

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Фани Георгиева Мартинова, дмн
Лаборатория по трансфузионна хематология и имунология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“
ЕАД, София

по конкурс за заемане на академична длъжност “Доцент” в професионално направление
4.3 Биологически науки (Генетика – фармакогенетика и епигенетика) за нуждите на
катедра „Генетика“, обявен в ДВ, бр. 44 от 29.05.2018 г.

Обща част

Доктор Велизар Стефанов Шиваров е единствен кандидат в конкурса за „Доцент“ в професионално направление 4.3 Биологически науки (Генетика – фармакогенетика и епигенетика). Спазени са всички условия по разкриване на процедурата и обявяването на конкурса. Материалите по конкурса са подготвени съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“. Всички документи за участие в конкурса – копия на дипломи, сертификати, свидетелства са хронологично и прецизно подредени.

Биографични данни

Д-р Велизар Стефанов Шиваров е роден на 09 май 1980 г. в гр. Велико Търново. Завършва висше образование Магистър по медицина, в Медицински университет, Медицински факултет, София, през 2003 г. През 2011 г. придобива ОНС „Доктор“ в НЦЗПБ, София, с дисертационен труд: “Проучвания върху механизма на действие на ензима активационно-индуцируема цитидиндеаминаза (AID) при процеса на изотипно превключване и соматични хипермутации на имуноглобулиновите гени”. Същата година след успешен изпит придобива специалност „Клинична имунология“. Магистър е по Онкология в Университет Улм, Улм, Германия. Притежава следдипломна квалификация по Здравен мениджмънт.

От 2014 до 2017 г. продължава образованието си чрез продължителни специализации в Университета Johns Hopkins по Data Science (2014) и Genomic Data Science (2015), в Classical Master Class на Европейската асоциация по хематология (ЕНА) (2016-2017) и в Harvard Medical School по проблемите на туморната биология и терапия (2016-2017).

В периода 2003-2017 г. е участвал в 12 Основни краткосрочни квалификационни курсове в САЩ, Франция, Германия, Швейцария, Италия, България, свързани с генетичен и флоуцитометричен анализ на малигнени хематологични заболявания, клинична онкология, медицина базирана на доказателства и др., като е печелил и получавал стипендии за професионалното си развитие.

Професионалната кариера на д-р Велизар Шиваров започва като научен сътрудник в Лаборатория по хематопатология и имунология, СБАЛХЗ, София, (2004-2014). В следващите 4 години е изследовател в Катедра по имунология и геномна медицина, Университет Киото, Япония и постдокторант в Раков център към Медицински факултет на Университет Yale, Ню Хейвън, САЩ. От 2015 г. е началник на Лаборатория по клинична имунология и специализант в Отделение по клинична хематология, УМБАЛ „Софиямед“, София.

Д-р Велизар Шиваров владее отлично английски език, много добре немски език и има основни познания по френски език, за което представя сертификати. Притежава приложни компютърни умения и специфични компетенции по статистика и програмиране.

Научни трудове

Научната продукция на д-р Велизар Шиваров, представена за участие в конкурса съдържа: 1) автореферат за придобиване на ОНС „Доктор“, 2) 32 публикации на английски език в рецензирани списания с импакт фактор, 3) 3 патента на изобретения (полезни модели) и 4)

едно методично ръководство „Методични насоки за диагностика на тумори на лимфоидната тъкан“.

Общият IF на публикациите, включени в настоящия конкурс е **101,6**, броят на цитиранията на статиите е **304**, а H факторът е **9** (по данни на Google Scholar, Web of Science и Scopus). В 20 от публикациите (62,5%) д-р Шиваров е първи автор.

Изобретенията са свързани с директно определяне на мутации на човешки гени в кръв или костен мозък при пациенти със злокачествени хемопатии.

Д-р Шиваров има 70 участия в научни прояви – 42 в чужбина и 28 у нас.

Информацията за научните трудове е представена подробно и прецизно подредена. Всички публикации, авторефератът на дисертацията, методичното ръководство, както и описанията към свидетелствата за регистрация на полезен модел са копия в пълен текст, а участията в научни прояви са представени като копия на резюметата.

Оценка на научните приноси

Изследователската активност на д-р Велизар Шиваров е насочена към нови, модерни научни направления:

1. Биология на В-лимфоцитите

Проучена е ролята на периферните В клетки, които могат да променят своя афинитет и изотип на антителата чрез соматични мутации на тяхната геномна ДНК в отговор на външни агенти. Тази способност на В клетките вероятно води до от генетични промени като причина за човешки болести и рак. Демонстрирана е дисоциация между каталитичната активност на голям брой мутанти на ензима activation induced deaminase (AID), който регулира и координира механизмите на разнообразие на антителата. Получените резултати имат значение за заключенията относно молекулярните механизми на формиране на имунологичната памет, апоптозата и евентуално за процесите на карциногенезата, лимфомагенезата и автоимунитета.

2. Молекулярна диагностика

Молекулярната диагностика включва разработването и внедряването в клинично-лабораторната практика на оригинални методи за прецизиране на диагностиката и проследяване на ефекта от приложената терапия при пациенти с миелоидни неоплазии.

Разработени са нови, оригинални и високо производителни методи, използващи микросферов чип и базирани на LuminexTM технологията за определяне на:

- генни полиморфизми - 6 функционално значими генни полиморфизми в MBL2 гена.
- соматични мутации с диагностично значение в MPL, JAK2, DNMT3A, IDH1, IDH2 гените с използване на технологично нови BNA-модифицирани олигонуклеотидни сонди.

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

Апробирани са 3 метода (директно секвениране, HRM и NGS) за анализиране на мутации в CALR гена, които са водещи при миелопротрофиеративните неоплазии.

Въведени са два метода на LuminexTM базирано профилиране и qPCR за определяне на експресионни профили на микроРНКи.

3. Молекулярно-генетични биомаркери на миелоидни неоплазии

На базата на посочените иновативни методи на молекулярна диагностика

- за първи път е извършено 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.

- оценена е прогностичната стойност на мутациите на гените ASXL, DNMT3A, BCAS1 и WASF3 при пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ).

- за първи път е извършено олигоценно експресионно профилиране на микроРНКи при български пациенти с ОМЛ, някои от които биха могли да се използват като маркери за минимална резидуална болест. Разработен е прогностичен скор въз основа на експресията на 7 микроРНКи при пациенти с ОМЛ.

4. Имуногенетика

За първи път е извършено комплексно имуногенетично проучване на MBL2 гена, включващо 6 функционално значими единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs). За целта е разработен оригинален метод и е изследвано алелното и хаплотипно разпределение в четири етнически групи. Установена е значителна вариабилност между популациите по отношение на разпределението на алелите и хаплотиповете, но сходно разпределение по отношение на функционалните особености на генотиповете.

Извършено е международно проучване на асоциацията между HLA алели и хаплотипи и дълголетие.

Извършено е национално проучване на асоциацията между MICA хаплотипи и развитието на орофарингеални плоскоклетъчни карциноми.

5. Редки болести и състояния

Извършен е първият у нас анализ на разпределението на лимфопролиферативните заболявания по нозологични единици, съгласно класификацията на СЗО и на честотата на вторични тумори при пациенти със **системна мастоцитоза** (въз основа на данни от Американския раков регистър). Оценени са клиничните резултати при рядкото заболяване **лимфом на Ходжкин с лимфоцитно предоминиране** (по данни от Американския раков регистър).

Описан е първи случай на **наследствена ксантинурия в България** (около 10 случая са в света). За първи път у нас, чрез прилагане на цялостно екзомно секвениране (WES) е описано първото българско семейство с **фамилна еритроцитоза тип 4** – едва трети случай в света с мутация EPAS1 p.M535T.

Описана е **нова транслокация t(7;21)(q32;q22)** със засягане на RUNX1 гена при пациент с ОМЛ и е извършено описание на **новата транслокация t(9;22)(p24;q11)**.

Описан е първият случай на **асоциация между миелолипролиферативна неоплазия с JAK2 p.V617F мутация и РОEMS синдром**.

Описан е първи случай на много рано развитие на **ОМЛ в хода на индукционно лечение за остра В-лимфобластна левкемия** при млад мъж. Предполага се наличието на „спящи“ миелоидни левкемични клетки, различни от изходния лимфобластен клон.

Проектна дейност

Значителна част от разработките на д-р Велизар Шиваров са в резултат на участието му в 3 международни научни проекти и 6 национални, финансирани от БАН, МУ-София, СБАЛХЗ.

Научно-експертна и преподавателска дейност

Рецензент за научни списания

Journal of Medical Genetics, Leukemia Research, Oncotarget, American Journal of Hematology, Hematological Oncology, Plos ONE, Biotechnology Journal, Case Reports in Hematology, Journal of Visualized Experiments, Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, Mathematical Methods in Applied Sciences, Future Oncology, Acta Haematologica

Рецензент на научни проекти

Чешко-норвежки проекти към Чешко министерство на образованието, науката и спорта – рецензии на 2 проекта.

Преподавателска дейност - курсове и ръководство на дипломанти

2014/2015 Ръководство на дипломант (успешно защитил) по Магистърска програма “Геномика” към Биологически факултет на Софийски университет – 30 часа

2016/2017 Самостоятелно ръководство на курс лекции и упражнения по редовен курс “Фармакогенетика” за студенти по “Фармация” на Софийски университет – 30 часа лекции и 180 часа упражнения

Членство в професионални организации:

Български лекарски съюз; Българска Асоциация по клинична имунология – член на Редколегията на Годишника на БАКИ; Съюз на учените в България, секция “Имунология”; Българска асоциация по персонализирана медицина; Клинична комисия по хематология към УМБАЛ „Софиямед“; Комисия за оценка на здравните технологии към НЦОЗА; F1000Prime Subcommittee on Clinical Immunology and Rheumatology; European Hematology Association ; American Society of Hematology; Neoplasia; Yale Alumni Association; Harvard Alumni Association; Ulm University Alumni Association

Професионални награди:

Голяма награда за млад учен “Питагор” от МОН 2014.; Почетен диплом от конкурса за „Млад изобретател“ на Фондация „Еврика“ 2013; ЕНА-ASH Translational Research Training in Hematology (TRTH) Award 2009; Национална диплома за отлични резултати по време на средното образование на МОНТ, България, 1997.

Заклучение

Доктор Велизар Стефанов Шиваров е изграден млад учен с богат опит, с изследователски възможности и значителни научни постижения в областта на имунологията, молекулярната биология и имуногенетиката, с непрекъснат стремеж към знания и разработване на иновативни диагностични методи за разгадаване на генетичните механизми на малигнени хемопатии, солидни тумори, автоимунни и редки болести, създаване на прогностични и терапевтични подходи при тези болести. Публикациите в най-престижни международни списания, с общ IF 101,6, с 304 цитирания и H фактор 9, участието като рецензент в тези списания и в международни научни проекти показват, че д-р Шиваров е познат в международната научна общност и у нас като изследовател с оригинални идеи и значителни научни постижения. Високите професионални и научни награди са неоспоримо доказателство за това.

Позволявам си убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да бъде присъдена на доктор Велизар Стефанов Шиваров, д.м. академична длъжност “Доцент” в професионално направление 4.3 Биологически науки (Генетика – фармакогенетика и епигенетика) за нуждите на катедра „Генетика“, в Биологически факултет при СУ „Св. Климент Охридски“.

15.10.2018 г.
София

Рецензент:

Проф. д-р Фани Мартинова, дмн