

Рецензия

по конкурс за заемане на академична длъжност доцент,
професионално направление 7.1. Медицина (Медицинска генетика),
за нуждите на Медицинския факултет, обявен в ДВ, бр. 88/13.10.2020 год.

Рецензент: проф. д-р Върбан Стоянов Ганев, дбн, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“

1. Общи положения и биографични данни

Въз основа на заповед № РД 38-601/16.12.2020 г. и на основание чл. 4 и чл. 25 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 57 ал. (1) и ал. (2) от Правилника за прилагане Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 108 ал. (1) и ал. (3) от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, решение на Факултетния съвет на Медицинския факултет (протокол № 83 от 10.12.2020 год.) с Решение на научното жури по този конкурс (протокол №1, 29 декември 2020 год.) съм определен за рецензент по конкурс за придобиване на академична длъжност доцент по професионално направление 7.1. Медицина (Медицинска генетика), за нуждите на Медицинския факултет, обявен в ДВ, бр. 88/13.10.2020 год. Въз основа на представените материали за участие в конкурса, до него е допуснат един кандидат - д-р Радослава Василева Въжарова, доктор, която към момента на кандидатстване е гл. ас. в Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“.

Д-р Радослава Въжарова е родена на 08.09.1969 год. в гр. София. Завършва средно образование в ЕСПУ с преподаване на немски език с отличен успех. През 1994 година завършва висше медицинско образование във Висш медицински институт - София, с отличен успех, и придобива ОНС магистър по медицина. Заемала е академични длъжности от асистент до главен асистент по медицинска генетика в Катедра по Медицинска генетика на Медицински факултет, Медицински университет - София (1995-2008 год.), в Катедра по Акушерство и гинекология на Медицински факултет, Медицински университет София (2008-2012 год.) и в Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ (от 2012 год. досега). Защитила е докторска дисертация в областта на конкурса на тема „Аналитичен подход за разкриване на генетични нарушения при редки болести чрез ДНК секвениране от ново поколение“ (2016 год.).

Има призната специалност по медицинска генетика от 2000 год. Участвала е в специализирани курсове по FISH анализ - декември 2007, Department of Genetic Ecotoxicology, The Institute of Experimental Medicine, Prague, Czech Republic и ArrayCGH анализ – ноември 2008, BlueGnome, Cambridge, UK и

ноември 2009 – генетична лаборатория на Институт Gustave Roussy, Paris, France; май 2010, OGT, Oxford, Begbroke, UK. Тези обучения по най-съвременни технологии с приложение в генетичните изследвания за научни и диагностични цели несъмнено са допринесли много за напредъка в технологичната подготвеност на д-р Радослава Въжарова. Понастоящем тя владее компетентно освен рутинно прилаганите методи за диагностика и научни изследвания и най-съвременните подходи: клетъчно култивиране, цитогенетичен анализ (пренатален, постнатален), молекулярно цитогенетичен анализ (FISH, arrayCGH, SNParray), молекулярно генетични методи (масивно паралелно секвениране на платформа MiSeq Illumina), анализ и интерпретация на данни от различни видове генетични изследвания, вкл. работа със специализирани софтуерни продукти – CytoVision® (Leica Biosystems), CytoSure Interpret (OGT), BlueFuse Multi (BlueGnome, Illumina), VariantStudio (Illumina), VarAft, Galaxy и др.

Наред с академичните длъжности д-р Радослава Въжарова е била лекар-специалист по медицинска генетика, СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, генетичен консултант към Национална генетична лаборатория (2008-2012 год.), лекар-специалист по медицинска генетика в генетична лаборатория на СБАЛГАР „Д-р Малинов“ (2012–2017 год.), лекар-специалист по медицинска генетика в Лаборатория по медицинска генетика и молекулярна биология на МБАЛ „Лозенец“ ЕАД (от 2017 год.). Член е на Българския лекарски съюз, Българското дружество по генетика и геномика на човека, Българския алианс за прецизирана и персонализирана медицина и European Society of Human Genetics.

2. Съответствието с минималните национални изисквания и с допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“

Съгласно предписаното в чл. 109 ал. (3), чл. 105 ал. (1) т. 4, Чл. 107 ал. (1) т. 12 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, членовете на научното жури трябва да вземат отношение по съответствието на постиженията на кандидатите с минималните национални изисквания и с допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски“. Д-р Радослава Въжарова е приложила в документите си по конкурса своята справка по критериите за минималните национални изисквания по чл. 26 от ЗРАСРБ. От справката и приложените доказателства относно данните, се вижда че показателите за дейността на кандидата значително надхвърлят минималните национални изисквания (МНИ). В частност:

Група от показатели А – 50 т. (МНИ – 50 т.)

Група от показатели Б – не се изискват за академична длъжност доцент

Група от показатели В – 121,38 т. (МНИ – 100 т.)

Група от показатели Г – 278,71 т. (МНИ – 200 т.)

Група от показатели Д – 3110 т. (МНИ – 50 т.)

Група от показатели Е – 100 т. (не се изискват за академична длъжност доцент)

Категорично може да се каже, че д-р Радослава Василева Въжарова, д-р надхвърля категорично минималните национални изисквания за академичната длъжност доцент.

3. Оценка на показателите, свързани с учебната дейност

В цялата си академична кариера над 25 години д-р Радослава Василева Въжарова, д-р, е преподавала медицинска генетика. Представената справка от Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ показва, че през последните три пълни академични години (2016/2017, 2017/2018 и 2018/2019) д-р Радослава Въжарова е водила преподаване по медицинска генетика чрез практически упражнения на студенти по медицина на български и на английски език и има аудиторна заетост от 1620 учебни часа (900 учебни часа на български език и 720 учебни часа на английски език). Освен това тя е участвала като член на изпитната комисия в изпитите по медицинска генетика на студентите като за същия период е изпитала 288 студенти. Освен в преподаването на студенти по медицина тя е участвала и в обучението по медицинска генетика на студенти по фармация, както и като инструктор в практическо обучение на специализиращи лекари (медицинска генетика и акушерство и гинекология).

Учебната работа на д-р Радослава Въжарова се отличава с отлична подготовка на материали за обучението, при това специално искам да изтъкна, че огромна част от тези материали са от собствената практика на д-р Въжарова в медико-генетичната консултация и лабораторната диагностика. Провеждането на част от практическите занимания на д-р Въжарова в естествената работна среда на специалистите по медицинска генетика допринася за разбиране в цялост и дълбочина на провежданите генетични изследвания.

В заключение, убедено мога да кажа, че д-р Радослава Василева Въжарова, д-р е ерудирани преподавател по медицинска генетика, с отлична професионална подготовка и заслужен авторитет и доверие от страна на обучаваните студенти и специализанти.

4. Оценка на показателите, свързани с научноизследователската дейност

Научноизследователската дейност на д-р Радослава Василева Въжарова, д-р, съответно на научната област, в която се развива – медицинска генетика, е многостранна и включва клинична генетика (редки генетични болести – фенотипна хетерогенност, механизми на възникване, диагностика), съвременни методи за генетична диагностика при моногенни заболявания, хромозомни/микроделеционни/микродупликационни синдроми, малформативни синдроми и интелектуален дефицит (микрочипов анализ, масивно паралелно секвениране), генетична предразположеност към чести заболявания, генетични фактори за дълголетие.

В конкурса д-р Радослава Василева Въжарова участва с дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на тема „Аналитичен подход за разкриване на генетични

нарушения при редки болести чрез ДНК секвениране от ново поколение“ и 48 статии (22 в списания, които са реферирани и индексирани в международни бази данни, 26 в нереферирани списания с научно рецензиране). Освен това д-р Въжарова има 29 участия в международни и 4 участия в национални научни форуми.

Като хабилитационен труд са представени 10 от статиите, споменати по-горе. Те носят общ импакт фактор: 11,72. Четири от тези статии са цитирани 41 пъти, като 19 от цитиранията са през последните 5 години.

Извън статиите от хабилитационния труд са 12 работи в списания с импакт фактор, пет са в международни списания с научно рецензиране, 21 са в национални медицински списания с научно рецензиране, 29 са участия в международни научни форуми и 4 са участия в национални научни форуми. Общият импакт фактор на публикациите от тази група е 26,00. Цитирани са общо 157 пъти.

Значителна част от представените за печат работи са намерили достойна оценка от водещи списания в областта на медицинската генетика като *Journal of Human Genetics*, *Clinical Genetics*, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *Prenatal Diagnosis*, или профилирани издания като *Sexual Development*, *Genes, Brain and Behavior*, *Journal of Affective Disorders*, *Psychiatric Genetics*, *Gynecological Endocrinology*, *Technology in Cancer Research & Treatment*, както и научни издания от страната и региона като *Balkan Journal of Medical Genetics*, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, *Comptes rendus de l'Acad'emie bulgare des Sciences* и *Acta Medica Bulgarica*.

Дисертационният труд на д-р Радослава Въжарова е посветен на изследването на етиологията на редки генетични болести чрез масивно паралелно секвениране (секвениране от ново поколение, NGS). Главното предизвикателство при ползване на този инструментариум е интерпретацията на данните, получени с него, и ползването им в контекста на конкретно клинично приложение. Това е първото за страната ни системно прилагане на NGS, резултатите от което са обобщени в дисертационен труд. Работата по този труд, заедно с работата по редица случаи, оформени в споменати по-горе публикации в специализирани издания и на научни прояви, както и ежедневната диагностична дейност с прилагане на NGS на д-р Радослава Въжарова и отреждат авторитета на водещ специалист у нас в тази област.

Основните приноси на д-р Радослава Въжарова в групата от 10 статии от групата хабилитационен труд могат да се обобщят както следва:

(1) Първите три статии и последната статия са посветени на болни с редки моногенни заболявания - инфантилна епилептична енцефалопатия тип 13, хипертрофична кардиомиопатия, 5-алфа редуктазен дефицит и PMM2-CDG. Приносът при тези работи е в същественото скъсяване на пътя от появата на първите симптоми до молекулната диагноза (генетичният дефект) благодарение в три от четирите случая на прилагането на масивно паралелно секвениране. В първата статия се описва първия

у нас болен с мутация в гена SCN8A, при когото е разкрит генетичен дефект SCN8A NM_014191.3:c.5616G > A, NP_055006.1:p.Arg1872Gln, за който се предполага, че има невродегенеративен ефект, независим от епилептогенния. Във втората статия се описват нови генни варианти при болни с комплексен кардиоваскуларен фенотип. В третата статия от извадката са описани първите български пациенти с 5-алфа редуктазен дефицит, определени са честоти на редки и полиморфни алели в гена SRD5A2 в българска популация, като са ползвани данни от масивно паралелно секвениране. В последната статия от тази група се описва рядък случай на съчетаване на метаболитно заболяване със структурен дефект на ЦНС и са коментирани възможните връзки между двете състояния.

(2) Друга група от четири статии са посветени на хромозомни болести, където приносът е в изясняването на етиологията на заболяването и установяването на фенотип-генотип корелации.

Първите три статии от тази извадка описват редки форми на генетични дефекти, които са проблемни за диагностициране и клинична интерпретация: мозаични форми на хромозомни и микроструктурни делеции; микроделеция на генен промотор. Описва се случай, в който структурен хромозомен дефект се проявява фенотипно като моногенно заболяване, поради ефект върху генната експресия – (делеция APC promoter 1B). Четвъртата статия от тази серия описва изключително рядко хромозомно пренареждане и са коментирани предизвикателствата свързани с подобни находки при пренатална диагностика.

(3) Две други статии са посветени на грижата за майката и нероденото ѝ дете по време на бременността в рамките на националните програми за профилактика на наследствените болести, предразположения и вродени аномалии и за редки болести. В статиите се представят подходи за откриване на фетални анеуплоидии чрез ДНК фрагментен анализ на полиморфни STR маркери, както и чрез използването на биохимични показатели в кръвта на бременната. И в двете статии се споделят усилията да се адаптират подходите за пренатален скрининг и диагностика на хромозомни анеуплоидии към условията на нашето здравеопазване и да ги приложат по най-добрия начин в клиничната практика.

Основните приноси на д-р Радослава Въжарова в публикуваните трудове извън горепосочените в групата на реабилитационен труд са в две посоки: клинично и генетично охарактеризиране на редки моногенни/хромозомни заболявания и полималформативни синдроми и разкриване на асоциации фенотип–генотип при комплексни фенотипи, като психиатрични заболявания, сърдечно-съдови заболявания, невромускулни заболявания, дълголетие. В тях могат да се открият няколко приноса:

(1) Разкрити са нови генетични варианти, асоциирани с моногенни заболявания.

(2) Депозирани са в базата данни ClinVar 14 екстремно редки генни варианти с фенотипна значимост (патогенни, вероятно патогенни, VUS) - документ ClinVar - Submission Portal – NCBI.pdf.

(3) Прилагане в практиката и популяризиране на авангардни методи за генетичен анализ – SNParray, arrayCGH, масивно паралелно секвениране на екзом.

Резултати от научноизследователската работа на д-р Радослава Въжарова са представяни и на научни прояви у нас и в чужбина. Неин пленарен доклад на 12th Balkan Congress of Human Genetics, проведен на 8-10 септември 2017 г., гр. Пловдив, България, е награден. Тема: „Application of targeted NGS in diagnostic work-up of patients with rare diseases“.

Научни публикации с авторство и съавторство на д-р Радослава Въжарова са цитирани в 208 научни публикации, като 207 от тях са в реферирани и индексирани в международните бази данни издания и едно е в нереферирана научна публикация.

Д-р Радослава Въжарова има участия в научно-изследователски проекти като член на изследователския екип в два проекта, финансирани от ФНИ, МОН:

(1) ДН03/7 (18.12.2016 г.) Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания (2016 г.), тема: „Характеризиране на гени за дълголетие чрез геномно и таргетно секвениране“, ръководител: чл.-кор. проф. Драга Тончева, дбн, дм, приключил.

(2) КП-06-Н33/5 (13.12.2019 г.), Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2019 г., тема: „Сравнителна характеристика на геномни/екзомни спектри и антияло репертоар при български пациенти с Алцхаймер, фронтотемпорална и неуточнена деменция“, ръководител: чл.-кор. проф. Драга Тончева, дбн, дм, текущ.

Освен това д-р Радослава Въжарова е ръководител на проект, класиран за финансиране в последната сесия на ФНИ за фундаментални научни изследвания, № КП-06-ПН-43/31, тема: „Вроден имунен отговор спрямо РНК-вирусни патогени. Оценка на ролята на варианти в гени на RLRs/TLRs сигнални пътища на гостоприемника чрез модел на SARS-CoV-2 инвазия“.

Д-р Радослава Въжарова е съавтор и участник в международен проект, спечелил грант в последната сесия на ФНИ Конкурс за проекти по програми за двустранно сътрудничество – международен конкурс за съвместни изследователски проекти за КОВИД-19, тема: „Функционална роля на фоликуларните хелперни и регулаторни Т клетки за продукцията и поддържане нивата на SARS-CoV-2 неутрализиращите антитела“.

В заключение, д-р Радослава Василева Въжарова, доктор, е цялостно изграден изследовател в областта на медицинската генетика, владеещ компетентно широк арсенал от модерни технологии за изследвания и диагностична работа, с умение да работи в мултидисциплинарни колективи и капацитет да ръководи собствени съвременни научни изследвания. Напълно съм убеден, че тя ще допринесе значително за гладкото и все по-убедително представяне на научния потенциал на колектива, с който работи.

5. Лични впечатления и становище

Моите лични впечатления от д-р Радослава Василева Въжарова датират от повече от 20 години, а в последните осем години са и съвсем непосредствени поради присъединяването ѝ към нашия колектив. Свидетел съм на научно-изследователската и преподавателската дейност на д-р Радослава Въжарова. Впечатленията ми са, че в нейно лице академичната общност намира много подготвен и отговорен учен и преподавател, който умее да въвлеча в творчески процес не само колегите си, но и студентите. Това ми дава основание да вярвам, че стремежът ѝ към непрекъснато развитие ще я тласка да продължи да търси все повече възможности за усвояване и прилагане в научните изследвания и диагностичната работа на непрекъснато развиващите се нови технологични и информационни платформи.

Без каквото и да е колебание мога да заявя, че д-р Радослава Василева Въжарова, д-р, отговаря на всички изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“, а постиженията ѝ в преподавателската и научноизследователската работа в областта на медицинската генетика надхвърлят значително общоприетите стандарти.

6. Заключение

В обявения конкурс за придобиване на академична длъжност доцент по професионално направление 7.1. Медицина (Медицинска генетика), за нуждите на Медицинския факултет, обявен в ДВ, бр. 88/13.10.2020 год. участва един кандидат - д-р Радослава Василева Въжарова, доктор, която към момента на кандидатстване е гл. ас. в Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“.

На базата на предоставените материали за професионалната дейност на д-р Радослава Василева Въжарова, както и на личните ми впечатления, убедено заявявам, че давам положителна оценка на кандидата за заемане на академичната длъжност доцент по професионално направление 7.1. Медицина (Медицинска генетика), за нуждите на Медицинския факултет, СУ „Св. Климент Охридски“. Препоръчвам на членовете на научното жури да се присъединят към тази оценка и да гласуват също положително.

София, 11 февруари 2021 год.

Подпис: 