

РЕЦЕНЗИЯ

относно заемане на академична длъжност „доцент“

ОБЯВЕН КОНКУРС: *Доцент* по професионално направление **4.3. „Биологични науки (Генетика – фармакогенетика и епигенетика)“, обявен в бр. № 44 на ДВ от 29.05.2018 г., за нуждите на Катедра „Генетика“, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“**

ИЗГОТВИЛ: *доц. д-р Светослав Георгиев Димов*, ръководител Катедра „Генетика“, Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“

Заявление за участие в обявения конкурс е *подал един единствен кандидат – д-р Велизар Стефанов Шиваров*, началник на Лаборатория по клинична имунология в УМБАЛ „Софиямед“.

1. ОБЩИ СВЕДЕНИЯ ЗА ПРОФЕСИОНАЛНАТА КАРИЕРА НА КАНДИДАТА

1.1. ОБРАЗОВАНИЕ

Д-р Шиваров е роден на 9 май 1980 г. в гр. Велико Търново. През 1997 г. завършва Природоматематическата гимназия „Васил Друмев“ в гр. Велико Търново. През 2003 г. придобива ОКС „Магистър по медицина“ в Медицински университет – София. През 2011 г. защитава дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ в Национален център по заразни и паразитни болести гр. София на тема: „Проучвания върху механизма на действие на ензима активационно-индуцируема цитидиндеаминаза (AID) при процеса на изотипно превключване и соматични хипермутации на имуноглобулиновите гени“. През същата година придобива и специалност „Клинична имунология“. През 2013-2014 г. придобива следдипломна квалификация по Здравен мениджмънт в ТУ-Габрово. През 2014 придобива втора магистърска степен по онкология в Университета в гр. Улм, Германия, като през същата година е и специализант по „Data Science“ в Университета Johns Hopkins в САЩ. През 2015 г. отново е специализант в Университета Johns Hopkins в САЩ по „Genomic Data Science“. В периода 2016-2017 г. се обучава в „Classical Master Class“ на European Hematology Association (EHA), както и в Postgraduate Training Program „Cancer Biology and Therapeutics (HMS-CBT)“ на Harvard Medical School САЩ. Кандидатът владее отлично английски език, много добре немски език и слабо френски език.

1.2. ПРОФЕСИОНАЛНА КАРИЕРА

Професионалната кариера на д-р Шиваров се развива успоредно с пооследващото му образование след придобиване на ОКС „Магистър“. През периода 2004-2014 е научен сътрудник в Лаборатория по хематопатология и имунология, СБАЛХЗ, София. Успоредно с това в периода 2006-2008 работи и като изследовател в Катедра по имунология и геномна медицина в Университета в Киото, Киото, Япония. В периода 2011-2012 е постдокторант в Раковия център към Медицински факултет на Университет Yale, Ню Хейвън, САЩ. През 2015-2016 е назначен за лекар в отделение по Клинична хематология, УМБАЛ „Софиямед“ в гр. София, където от 2015 г. е началник Лаборатория по Клинична имунология, а от 2017 г. специализант в Отделение по Клинична хематология.

1.3. ПРИДОБИТ ПРОФЕСИОНАЛЕН ОПИТ И УМЕНИЯ

Освен придобития опит по време на обучението му в различните образователни институции в страната и чужбина, както и по време на професионалната му кариера на изследовател и лекар, д-р Шиваров следва редица допълнителни краткосрочни специализации и квалификационни курсове: 2003 - курс по Военно-полева медицина, ВМА, София, 2005 - ESH-EHA Second Annual Diagnostic Work-up of Haematological Malignancies: Focus on Lymphoid Malignancies, Рим, Италия, 2005 - ESO Advanced Course on Malignant Lymphoma, Аскона, Швейцария, 2006 - Diagnostic Tutorial on Malignant Lymphomas, Златни пясъци, 2008 - BD Flow-cytometry Operator Training Course, Хайделберг, Германия, 2009 - EMBO Practical Course on MicroRNA Profiling, EMBL, Хайделберг, Германия, 2010 - GCP for Investigators training by PFC Pharma Focus AG, Варшава, Полша, 2011 - Human Embryonic Stem Cells Culture Training Course, Yale Stem Cell Center, Ню Хейвън, САЩ, 2013 - Сертификат за Добра Клинична Практика, Университет Улм, Германия, 2013 - 13th ESO-ESMO Masterclass in Clinical Oncology, Ерматинген, Швейцария, 2015 - FOCIS-ECA Entrepreneurs in Clinical Academia, INSEAD, Фонтенбльо, Франция, 2017 - Internal Medicine: Evidence Based Medicine, Open Medical Institute, Залцбург, Австрия. Освен посочените допълнителни специализации и квалификационни курсове, д-р Шиваров е бил бенефициент и на следните стипендии, свързани с допълнителна квалификация и професионално развитие и натрупване на опит: Erasmus Program Scholarship (2003), Ministry of Education, Culture and Sports (MEXT) Scholarship (2005), European School of Oncology (ESO) Travel Grant (2005, 2013), European School of Hematology (ESH) Travel Grant (2005, 2006, 2012), European Molecular Biology Organization (EMBO) Travel Grant (2009), European Hematology Association (EHA) Travel Grant (2010, 2014, 2015), Merkle Foundation Scholarship (2012), Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) ECA Travel Grant (2015), Harvard Medical School (HMS) Partial Scholarship (2016), European Hematology Association (EHA) Master Class (2016), F1000Prime Travel Grant (2016) и Austrian-American Foundation (AAF) Travel Grant (2017, 2018).

1.4. ЧЛЕНСТВА В НАУЧНИ ОРГАНИЗАЦИИ

Д-р Шиваров членува в девет научни организации в страната и чужбина: Български лекарски съюз, Българска Асоциация по клинична имунология, Съюз на учените в България, секция “Имунология”, Българска асоциация по персонализирана медицина, F1000Prime Subcommittee on Clinical Immunology and Rheumatology, European Hematology Association, American Society of Hematology – Member of the Scientific Committee for Lymphoid Neoplasia (2012-2014), Yale Alumni Association, Harvard Alumni Association, Ulm University Alumni Association.

2. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

2.1. НАУЧНИ ИНТЕРЕСИ И ОСНОВНИ НАПРАВЛЕНИЯ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ

Основните научни интереси и направления на изследователската дейност на д-р Шиваров са пряко свързани с направлението на обявения конкурс – фармакогенетика и епигенетика, тъй като връзката между биологията на В-лимфоцитите, молекулярната диагностика, миелоидните неоплазии и техните молекулярно-генетични биомаркери, имуногенетиката и редките болести и състояния е свойствена и присъща, както ще проличи от направения по-долу малко по-детайлен разбор.

Изследванията в областта на биологията на В-лимфоцитите са фокусирани основно върху изследвания на ензима AID, участващ в епигенетична регулация на някои процеси в клетката. Тези изследвания са подкрепени с 6 научни експериментални публикации в реномирани издания.

По отношение на молекулярната диагностика д-р Шиваров участва в разработката на нови, оригинални, високо производителни течностни микросферови чип методи, основаващи се на технологията Luminex, за определяне на 6 функционално значими генни полиморфизми в гена MBL2, както и за определяне на соматични мутации с диагностично значение в гените MPL, JAK2, DNMT3A, IDH1 и IDH2; разработен е нов NGS-панел за детекция чрез секвениране от следващо поколение на клинично значими мутации при пациенти с миелоидни неоплазии в гените ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2 и U2AF1; апробирани са 3 метода, основаващи се на директно секвениране, HRM и секвениране от следващо поколение, за анализиране на мутации в гена CALR; и са въведени са два метода, Luminex-базирано профилиране и qPCR, за определяне на експресионни профили на микроРНКи. Тази негова научно-изследователска дейност е реализирана под формата на 9 научни експериментални публикации в реномирани издания.

По отношение на молекулярно-генетичните маркери при миелоидни неоплазии чрез оригинални методи е направено за първи път комплексно проучване на мутации в JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 при пациенти от българската популация; чрез анализ на експресията на микроРНК при български пациенти е направен епигенетичен профил при остра миелоидна левкемия; направен е биоинформатичен анализ на неоморфните С-краища на мутантни белтъци CALR и е предложен модел за механизма на действие на новоидентифицираните мутации в гена CALR чрез взаимодействие с калциневрин-NFATc сигналния път; чрез мета-анализ е оценена е прогностичната стойност на мутациите на гените ASXL1 и DNMT3A при пациенти с остра миелогенна левкемия; установени са рекурентни мутации в гените BCAS1 и WASF3; и е разработен прогностичен скор въз основа на експресията на 7 микроРНК. Тази част от изследванията са описани в 9 научни експериментални публикации в реномирани издания.

Научните приноси при имуногенетичните изследвания на д-р Шиваров се състоят в направено комплексно имуногенетично проучване за първи път на гена MBL2, включващо 6 функционално значими SNPs по специално за целта е разработен оригинален метод; извършено е международно проучване на асоциацията между дълголетието при хората и HLA алели и хаплотипове; и е извършено национално проучване на асоциацията между развитието на орофарингеални плоскоклетъчни карциноми и MICA хаплотипове. Тези изследвания са подкрепени с една научна публикация и три доклада на научни форуми.

Изследванията на кандидата в областта на редките болести могат да се обобщят както следва: направен е първият у нас анализ на разпределението на лимфопролиферативните заболявания по нозологични единици съгласно класификацията на СЗО; направен е комплексен анализ за оценка на честота на вторични тумори при пациенти със системна мастоцитоза и са оценени клиничните резултати лимфом на Ходжкин с лимфоцитно предоминиране въз основа на данни от Американския раков регистър; за първи път описан е случай на наследствена ксантинурия като фармакогенетичен ефект в контекста на лечение с азатиоприн, водещ до тежка миелосупресия; за първи път в България чрез прилагане на цялостно екзомно секвениране (WES) за идентифициране на каузална вродена мутация е описано първото българско семейство с изключително рядко заболяване – фамилна еритроцитоза тип 4, което се явява едва трети случай в света с мутацията EPAS1 p.M535T; нова транслокация t(7;21)(q32;q22) със засягане на гена RUNX1 е описана при пациент с остра миелогенна левкемия; направено е едно от първите описания на новата транслокация t(9;22)(p24;q11), която води до образуването на фузионен белтък BCR-JAK2, и която вероятно ще доведе до дефиниране на нова нозологична единица; описани са линейни и морфологични превключвания в хода на остри левкемии, които допълват картината на линейната пластичност на левкемичните стволови клетки; описан е първият случай на асоциация между миелолифолиферативна неоплазия с мутация в гена JAK2 p.V617F и синдром

POEMS; и е описан нов вариантен мускул – *m. iliopsoas accessorius*, чието разпознаване в клиничната практика има значение в неврохирургията. Тези изследвания са реализирани в 11 научни експериментални публикации в реномирани издания.

2.2. ПУБЛИКАЦИОННА ДЕЙНОСТ

Общият брой на научните публикации в специализирани издания на д-р Шиваров възлиза на 32. Освен тях кандидатът представя автореферат на дисертационния му труд за придобиване на ОНС „Доктор“ и участие в изработката на онлайн-базирана платформа „Методични насоки за диагностика на тумори на лимфоидната тъкан. Версия 1.1 от 09.03.2007“, което аз си позволявам да приравня към участие в монографичен труд и методическо ръководство. От представените научни публикации две са вече рецензирани при придобиването на ОНС „Доктор“, поради което кандидатът участва в настоящия конкурс с 30 научни публикации и споменатата онлайн платформа. Всичките публикации са в издания с импакт фактор, което покрива изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България надвишава в значителна степен препоръчителните критерии на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ за заемането на академичната длъжност „доцент“. За участието в конкурса допълнително са представени и 70 участия в реномирани национални и международни специализирани научни форуми в страната и чужбина.

2.3. УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ

Д-р Шиваров има участия в 9 научни проекта, от които три международни. Националните проекти, в които той участва са: “Нов подход за имунофенотипизация на хемопоеични стволови клетки”, СБАЛХЗ, (2004-2006) „Center of Excellence Транслиращи изследвания в хематологията“ СБАЛХЗ, (2008-2011) “Мултидисциплинарен подход за разработване на нов високопроизводителен, течностен, микросферов, “чип” метод за детекция на мутации, свързани с миелопролиферативни заболявания”, Медицински университет (2009-2014), “Биологичен отговор на неопластични и автоимунни В клетки към протеин-генерирани химерни антигени: флоуцитометричен анализ на апоптоза чрез нови цианови багрила за нуклеинови киселини”, Българска академия на науките, (2009-2012) “Биологичен отговор на неопластични и автоимунни В клетки към протеин-генерирани химерни антигени: флоуцитометричен анализ на апоптоза чрез нови цианови багрила за нуклеинови киселини”, Българска академия на науките (2009-2012) „Проучване ролята на имуногенетични биомаркери при пациенти с пренеоплазии и спиноцелуларен карцином на устната лигавица“, Медицински Университет (2016-2017) и „Протеомен анализ на репертоара от ИгМ антигени при пациенти с мозъчни тумори“, Българска академия на науките (2017-2018). Международните проекти, в които участва са: COST акция BM0703 “Cancer and Control of Genomic Integrity” (2009-2011), COST

акция BM0902 “Network of Experts on the Molecular Diagnostics of Myeloproliferative Neoplasm and MPN-related congenital diseases (MPNr)” (2012-2013) и международния проект на “Rational Design of Antibody Repertoire Probes Using Peptide Arrays” (2015-2016).

2.4. НАУКОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Към настоящия момент броят на забелязаните цитиранията без самоцитирания и свързани цитирания на научните публикации на д-р Шиваров е над 300. Общият импакт фактор на научните му публикации е 100, а *h*-индексът – 9. Тези показатели покриват изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България надвишават в значителна степен препоръчителните критерии на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ за заемането на академичната длъжност „доцент“.

2.5. НАУЧНИ НАГРАДИ

За достойнствата на научно-изследователската дейност на д-р Шиваров говори и фактът, че той е лауреат на следните международни и национални научни награди: EHA-ASH Translational Research Training in Hematology (TRTH) Award (2009 г.), Почетен диплом от конкурса за „Млад изобретател“ на Фондация „Еврика“ (2013 г.) и изключително престижната Голяма награда за млад учен “Питагор” от Министерство на образованието и науката (2014 г.).

2.6. РЕГИСТРИРАНИ ПАТЕНТИ

На името на д-р Шиваров са регистрирани 3 национални полезни модела: „Средство за директно определяне на мутации в екзон 12 на човешкия JAK2 ген в проби от кръв или костен мозък“ - BG1777 (U1), „Средство за *in vitro* определяне на W515A/K/L/R мутации на MPL гена в кръвна проба“ - BG1494 (U1) и „Средство за директно определяне на JAK2 V617F мутация в кръвна проба“ - BG1481 (U1).

3. ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ И ОПИТ

3.1. ВОДЕНИ КУРСОВЕ

В качеството му на хоноруван преподавател д-р Шиваров е водил задължителен курс по „Фармакогенетика“ за Магистърска програма „Фармация“ съставен от 30 часа лекции и 30 часа практически занятия, който се явява основен за тематиката на настоящия конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“, като за извеждането му той е променил и осъвременил учебното съдържание.

3.2. НАУЧНО РЪКОВОДСТВО

Д-р Шиваров е бил научен ръководител на един успешно защитил дипломант от МП „Генетика и геномика“ към Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

3.3. ОБЩА НАТОВАРЕНОСТ

Към момента общата учебна натовареност на д-р Шиваров в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ възлиза на 240 учебни часа, разпределени както следва: 30 часа лекции по Фармакогенетика, 180 часа практически занятия по Фармакогенетика и 30 часа научно ръководство на дипломант от МП „Генетика и геномика“.

По отношение на преподавателската дейност на д-р Шиваров трябва изрично да се отбележи, че тя не само покрива изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и препоръчителните критерии на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ за заемането на академичната длъжност „доцент“, но изцяло съответства на тематиката на обявения конкурс, тъй като изведените теоретични и практически занятия, както и научното ръководство на дипломанта са в областта на фармакогенетиката и епигенетиката.

4. АДМИНИСТРАТИВНА АНГАЖИРАНОСТ

4.1. АДМИНИСТРАТИВНА АНГАЖИРАНОСТ В БИОЛОГИЧЕСКИ Ф-Т НА СУ

Тъй като кандидатът до момента е бил единствено хоноруван преподавател в Биологически ф-т, такава ангажираност не би могла да бъде налице и не би следвало да се оценява.

4.2. РЕЦЕНЗИИ

Д-р Шиваров е бил рецензент на научни публикации в следните имактирани и реферирани специализирани издания: *Journal of Medical Genetics* (2017), *Leukemia Research* (2013, 2014, 2015, 2016, 2017), *Oncotarget* (2016), *American Journal of Hematology* (2016), *Hematological Oncology* (2014), *Plos ONE* (2014, 2016), *Biotechnology Journal* (2014), *Case Reports in Hematology* (2015, 2017), *Journal of Visualized Experiments* (2015), *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* (2016), *Mathematical Methods in Applied Sciences* (2017), *Future Oncology* (2018) и *Acta Haematologica* (2018). През 2014 г. той е бил също така рецензент на два проекта към Министерство на образованието, младежта и спорта на Чешката Република – *Czech-Norwegian Research Programme (CZ09)*, а през 2015 г. Член на жури за присъждане на награди „Питагор“.

4.3. УЧАСТИЯ В ОРГАНИЗАЦИОННИ КОМИТЕТИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ

Д-р Шиваров понастоящем е член на Организационния и научен комитет на Втори младежки семинар по Генетика с международно участие SGIP 2018 г.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България д-р Шиваров е придобил ОНС „Доктор“ над три години преди конкурса и е бил хоноруван преподавател и научен ръководител на дипломант през учебните 2014/2015 г. и 2016/2017 г. Съгласно тези изисквания той е и съавтор на равностойна на практическо ръководство или монография онлайн платформа за „Методични насоки за диагностика на тумори на лимфоидната тъкан. Версия 1.1 от 09.03.2007“ и на повече от достатъчен брой научни публикации, които не са били рецензирани за придобиването на ОНС „Доктор“. Той също така е водил аудиторни и извънаудиторни занятия на студенти, има публикувани учебни материали и е работил съвместно със студенти и докторанти в изпълнението на научни проекти. По отношение на научно-изследователската дейност той има изискваните от Закона участия в научно-изследователски проекти, участия с доклади в национални и международни форуми и членува в авторитетни творчески и професионални организации в научната област, която се явява тясно свързана и с тематиката на настоящия конкурс. Също така той е и съавтор в научни и научно-приложни разработки, регистрирани полезни модели с практическо приложение, създадени на основата на научно-изследователската му дейност, и е автор на достатъчно голям брой научни публикации в импактирани специализирани издания, отново свързани с тематиката на конкурса. Неговите наукометрични показатели надвишават значително допълнителните препоръчителните критерии на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ за заемането на академичната длъжност „доцент“ по отношение на брой публикации, включително в реферирани и индексирани издания и издания с импакт фактор, както и по отношение на забелязаните към момента цитирания на негови работи. Всичко това ми дава основание **да препоръчам убедено на колегите от Научното жури то да даде положително становище и да препоръча на Факултетния съвет на Биологически ф-т на СУ „Св. Климент Охридски“ да назначи д-р Велизар Стефанов Шиваров на академичната длъжност „доцент“ по професионално направление 4.3. „Биологични науки (Генетика – фармакогенетика и епигенетика)“.**

София, 24 септември 2018 г.

Подпис:

/доц. д-р Светослав Димов/