунологична памет, като се допуска отношението им към процесите на лимфомагенезата. В тази група попадат също проучване за разработване на *in vitro* ксенотрансплантационни модели с индуциране на апоптозата в човешки лимфом, Бъркитов тип.

Молекулярна диагностика - основната част от публикациите, както и хабилитационните статии са посветени на заболявания, свързани с хемопоезата (бенигнени и малигнени, и тяхните молекулярно-генетични основи и патогенеза). Важен резултат от представените проучвания е разработването на микросферови чип-методи за детекция на генетични варианти. Методиката е основана на платформа за детекция на микросфери в течностна среда, изработвана от популярен производител. Първоначално, методиката е използвана експериментално за определяне на 6 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) в MBL2 гена, като след успешното валидиране на метода, усилията се насочват към метод за количествено определяне на соматични Single Nucleotide Variants (SNVs), свързани с миелоидни неоплазии, като методиката е усъвършенствана. След редица модификации, е разработен метод за определяне на JAK2 V617F мутация.

Разработен е нов 9-генен панел (EZH2, CALR, SF3B1, SRSF2, TET2, RUNX1, SETBP1, U2AF1, ASXL1,) позволяващ детекция чрез секвениране от следващо поколение (NGS) на клинично значими мутации при пациенти с миелоидни неоплазии.

Апробирани са три метода (директно секвениране, HRM и секвениране от следващо поколение).

Авторът представя пионерско комплексно проучване на мутации в JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 при пациенти с миелоидни неоплазии от българската популация.

Миелоидни неоплазии. Молекулярно-генетични маркери. За първи път е направено комплексно проучване на мутации в JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 при пациенти с миелоидни неоплазии от българската популация чрез оригинални методи.

За първи път е направен епигенетичен профил чрез анализ на експресията на микро-РНК при български пациенти с остра миелоидна левкемия.

Имуногенетика. За първи път е извършено комплексно имуногенетично проучване на MBL2 гена, включващо 6 функционално значими SNPs като за целта е разработен оригинален метод.

Предложен е собствен теоретичен модел за развитието и прогресията на рака чрез постоянна генетична, епигенетична и фенотипна диверсификация на туморната клетъчна популация.

Редки болести и състояния. Направен е първият у нас анализ на разпределението на лимфопролиферативните заболявания по нозологични единици съгласно класификацията на СЗО (2001).

Описани и проучени хистологично са редки заболявания и техни форми.

Публикувани са и три полезни модела (Полезен модел BG1777(U1); Полезен модел: BG1494U1; Полезен модел: BG1481U1; свързани със средства за определяне на мутации в различни гени при кръвни проби и в проби от костен мозък). Последните могат да носят допълнително 75 точки.

Хабилитационен труд.

Като хабилитационен труд д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. е представил 10 от публикациите, които са публикувани в индексирани и реферирани в световни научни база данни издания с импакт фактор (IF). Техният IF е 21.411.

Впечатляваща е **цитационната справка на д-р Велизар Шиваров** – триста осемдесет и осем (388) цитирания, които са в реферирани в международни база данни медицински списания. Те се оценяват на **5820 т. в група Д, при минимално изискуеми 50 точки.**

В групата показатели Е, д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. има две придобити медицински специалности: „Клинична имунология” и „Клинична хематология” (80 т.).

Кандидатът представя и доказателства за публикувано учебно пособие, което му носи 4 точки.

Участвал е в три международни (**60 точки**) и 11 национални (**165 точки**) научни проекта, за които представя доказателствен материал. Ръководи един национален научен проект (**30 точки**) и един международен проект (**40 точки**).

Броят на точките в показатели от гр. Е надминава значително минималните национални изисквания.

Учебна и преподавателска дейност.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. е заемал академичната длъжност „Доцент“ в СУ „Св. Климент Охридски“, в направление 4.3, през периода: 20.12.2018 г. - 15.06.2020 г. Преподавал е задължителен курс “Фармакогенетика” за студенти по “Фармация” на Софийски Университет на български език, 30 часа лекции и 240 часа упражнения; на английски език 30 часа лекции и 30 часа упражнения и избираем курс “Имуногенетика” за студенти по “Генетика и геномика” на Софийски Университет на български език 30 часа лекции и 15 часа упражнения.

Разработва: Курс по „Имуногенетика“ към Катедра по Генетика на Биологически факултет на Софийски университет– на български и английски и курс по „Фармакогенетика“ към Катедра по Генетика на Биологически факултет на Софийски университет – осъвременен на български и английски. Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. е чел лекции като поканен лектор в рамките на Модерно училище по акушерство и гинекология, МУ – Плевен (2023 г.); както и в Harvard Medical School– Семинар за кариерно ориентиране към програма High-Impact Cancer Research (2021 г.).

Оценка на експертната и клинична дейност:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. е мониторира повече от 20 клинични проучвания в областта на хематологията. Той разработва и внедрява редица методи за детекция на мутации и методи за определяне на имуногенността на неоантигени от мутантни белтъци. Има проведени редица обучения в страната и чужбина.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м. е опитен лекар с богат експертен и експериментален опит в областта на хематологията.

Заклучение:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м., показва последователност и професионализъм както в своята научноизследователска дейност, така и в своята учебно-преподавателска дейност.

Давам положителна оценка и препоръчвам на останалите членове на Научното жури да подкрепят и гласуват положително за заемането на академичната длъжност „Доцент” от д-р Велизар Стефанов Шиваров, д. м., по научната специалност “Хематология и преливане на кръв”, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, за нуждите на НИИ на МУ-Плевен.

02.09.2024 г.

Изготвил рецензията: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

гр. Плевен

(проф. д-р Бисер К. Борисов, д. м.)

REVIEW

by Prof. Biser Kirilov Borisov, MD, PhD

head of the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology,

Vice Dean of the Faculty of Medicine, Medical University - Pleven,

In relation to a competition announced in the State Gazette (issue 37/24.04.2024) for the academic position "Docent" in the scientific specialty "Hematology and blood transfusion", professional direction 7.1 "Medicine" in the field of higher education 7 "Health and Sport", for the needs of the Research Institute of the Medical University, Pleven.

This review was written based on my designation as a member of the Scientific Jury by Order No. 1778 of 25.06.2024 of the Rector of the Medical University - Pleven, based on a decision of the Academic Council of the University (Protocol No. 36 of 24.06.2024) and Minutes No. 1/08.07.2024 of the first absentee meeting of the SJ.

Candidate for the announced competition:

Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD Researcher at the Scientific Research Institute of MU-Pleven, Pleven, Bulgaria

Brief biographical data

Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD, was born on 09.05.1980. He graduated from higher education - Medicine in 2003. In 2011, he obtained the Doctorate of the National Academy of Sciences in the scientific specialty of Immunology, acquiring the "Clinical Immunology" specialty in the same year. Since 2014, he has a master's degree in "Oncology" from Ulm University, Germany. In 2017, he completed a one-year postgraduate course in Cancer Genetics and Therapy at Harvard University.

Acquired the European Certificate in Hematology from the European Hematology Association in 2018.

Since 2019, he holds an acquired specialty in "Clinical Hematology". Since 2020, he has completed a certification accredited course in Competence in Malignant Lymphomas at Ulm University, Germany.

In 2023, he obtained the Doctorate in the scientific specialty "Hematology and Blood Transfusion".

Scientific activity

In 2011, Dr. Velizar Shivarov, MD, obtained his first ESD "Doctor" after a successfully defended dissertation on the topic "Studies on the mechanism of action of the enzyme activation-inducible cytidine deaminase (AID) in the processes of isotype switching and somatic hypermutations of immunoglobulin genes" in Scientific specialty "Immunology". The dissertation was defended on 04.10.2011 at the National Center for Infectious and Parasitic Diseases, Sofia (Diploma No. 08/20.10.2011).

In 2023, he acquired his second ESD "Doctor" after a successfully defended dissertation on "Immunogenetic aspects in the pathogenesis of JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasias" in the Scientific specialty "Hematology and Blood Transfusion". The dissertation was defended on 18.07.2023 at the Medical University-Pleven (Diploma #D0154/18.07.2023).

In the **indicator group A**, dissertation works and related publications are presented, evaluated with **101 points, with a minimum required of 50 points.**

In the group of indicators under **point C**, the candidate presents 10 (ten) publications in refereed periodicals, **which are evaluated at 124.5 points, with a minimum required of 100 points.**

In the group of **indicators D**, the candidate has submitted another 21 (twenty-one) articles, all published in refereed journals, which are evaluated at **387.07 points, with the minimum required in the indicated indicator – 200 points.**

The total sum of points for indicators in categories B and D is 511.57 points, with a required 300 points, for both groups. The total impact factor of these articles is 93.184.

The candidate summarizes his scientific works in the following areas: B-lymphocyte biology, molecular diagnostics, myeloid neoplasias, molecular genetic markers, immunogenetics, rare diseases and conditions.

Biology of B-lymphocytes - includes studies demonstrating a dissociation between the catalytic activity of a large number of mutants of the AID enzyme, which is the basis of the molecular mechanisms of the formation of immunological memory, assuming their relation to the processes of lymphomagenesis. This group also includes a study on the development of in vitro xenotransplantation models with induction of apoptosis in human lymphoma, Burkitt type.

Molecular diagnostics - the main part of the publications, as well as habilitation articles, are devoted to diseases related to hematopoiesis (benign and malignant, and their molecular genetic bases and pathogenesis). An important result of the presented studies is the development of microsphere chip-methods for the detection of genetic variants. The methodology is based on a platform for the detection of microspheres in a liquid environment, made by a popular manufacturer. Initially, the methodology was used experimentally to determine 6 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in the MBL2 gene, and after the successful validation of the method, efforts were directed to a method for quantifying somatic Single Nucleotide Variants (SNVs) associated with myeloid neoplasias, such as the methodology is perfected. After a number of modifications, a method was developed to determine the JAK2 V617F mutation.

A new 9-gene panel (EZH2, CALR, SF3B1, SRSF2, TET2, RUNX1, SETBP1, U2AF1, ASXL1,) was developed to allow next-generation sequencing (NGS) detection of clinically relevant mutations in patients with myeloid neoplasias.

Three methods (direct sequencing, HRM and next-generation sequencing) were tested.

The author presents a pioneering complex study of mutations in JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 in patients with myeloid neoplasias from the Bulgarian population.

Myeloid neoplasias. Molecular genetic markers. For the first time, a complex study of mutations in JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 was performed in patients with myeloid neoplasias from the Bulgarian population using original methods.

For the first time, an epigenetic profile was made by analyzing the expression of micro-RNA in Bulgarian patients with acute myeloid leukemia.

Immunogenetics. For the first time, a complex immunogenetic study of the MBL2 gene was performed, including 6 functionally significant SNPs, and an original method was developed for this purpose.

A proprietary theoretical model for the development and progression of cancer through constant genetic, epigenetic and phenotypic diversification of the tumor cell population is proposed.

Rare diseases and conditions. The first analysis of the distribution of lymphoproliferative diseases by nosological units according to the WHO classification (2001) was made in our country.

Rare diseases and their forms are described and studied histologically.

Three utility models have also been published (Utility model BG1777(U1); Utility model: BG1494U1; Utility model: BG1481U1: related to means for determining mutations in various genes in blood samples and in bone marrow samples). The latter can carry an additional 75 points.

Habilitation work.

As a habilitation thesis, Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD presented 10 of the publications that were published in indexed and referenced publications with an impact factor (IF) in global scientific databases. Their IF is 21.411.

The citation record of Dr. Velizar Shivarov is impressive - three hundred and eighty-eight (388) citations, which are in medical journals referenced in international databases. **They are valued at 5,820 points in group D, with a minimum requirement of 50 points.**

In the group of **indicators E**, Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, has two acquired medical specialties: "Clinical Immunology" and "Clinical Hematology" (**80 points**).

The candidate also submits evidence of a published study guide, which earns him 4 points.

He participated in three international (**60 points**) and 11 national (**165 points**) scientific projects, for which he presented evidence. Leads one national scientific project (**30 points**) and one international project (**40 points**).

The number of points in indicators from group E significantly exceeds the minimum national requirements.

Teaching activity.

Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, held the academic position of "Assoc. Professor" at SU "St. Kliment Ohridski", in direction 4.3, during the period: 20.12.2018 - 15.06.2020. He taught a mandatory course "Pharmacogenetics" for students of "Pharmacy" at Sofia University in Bulgarian, 30 hours of lectures and 240 hours of exercises; in English 30 hours of lectures and 30 hours of exercises and optional course "Immunogenetics" for students of "Genetics and Genomics" at Sofia University in Bulgarian 30 hours of lectures and 15 hours of exercises.

Develops: Course on "Immunogenetics" at the Department of Genetics of the Faculty of Biology of Sofia University - in Bulgarian and English and course on "Pharmacogenetics" at the Department of Genetics of the Faculty of Biology of Sofia University - updated in Bulgarian and English. Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD lectured as an invited lecturer within the Modern School of Obstetrics and Gynecology, MU – Pleven (2023); as well as the Harvard Medical School–High-Impact Cancer Research Career Orientation Seminar (2021).

Assessment of expert and clinical activity:

Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD monitored more than 20 clinical trials in the field of hematology. He develops and implements a number of methods for mutation detection and methods for determining the immunogenicity of neoantigens from mutant proteins. A number of trainings have been conducted in the country and abroad.

Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD is an experienced physician with extensive expert and experimental experience in the field of hematology.

Conclusion:

Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD shows consistency and professionalism both in his research and teaching activities.

I give a positive assessment and recommend to the other members of the Scientific Jury to support and vote positively for the appointment of the academic position "Associate Professor" by Dr. Velizar Stefanov Shivarov, MD, PhD in the scientific specialty "Hematology and Blood Transfusion", field of higher education 7. Healthcare and sports, professional direction 7.1. Medicine, for the needs of the Research Institute of MU-Pleven.

02.09.2024

Prepared the review: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Pleven

(Prof. Dr. Biser K. Borisov, MD, PhD)