

Рецензия

на дисертационен труд на тема:

„Мулти-омикс подход за анализ на биологичната и клиничната хетерогенност на някои редки малигнени заболявания“

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

Докторант: Георги Димитров Блажев, Катедра „Генетика“, Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, с **научен ръководител доц. Велизар Стефанов Шиваров**

Изготвил: доц. Светослав Георгиев Димов, ръководител Катедра „Генетика“, Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, избран за редовен член на Научното жури с решение на Факултетния съвет на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ съгласно Протокол № 8 от 16.04.2024г.

Биографични данни на докторанта. Георги Блажев е роден през 1995 г. Професионалната му кариера в областта на биологическите науки започва през 2014 г., когато е приет за редовен студент в ОКС „Бакалавър“, спец. „Молекулярна биология“ в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. След завършването му през 2018 г. е приет за редовен студент в ОКС „Магистър“, спец. „Генно и клетъчно инженерство“, където се дипломира през 2020 г. През същата година, след успешно проведен приеман конкурс, е зачислен за редовен докторант в Катедра „Генетика“, Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ в Професионално направление 4.3. – „Биологически науки“, научна специалност „Генетика“.

Допустимост на кандидата до защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“. Георги Блажев е зачислен за редовен докторант в Катедра „Генетика“ - Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ под научното ръководство на доц. Велизар Шиваров на 20.07.2020 г. със Заповед № РД-20-1010/16.07.2020 г. на г-н Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ и със срок на докторантурата 20.07.2023 г. Отчислен е с право на защита от 20.07.2023 г. съгласно Заповед № РД-20-1693/28.09.2023 г. на г-н Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“.

Във връзка с разкриването на процедура за защита са представени: декларация за оригиналност и достоверност, протокол за проверка на оригиналността на дисертационния труд, становище във връзка с процедурата за предотвратяване на плагиатство в дисертационни трудове, справка за съответствие с минималните национални изисквания за ОНС „Доктор“ в област 4 – „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, дисертационен труд, автореферат на български език, автореферат на английски език и копия на дипломи за завършване на ОКС „Бакалавър“ и ОКС „Магистър“. Допълнително са представени и копия на две научни публикации във връзка с дисертационния труд с квартали Q2 и Q4, които съгласно Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България му носят общо 32 точки при изискуем минимум от 30 точки. Всичко това ми дава основание да допусна дисертационния труд на докторант Георги Блажев до оценяване.

Научна актуалност на дисертационния труд. Проучването и изследването на редки злокачествени заболявания има първостепенно значение в областта на медицинските изследвания и здравеопазването по няколко причини. Първо, макар и индивидуално редки, тези заболявания колективно засягат значителна част от населението, често с опустошителни последици. Всеки случай представлява уникален набор от предизвикателства, изискващи специално внимание и иновативни подходи за диагностика, лечение и управление. Второ, разбирането на редките злокачествени заболявания предоставя безценна представа за основните механизми на биологията на рака. Тези прозрения не само допринасят за разработването на целеви терапии за редки заболявания, но също така имат по-широки последици за разбирането и лечението на по-често срещаните форми на рак. Чрез разкриване на молекулярната и генетична сложност на редките злокачествени заболявания, изследователите могат да идентифицират общи пътища и уязвимости, споделени при различните видове рак. Значението на изучаването и изследването на редки злокачествени заболявания е многостранно начинание, което не само облагодетелства пациентите с редки заболявания, но също така подобрява нашето разбиране за рака като цяло. Едни от най-перспективните подходи при изучаването на тези заболявания се явяват омкс-технолозиите, поради което оценявам научната значимост на дисертационния труд като високо перспективна.

Обща структура на дисертационния труд. Дисертационният труд е развит в рамките на 110 страници, като включва следните основни раздели: „увод“, „състояние на проблема“ (на мястото на литературен обзор), „материали и методи“,

„резултати“ и „обсъждане“ (представени като отделни раздели). Отделно са представени „изследователска хипотеза, цели и задачи“, „заключение и изводи“ и „приноси“. Накрая дисертационният труд завършва с библиографска справка, обхващаща 173 литературни източника, които в голямата си част са от последните години. Предвид спецификата на изследването, което се основава основно на анализи *in silico*, приемам обема на труда за адекватен.

Дисертационният труд започва с кратък *увод* в рамките на 3 страници, в който стегнато се разглеждат непосредствените медицински нужди при редките видове рак – дава се дефиниция на понятието „рак“, като се обяснява и кои видове рак следва да бъдат разглеждани като редки. Обосновава се и фокусирането на изследването основно към малигнения плеврален мезотелиом - МПМ. Този раздел съдържа две фигури с добро графично качество, които не са авторски, но техните източници са цитирани коректно.

Вместо „Литературен обзор“ обзор е представен раздел **„Състояние на проблема – малигнен плеврален мезотелиом“**, който има за цел да покаже теоретичната подготовка на докторанта по тематиката на дисертационния му труд. Този раздел обхваща 25 страници, като е фокусиран върху МПМ, както личи от заглавието му. В първата му част се дава дефиниция на заболяванията, които се определят като МПМ, разглежда се разпространението на тези заболявания в световен мащаб, като се определят честотите, разпределението по пол и разпределението по възраст. Втората част на раздела е с фокус върху причините за развитие

на МПМ, патологията, както и канцерогенните механизми, които отключват азбестовите фибри. В третата част се прави обстоен преглед на молекулните механизми, стоящи в основата на отключването на МПМ – основно ролята на белтъка HMGB1 като медиатор на възпалителните процеси, както и на макрофагите с фенотип M2. В четвъртата част на обзора се прави успешен опит да се характеризира доколкото е възможно генетичната предразположеност за развитието на МПМ, като се разглежда ролята на както на отделни локуси и техни алели, така и на структурни изменения в ДНК – индуцирани точкови мутации, загуба на хетерозиготност и др. В последната част на раздела се прави преглед на развитието на омкс-технологиите и тяхното приложение в изследванията на рака – геномика, епигеномика, транскриптомика, проетомика, метоболомика, като е отдадено и необходимото внимание на управлението и интегрирането на данните от различните омикс-технологии.

Обзорният раздел на дисертацията съдържа 5 фигури с добро графично качество, които не са авторски, но техните източници са цитирани коректно. От изложението на тази част на дисертационния труд мога да се убедя, че докторантът притежава широки научни познания по темата на дисертацията и е добре запознат с последните изследвания в световен мащаб в тази област. То също така говори, че той може много умело да интерпретира научна литература от различни източници, както и че може да пише на висок научен стил. Единствената ми забележка към този раздел е, че според мен би било по-добре предвид логическата последователност на изложението частта на омикс-технологиите да бъде в началото на раздела.

„Изследователска хипотеза, цели и задачи“. Дисертационният труд на Георги Блажев се основава върху изследователската хипотеза, че на основата на предварително налични омикс-данни е възможно да се изведе нова система за количествена оценка (score), която да има прогностична и предиктивна стойност при пациенти с МПМ, на което се основава и основната изследователска цел. За нейното реализиране са поставени 9 изследователски задачи, които се явяват напълно достатъчни за постигането ѝ, и същевременно обхващат богат набор от изследователска работа и интерпретация на данни, чието овладяване е необходимо за придобиването на ОНС „Доктор“.

„Материали и методи“. Разделът е развит в рамките на 6 страници. Предвид спецификата на дисертационния труд, той включва биоинформатични методи, имащи за цел създаване на база от данни от омикс-изследвания, анализ на обогатяване на набор от гени, анализ на профили, получени с инструмента CIBERSORT, анализ на лекарствена чувствителност, анализ на метилационни профили, както и общи статистически анализи. Разделът е илюстриран с 1 фигура с добро графично качество и 1 таблица. По мое мнение фигура 8, която илюстрира използвания аналитичен подход, се явява голямо достойнство на този раздел, тъй като позволява ясното онагледяване на процеса. Поради тази причина аз бих я поставил в началото на раздела.

Разделът **„Резултати“** е развит в рамките на 34 страници. В него в стегнат вид и с помощта на богат илюстративен материал – 5 авторски таблици и

29 авторски фигури с достатъчно добро графично качество, са представени получените от докторанта собствени изследователски резултати. Разделът е с добре структурирана логическа последователност, позволяваща лесната оценка и анализ на получените резултати. Той започва с идентификацията на омикс-данни от прочувания, налични в базата данни на PubMed, изваждането на двугенна количествена прогностична оценка при МПМ на основата на два идентифицирани гена (*GOLT1B* и *MAD2L1*) и нейното валидиране. Във втората част на раздела се представят резултатите от анализа на обогатяването на списъци от гени в експресионни профили. Третата група резултати включва анализа на данни за метилационни профили при пациенти с висока и ниска двугенна прогностична количествена оценка. Допълнително са представени и резултатите от използването алгоритъма CIBERSORT върху наборите от данни TCGA и Уено и тяхната корелация с двугенната количествена прогностична оценка. В края на раздела докторантът показва резултатите за корелацията на прогностична способност на двугенна количествена прогностична оценка с чувствителността към серия от лекарствени средства.

„Обсъждане“. Добро впечатление прави фактът, че докторантът не се изкушил да обедини резултатите и обсъждането в общ раздел, което говори за неговата научен еманципираност. Този раздел е развит в рамките на 8 страници и не съдържа илюстративен материал. Като цяло научният език, на който е написан този раздел, както и съдържанието на изложението в него, говорят убедително за това, че докторантът анализира и интерпретира умело своите собствени резултати, съпоставяйки ги с тези на други научни колективи. По мое мнение това умение е

доказателство за зрелостта му като завършен млад учен. Разделът започва с умела мотивация на необходимостта от проведената изследователска работа, последвана от анализ и съпоставяне на собствените резултати с такива, които са налични в научната литература, и извеждането на заключения (синтезирани ясно и кратко понататък в раздел „Изводи“), завършвайки с кратък абзац за значението и бъдещите насоки при използването на омикс-технологиите при изследване на МПМ.

Предпоследният раздел на дисертационния труд е озаглавен „**Заключение и изводи**“. Формулирани са 5 заключения и 4 „примерни рационални насоки за бъдещи изследвания“. Не са формулирани изводи като такива, на по мое мнение така формулираните заключения по същество представляват изводи и могат да бъдат приети като такива. Към тях нямам забележки, тъй като синтезират ясно и кратко научните резултати от работата по дисертационния труд. Като забележка поставям включването на формулираните насоки за бъдеща работа, които вярвам, че в малко по-разширен вид биха имали по-добро място отделен заключителен раздел на дисертационния труд. Добро впечатление обаче прави фактът, че не са формулирани приноси като изводи (заключения).

Дисертационният труд завършва с раздел „**Приноси**“, в който са формулирани 4 приноса с оригинален характер, както и още 4 с потвърдителен. Приемам изцяло и без забележки и двете групи приноси. Добро впечатление прави фактът, че не са формулирани изводи като приноси.

Автореферат. Представени са съгласно нормативната уредба автореферати на български и английски език. Вариантът на български език е написан в рамките на 43 стр., докато този на английски език съдържа 40 стр. В съдържателно отношение двата автореферата са идентични като разликите в обемите се дължат на езиковите особености. Те повтарят в съкратен вид самия дисертационен труд. Съдържат основните разделите „увод“, „материали и методи“ и „резултати“ и „обсъждане“. Допълнително са представени „изследователска хипотеза, цели и задачи“, „заключение и изводи“ и „приноси“. Илюстрирани са с 29 фигури и 3 таблици. Единствената ми техническа забележка към двата автореферата е, че авторефератите са отпечатани изцяло в черно-бяла гама, а някои от фигурите, които са включени, не могат да бъдат анализирани така. Държа да отбележа обаче, че същите фигури в самия дисертационен труд са отпечатани в цвят и там този проблем не съществува. Също така в тях липсва посочена съкратена библиографска справка. Към варианта на български език имам и допълнителна техническа забележка – раздел „приноси“, както и публикациите във връзка с дисертацията, са представени по два пъти.

Общи забележки върху дисертационния труд. Като цяло представената за разглеждане работа прави добро впечатление на едно завършено цялостно научно изследване по актуален проблем, осъществено с едни от най-модерните методи в областта на биоинформатиката. Общото впечатление, с което оставам, е че

докторантът 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 биоинформатични подходи, и да интерпретира адекватно и обосновано получените от него резултати. Една от забележките ми този аспект е, че макар и дисертационният труд да е написан на висок научен език, съдържа чуждици, които имат научен превод на български като „домейн“, „прекурсор“, „протеин“, „скор“, „предиктивен“, „корелира“ и някои други, както и на моменти английски словоред като например „Виено кохортата“. Друга забележка е, че на много места се наблюдават разминаванията в страниците между фигурите и техните обяснения, което се дължи на грешки при форматирането и странирането. Държа обаче да отбележа, че направените от мен забележки в никакъв случай не намаляват научните достойнства и цялостното ми много добро впечатление от дисертационния труд.

Научни публикации и изяви във връзка с дисертационния труд.

Представени са общо 2 научни публикации в международни импактирани и реферирани специализирани издания. Събраните точки съгласно Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България по Група показатели „Г“ на основата на квартилите на списанията са 32, което надвишава изискуемите 30 точки за Професионално направление 4.3. „Биологически науки“. Представено е и 1 участие в международен научен форум.

Придобита компетентност и съответствие с изискванията на образователната и научна степен „Доктор“. При изпълнение на научноизследователската теоретична и биоинформатична работа, както и при оформяне на самия дисертационен труд Георги Блажев е придобил компетентност по отношение на знания в конкретната научна област, умения за поставяне и решаване на конкретни изследователски задачи, за прилагане на модерни изследователски методи в конкретната област, както и за оценка на получените резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представената ми за разглеждане работа представлява едно завършено и цялостно научно изследване на високо ниво, поради което ще гласувам положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на Георги Димитров Блажев, както и ще препоръчам на колегите от Научното жури да направят същото.

София, 21 май 2024 г.

доц. Светослав Димов