

РЕЦЕНЗИЯ

от чл. кор., проф. д-р **ДРАГА ТОНЧЕВА**, дбн, , МУ София, избрана за рецензент на 23.12.2020 г. на заседание на научното жури по конкурс за заемане на академична длъжност “Доцент” в Софийски университет „Св. Климент Охридски“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Медицинска генетика“, публикуван в Държавен вестник бр. 88 / 13.10.2020 г.

Обща част

Конкурсът за Доцент по медицина, специалност по медицинска генетика е обявен за нуждите на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. Единственият кандидат в конкурса за доцент, шифър 7.1 е д-р Радослава Василева Въжарова, д.б. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена. Материалите по конкурса са подготвени съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България и Правилника за неговото приложение в СУ Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Д-р Радослава Василева Въжарова

Кратки биографични данни

Радослава Василева Въжарова е родена 1969 г. в гр. София.

През 1976 г. е завършила с отличен успех средно образование в ЕСПУ с преподаване на немски език (диплома А88 №066546, рег. №3429 / 03.07.1988 г.), а през 1994 г. – висше образование магистър по медицина във ВМИ София с отличен успех (Диплома № 012341, рег. № 41201 / 27.12.1994 г.).

Д-р Въжарова има призната научна специалност по „Медицинска генетика“ (Свидетелство Серия АС № 006691, рег. №004828 / 10.02.2000 г.).

Тя е придобила образователна и научна степен „Доктор“ по Генетика със защитен дисертационен труд „Аналитичен подход за разкриване на генетични нарушения при редки болести чрез ДНК секвениране от ново поколение“ (Диплома Серия МУС №000486, рег. № 429-Д / 20.07.2016).

Д-р Въжарова е работила на академични длъжности като асистент и главен асистент последователно в: Катедрата по Медицинска генетика, Медицински факултет, МУ -

София като (1995 – 2008 г.); в Катедрата по Акушерство и гинекология на МФ, МУ-София (2008-2012 г.) и в Катедрата по Биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (от 2012 г. до сега).

Д-р Въжарова е обичан преподавател с богат опит. Обучавала е: студенти по медицина, фармация и лекари-специализанти в Катедрата по медицинска генетика в МФ, МУ-София; изнасяла е модул „Генетични болести, дородов скрининг и пренатална диагностика на генетични болести и вродени аномалии“ в Катедрата по акушерство и гинекология и е преподавател по медицинска генетика на студенти по медицина в Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Специализации и професионални умения:

Преминала е специализирани курсове в международни институти по: FISH анализ в Department of Genetic Ecotoxicology, The Institute of Experimental Medicine, Prague, Czech Republic (декември 2007); ArrayCGH анализ в BlueGnome, Cambridge, UK (ноември 2008 г.); в генетична лаборатория на Института Gustave Roussy, Paris, France (ноември 2009 г.) и в OGT, Oxford, Begbroke, UK (май 2010).

Владее широк спектър от лабораторно диагностични методи: клетъчно култивиране, цитогенетичен анализ (пренатален, постнатален), молекулярно цитогенетичен анализ (FISH, arrayCGH, SNParray) и за първи път в България въвежда масивно паралелно секвениране на платформа MiSeq Illumina, както и анализ и интерпретация на данни от различни видове генетични изследвания. Работа със специализирани софтуерни продукти – CytoVision® (Leica Biosystems), CytoSure Interpret (OGT), BlueFuse Multi (BlueGnome, Illumina), VariantStudio (Illumina), VarAft, Galaxy и др.

Била е медико-генетичен консултант на пациенти / семейства с генетични заболявания, предразположения и вродени аномалии към Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, извършва анализи на големи бази данни, получени при микроарей анализ на копийни варианти и данни от NGS секвениране с различни панели от гени в генетична лаборатория на СБАЛГАР „Д-р Малинов“; извършва диагностична дейност в Лаборатория по медицинска генетика и молекулярна биология на МБАЛ „Лозенец“ ЕАД.

Член е на Български лекарски съюз, Българско дружество по генетика и геномика на човека, Български алианс за прецизирана и персонализирана медицина, European Society of Human Genetics

Научни проекти

Д-р Въжарова в последните 5 години е член на изследователски екипи на проекти:

- ДН03/7 (18.12.2016) финансиран от ФНИ, МОН по Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания (2016 г.), на тема “Характеризиране на гени за дълголетие чрез геномно и таргетно секвениране”, приключил;

- КП-06-НЗЗ/5 от 13.12.2019 г., финансиран от ФНИ, МОН по Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2019 г., на тема “Сравнителна характеристика на геномни/екзомни спектри и антияло репертоар при български пациенти с Алцхаймер, фронтотемпорална и неуточнена деменция”, , текущ;

- КП-06ПН-43/31 г., финансиран в последната сесия на ФНИ, МОН на тема „Вроден имунен отговор спрямо РНК-вирусни патогени. Оценка на ролята на варианти в гени RLRs/TLRs сигнални пътища на гостоприемника чрез модел на SARS-CoC-2 инвазия“; ръководител д-р Р. Въжарова

- участник в международен проект, спечелил гранд в последната сесия на ФНИ „Конкурс за проекти по програми за двустранно сътрудничество – международен конкурс за съвместни изследователски проекти за КОВИД-19“, ръководител: доц. В. Терзиева.

Научни трудове

Общ преглед на научните трудове

Д-р Въжарова има необходимата научна продукция за „Доцент“.

Тя е автор и съавтор на 54 научни публикации, от които:

- 6 публикации във връзка с дисертационния труд;

Автор и съавтор на 48 публикации извън дисертационния труд:

- 10 статии публикувани в реферирани и индексирани списания в Scopus, Web of science (Хабилитационен труд – В4), IF – 12,044;
- 12 статии в международни списания с IF – 25,987.

- 26 статии, публикувани в нереферирани научни списания без IF (5 публикации в международни списания и 21 в национални научни списания).

Общият импакт фактор е 38,031. Научните публикации на д-р Въжарова са цитирания 208 пъти.

Съавтор на глави от 2 книги и 2 учебни помагала.

Д-р Въжарова има 34 участия в международни научни форуми.

Извън дисертационния труд за придобиване на ОНС „Доктор“ тя има 29 участия с изнесени пленарни и секционни доклади на Balkan Congress of Human Genetics в Пловдив (2017), Edirne, Turkey (2019) и Thessaloniki, Greece (2004); постерни участия в 53rd ESHG Conference June 6-9, 2020 (Virtual Conference); 52nd ESHG Conference June 15-18, 2019, Gothenburg, Sweden; 51st ESHG Conference June 16-19, 2018, Milan, Italy; 50th ESHG Conference May 27-30, 2017, Copenhagen, Denmark и 5 участия в национални научни форуми.

По общ брой показатели тя значително превишава минимума, определен за академична длъжност „Доцент“ – има 3508,71 точки при минимум 400 точки.

Публикациите по дисертационния труд са вече рецензирани и затова приемам за рецензия 48 научни трудове.

Оценка на научните приноси в хабилитационния труд

Десет статии, публикувани в реферирани списания (с общ импакт фактор 11,719), са представени като хабилитационен труд (по показател B4). Резултатите са публикувани в: Biotechnology and Biotechnological Equipment 2018; 32(6): 1345-1351; Biotechnology and Biotechnological Equipment 2018; 32(3):679-685; Sexual Development 2017;11(1):21-28; Balkan Journal of Medical Genetics 2008;11(1):33-40; Clin Genet 2014;85: 452-457; Balkan J Med Genet 2018; 21(2):59-62; Balkan Journal of Medical Genetics 2002;5(1&2):41-46; Prenat Diagn 10 March 2004;24(3):202-208; Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2018;71(11):1557-1565; Acta Medica Bulgarica 2010;37(2):80-84.

Статиите включват резултати, анализи и нови данни за генетична диагноза и клинична хетерогенност на тежки Редките заболявания, които се дължат на моногенни дефекти. Доказана е мутация в гена *SCN8A* с невродегенеративен ефект.

- Въз основа на специфичните фенотипни особености при пациента, д-р Въжарова предположи, че мутацията в *SCN8A* ген - NM_014191.3:c.5616G>A,

NP_055006.1:p.Arg1872Gln оказва невродегенеративен ефект, независим от епилептогенния при пациент с инфантилна епилептична енцефалопатия тип 13. Разкрити са нови генни варианти, асоциирани с комплексен кардиоваскуларен фенотип и са приведени нови данни, че тежестта на клиниката се влияе от мутационния товар, определен от „дигенен“, а не от „моногенен“ дефект. Определени са честоти на редки и полиморфни алели в гена *SRD5A2* в българска популация. Доказан е рядък случай на двоен хетерозигот по мутации *R141H/V231M*, асоциирани комплексно метаболитно заболяване и структурен дефект на ЦНС. Тези резултати са получени при прилагане на авангардни технологии като масивното паралелно секвениране.

Интересни и нови за науката резултати са получени чрез използване на микрочипови технологии за определяне на цялостни геномни нарушения при трудни за диагноза хромозомни аномалии. Определени са етиологията, молекулната патогенеза и фенотип-генотип корелации при редки хромозомни болести. Определени са микроделеционни дефекти при вродени малформации, които са проблемни за диагностика и интерпретация. Доказани са хетерозиготна микроделеция 9q21.11-q21.2 и изключително рядко хромозомно пренареждане - фамилна комплексна транслокация, обхващаща хромозоми 1, 4, 9 и 20. Новост за науката представлява структурен хромозомен дефект, който асоциира с фенотип на моногенно заболяване (делеция *APC promoter 1B*).

Тези резултати имат научна стойност, тъй като диагностиката на редки заболявания стана възможна чрез новите технологии за геномен анализ. Получените данни имат и важно приложно значение за развитие на прецизирана медицината.

Изследванията на д-р Вържарова и колектив са свързани и с друг много важен аспект на творчески търсения – въвеждане на методи за определяне на фетални анеуплоидии чрез ДНК фрагментен анализ на полиморфни STR маркерни. Разработването на това научно направление доведе до внедряване на Национални програми за профилактика на наследствените болести, предразположения и вродени аномалии и функциониране на Национална програма за редки болести.

Редките болести са инвалидизиращи и тежки заболявания. Те са най-трудния обект за генетични анализи, тъй като имат ниска честота на разпространение. Затова получените резултати за всеки отделен случай с иновативни технологии е принос към науката. Определянето на молекулни дефекти в генома, свързани с болести при човека, разкрива нови перспективи пред медицинската практика за развитие на прецизирана

медицина – поставяне на прецизна диагноза и разработване на нови таргетни терапии.

Оценка на научните приноси на публикации извън хабилитационния труд

Научните изследвания и получени резултати на д-р Въжарова в тази група публикации са впечатляващи и убедително доказват ролята на иновативните технологии за постигане на високи резултати в ново научно направление – геномна медицина.

Представените за рецензия статии, извън хабилитационния труд, са в следните основни направления:

- Генетично прецизиране на редки моногенни и хромозомни заболявания и вродени малформации;
- Фенотип-генотип корелации при комплексни заболявания – шизофрения, биполарно разстройство, Балканска ендемична нефропатия;
- Генетични детерминанти за дълголетие.

Научни приноси:

- Идентифицирани са нови варианти, асоциирани с моногенни или комплексни заболявания: две мутации в гените *CYP11B1*, *CPT2*, *ACTA2* (публ. 16, 23, 28). Получени са данни от скрининга за инверсия 22 (Inv22) в гена за коагулационен фактор VIII при български пациенти с тежка форма на хемофилия (публ. 48).

- Определени са 14 екстремно редки генни варианти (патогенни, вероятно патогенни, VUS), асоциирани с клинични фенотипи. Те са депозиранни в базата данни ClinVar (документ с име ClinVar - Submission Portal – NCBI.pdf, в 15.Artefact.rar).

- Номинирани са 3 кандидат гени за предразположеност към Балканска ендемична нефропатия (публ. 12).

- Определени са силни кандидат гени за предиспозиция към психиатрични заболявания - биполарно разстройство и шизофрения при извършване на мащабни геномни проучвания на SNPs варианти в български случаи/контроли (публ. 13, 14, 20, 21, 25);

- При екзомни анализи на български столетници са приведени доказателства за нови варианти в гени за дълголетие (публ. 26, 27). Екзомът на столетници е използван като мерило за приоритизиране на генетични варианти с клинично значение, свързани с тумор-супресорен ефект или предразполагащи към сърдечно-съдови заболявания (публ. 18 и 19).

Научно-приложни постижения

- В педиатричната клинична практиката са въведени и популяризирани авангардни методи за геномни анализи на пациенти с моногенни заболявания, хромозомни/микроделеционни/микродупликационни синдроми, малформативни синдроми и интелектуален дефицит – SNParray, arrayCGH, масивно паралелно секвениране на екзоми (публ. 29, 30, 34).

Значими резултати са постигнати при диагностика на лизозомни болести на натрупването (публ. 31).

Определена е прогностичната стойност на RAPP-A между 11 и 13+6 г.с. за оценка на риска от развитие на прееклампсия (публ. 33).

Прецизирани са възможностите на ултразвуковия скрининг за синдром на Даун и други хромозомни аномалии чрез измерване на нухалната транслюценция на плода (публ. 42).

ПЕДАГОГИЧЕСКА ДЕЙНОСТ

Д-р Въжарова е изграден специалист по медицинска генетика, със стаж над 25 години като преподавател на студенти по медицина и фармация и на лекари специализанти по медицинска генетика като асистент и главен асистент в Катедрата по медицинска генетика в МФ, МУ-София и на студенти по медицина в Катедрата по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. Обучавала е студенти и специализанти в Катедрата по акушерство и гинекология на МУ – София.

Тя има задълбочени познания и широки ерудиция по медицинска генетика и е високо ценена от колеги, студенти и пациенти. Изнасяла е единични лекции пред студенти. Д-р Въжарова е канен лектор в пленарна сесия на 12th Balkan Congress of Human Genetics, on September 8-10, 2017 г., Plovdiv, Bulgaria; (премиран доклад на тема „Application of targeted NGS in diagnostic work-up of patients with rare diseases“) и е изнесла два секционни доклада на теми „WES analysis on rare diseases” на 13th Balkan Congress of Human Genetics, Edirne, Turkey, 17-20 април 2019, и „Prenatal cytogenetic diagnosis - frequency and type of detected chromosomal aberrations“, 6th Balkan Meeting on Human Genetics, Thessaloniki, Greece 2004.

Д-р Въжарова е съавтор на две книги: „Клинично поведение при овариален карцином“, 2014, п/р Д. Калев, изд. Арт Трейсър, ISBN 978-619-7094-11-4, стр. 25-42 и на „Редки

генетични болести“, 2014, п/р Д. Тончева, Изд. Симелпрес, ISBN 978-619-184-012-1, стр. 18-31; 238-265; 266-304.

Участвала е като съавтор в две учебни помагала: „Тестове по медицинска генетика“, п/р Д. Тончева, Изд. Знание ЕООД 2004, ISBN: 954-621-212-1, стр. 173; „Медицинска генетика в клиничната практика – ръководство за лекари и студенти“, 1999, п/р Д. Тончева, изд. Сиела, ISBN: 95464491993, стр. 106-114.

ЧЛЕНСТВО В НАУЧНИ ОРГАНИЗАЦИИ:

Д-р Въжарова е член на следните научни и професионални организации:

- Български лекарски съюз
- Българско дружество по генетика и геномика на човека
- Български алианс за прецизирана и персонализирана медицина
- European Society of Human Genetics

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Въжарова е ярка творческа личност, с изграден авторитет сред генетиците в България, уважаван от пациентите лекар-консултант по медицинска генетика и обаятелен преподавател. Тя отговаря на всички критерии за заемане на академична длъжност „Доцент“: има защитена докторска дисертация, сериозни публикации в международни списания с висок общ импакт фактор. Д-р Въжарова има значителни научни постижения, оригинални научни и научно-приложни резултати в областта на редките болести, скринингови програми на генетични заболявания и проблеми на медико-генетичното консултиране. Има призната специалност по медицинска генетика от 2000 г.

Д-р Въжарова внедрява в научни изследвания и в клиничната практика нови авангардни технологии за цялостни геномни анализи на генетични нарушения. Постигнатите от нея резултати допринасят за изясняване на молекулната патогенеза в основата на изследваните заболявания и имат отношение към молекулната диагноза, прогноза и терапевтично поведение към пациентите.

В професионално отношение е изграден и утвърден университетски преподавател с водещо място в областта на медицинската генетика на СУ „Св. Климент Охридски“.

Имайки предвид всичко това, си позволявам да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Радослава Въжарова званието Доцент по медицина, за нуждите на СУ „Св. Климент Охридски“

29.01.2021

Рецензент:

Чл. кор. Проф. д-р Драга Тончева

Катедра по медицинска генетика,
Медицински Университет, София

