



РЕЦЕНЗИЯ ОТ

**ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА БОНЧЕВА АНГЕЛОВА, ДМ,
КАТЕДРА „МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА“**

Специалност/научна степен – Професор по медицинска генетика, доктор по медицина

Институция – Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

Адрес и контакт: бул. „Христо Смирненски“ №1, УМБАЛ „Св.Марина“, Електронен
адрес: liudmila.angelova@mu-varna.bg, тел. 089 868 4701, сл. тел. 052/978225

ОТНОСНО:

Дисертационен труд на тема „Генетично консултиране при пациенти с
вероятен тумор-предразполагащ синдром“

Автор: Гл. ас. д-р Мари Ара Хачмериян - Андреева, д.б.- административен
асистент, МУ Варна Катедра по Медицинска генетика и УМБАЛ „Св.Марина“
ЕАД Варна, ул. Хр. Смирненски 1

Форма на обучение – самостоятелна форма, Катедра „Медицинска генетика“ МУ
Варна, зачислена по докторантска програма „Медицинска Генетика“ за придобиване
на ОНС „Доктор“, Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.1 Медицина за присъждане на научна и образователна
степен „доктор“.

Научни ръководители: Доц. д-р Мария Левкова, д.б.
Доц. д-р Елеонора Димитрова, д.м.

Процедура по защита:

Съгласно Заповед № Р-109-394 / 25.09.2025 г. на Ректора на МУ – Варна съм
назначена за вътрешен член на Научното жури, а на основание Протокол №1 / 08.10.2025
г.от първото (неприсъствено) заседание съм определена за председател на Научното жури
и рецензент на дисертационния труд.

Д-р Хачмериян е зачислена като докторант в самостоятелна форма на обучение със
срок 3 години със (Заповед Р-109-284/ 07.08.2024 на Зам.Ректор на МУ-Варна) предвид
Доклад с Вх.№102-1638/12.06.2024 от проф.д-р Людмила Ангелова, дм., Ръководител
Катедра „Медицинска генетика“ за необходимост от втори научен ръководител с
клинична специалност предвид интердисциплинарност на темата. Обучението е
организирано и проведено в Катедра „Медицинска генетика на МУ Варна, където
докторантът е служител и поради това освободен от заплащане на такса, съгласно решение
на АС (Протокол №9/29.07.2024).

Етапите на докторантурата за допускане до публична защитата са спазени и докторантът е отчислен по предложение на проведено заседание на Катедрен съвет на Катедра „МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА“ съгласно чл.61, ал.1 и ал.2 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Варна след *вътрешна защита*. Дисертационният труд е изработен в Катедра по Медицинска генетика на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна; Лаборатория по медицинска генетика към УМБАЛ „Св.Марина“ ЕАД Варна.

По процедурата за защитата, д-р Хачмериян е представила необходими материали, съгласно изискванията на ПРАС на МУ Варна.

Настоящата рецензия е разработена и представена съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България /ЗРАСРБ/, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет /МУ/ - Варна. Декларирам, че нямам конфликтна интереси с автора на дисертационния труд.

Кратки биографични данни и професионална квалификация

Д-р Мари Хачмериян-Андреева е родена на 05.03.1986г. във Варна. През 2005 г завършва V Езикова гимназия „Йоан Екзарх“ с основни предмети английски език и информационни технологии. През 2011г завършва висше образование Медицина в МУ Варна (Диплома № 001521/22.11.2011). От 2012 (февруари) е асистент в УС по медицинска генетика към Катедрата по педиатрия и медицинска генетика (понастоящем Катедра) и лекар асистент в Лаборатория по Медицинска генетика на УМБАЛ „Св.Марина“ Варна. През 2015 г придобива магистърска степен „Молекулярната биология и биотехнологии“ в ПУ "Паисий Хилендарски" (Диплома №МБ-12/15.10.2015). През 2017 (*септември*) придобива ОКС „Доктор“ по специалност „Генетика“ в Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологични науки на тема „Майчин биохимичен скрининг като метод за пренатална генетична профилактика“ научен ръководител проф. д-р Л.Ангелова, дм. През 2017 (*декември*) придобива специалност „Медицинска генетика“ (Диплома №3926 с рег № 021463/20.02.2018 от МУ Варна). От 2018г и понастоящем е гл. асистент в Катедра по Медицинска генетика на МУ Варна. От 2019 (юни) е Н-к Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Св.Марина“ Варна.

Д-р Хачмериян изгражда преподавателски умения за медици (българо- и англо-езиково обучение), фармацевти, специалисти „Медицинска сестра“, както и лабораторни и консултативни компетенции за работа в лабораторията. Посещава тематични курсове (дисморфология, основи на медицинската генетика, онкогенетика, репродуктивна генетика) в Англия, Италия, Холандия, Турция, Полша. Тя представя данни за 48 пълнотекстови публикации; 71 участия публикувани в резюме; участие в 4 изследователски проекти. Научните й интереси са в областта на молекулярно – генетичните методи за диагностика на редките генетични болести и често срещаните социално-значими болести с наследствено предразположение.

Член е на Българско Дружество по Генетика и Геномика на Човека; на Европейското общество по човешка генетика (ESHG), Европейска Цитогенетична асоциация (ECA), Българска Педиатрична Асоциация.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен в общо 103 страници, съдържа 15 фигури и 3 таблици. Включва: съдържание (2), съкращения (1), въведение (2), литературен обзор (32), цел и задачи (1), материал и методи (6), резултати (15), обсъждане (20) (заключение и насоки за бъдеща работа (3), изводи (1), приноси (1), библиография (12), Приложения 1,2,3 (6), Библиография (12).

Авторефератът, 55 стандартни страници, е написан в съответствие с дисертационния труд. Отразени са и членовете на научното жури, в което има замяна на външен член доц.д-р Елица Бечева от проф. Алексей Савов, д.б. по технически причини.

Забележка: Научният труд е структуриран в 8-те стандартни раздели, в приемливо съотношение. Не са вписани научни публикации и съобщения по темата на дисертационния труд, но те са отразени в Автореферата.

Актуалност на тематиката на дисертационния труд

Предоставеният за рецензия дисертационен труд засяга *актуална* тема свързана с необходимостта от съвременна молекулярна – генетична диагностична оценка при пациенти с генетична предразположеност към злокачествени синдроми. Касае се за социално-значими заболявания, за които ключово значение има оценката на риска и възможността за превенция. Акцентира се върху активната дейност на медико-генетичната консултация и подходи за обхват на рисковите пациенти, като се обсъждат възможностите и ограниченията на прилаганите понастоящем генетични изследвания.

В Литературния обзор авторът задълбочено систематизира научната информация по разработваната тема, като: 1) Тумор-предразполагащи синдроми (епидемиология, значимост, класификация, обща характеристика на избрани синдроми, модели на унаследяване) и 2) Генетично-диагностични методи за идентификация (генетично консултиране, молекулярно-генетични методи за диагностика, анализ и реанализ на данни, реконтат).

Представена е богата научна **библиография**, която показва най-актуално, вкл. 2025 година познание на информацията по темата. Включени са 5 разработки от български автори (1 на латиница и 4 на кирилица). *Действително са цитирани 158 източника Някои технически непълноти (№ 95 и №96) и повторения (№ 40 и № 153), (№99 и №100) (№101) приемам като резултат от дефицит на време за автора, а не като незнание.*

Обобщението систематизира научните данни и логично води към изграждане на *Работна хипотеза* с основателни аргументи за избора на разработваната тема. „Недостатъчни проучвания върху ефекта от медико-генетичните консултации при пациенти със съмнение за тумор-предразполагащ синдром ва нашата страна и необходимост от оценка на тяхната ефективност на фона на нарастващо търсене на генетични услуги.

Целта на дисертационния труд е изведена логично спрямо литературните факти и работна хипотеза – Да се направи епидемиологична оценка и изследване на ефективността на медико-генетичната консултация като профилактичен подход при лица с вероятен тумор-предразполагащ синдром (ТПС), основано на опита на Лаборатория по Медицинска генетика - Варна за период от пет години. За постигането на тази цел са формулирани **5 задачи**, които са логически свързани и в синтезиран вид.

1. Да се разграничат пациентите с вероятен тумор-предразполагащ синдром, регистрирани в кабинета за медико-генетично консултиране за период от 5 години, и да се характеризират (епидемиологично и аналитично) по показания за насочване, наличие на положителна фамилна анамнеза.
2. Да се съберат, обобщят и анализират резултатите от проведените лабораторно-генетични изследвания както в Лабораторията по медицинска генетика – Варна, така и структури извън нея.
3. Да се реинтерпретират генетични данни от вече проведени анализи и да се оцени необходимостта от периодичен реанализ на данните от генетичния анализ.
4. Да се направи оценка на ролята на МГК в мултидисциплинарния подход за диагностично уточняване и предоставяне на грижа при пациенти с вероятни ТПС, включително принос на МГК за информирания избор на пациента, психосоциалната му адаптация и спазването на препоръките за проследяване и превенция.
5. Да се разработят насоки за подобряване на организацията и провеждане на МГК при пациенти с вероятни ТПС в рамките на цялостната мултидисциплинарна грижа за пациента.

Особено внимание отдавам на четвърта задача, свързана с мястото на МГК в предоставяне на грижа при пациенти с Тумор-предразполагащ синдром у нас пета задача обобщаваща данните за извеждане на насоки за работа при тези пациенти.

Материал и методи.

Проучването има ретроспективен характер и отразява опита на Лабораторията по медицинска генетика в УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна в периода януари 2020 г. - декември 2024 г. Пациентският контингент е регистриран в Кабинета за Медико-генетично консултиране на лабораторията и включва:

- 154 регистрирани пациенти, преминали МГК за *обсъждане на риска* от подлежащ тумор-предразполагащ синдром за период от 5 години.
- 157 души провели *допълнителна консултация* относно риска от подлежащ тумор-предразполагащ синдром за период от 2 години 2023 г. – декември 2024 г.
- 76 души, които са *провели ДНК анализ* за тумор-предразполагащ синдром в сътрудничащи лаборатории в рамките на 5 годишния период.

Методите са:

1. **Първична и последваща медико-генетична консултация** според стъпките на процеса:
 - *генеалогия и анамнез* с включващи и изключващи критерии при подбора на пациенти и показание за насочване, използване на информация от болничната електронна база данни. Всички данни са защитени в съответствие с изискванията за поверителност и GDPR след получено информирано съгласие (*Приложение 1*) за участие в проучването, одобрено от ЕК към МУ Варна, протокол № 9/31.01.2025г.
 - *обсъждането на възможностите за лабораторно-генетична диагностика* (Приложение 2); обхват на анализите, достъпност (включително финансиране) значение за последващо поведение като за индексния пациент, така и за родствениците му); обсъждане на резултата, интерпретация на докладваните варианти и формулиране на препоръки от проведен лабораторен анализ.

2. Лабораторни методи

Периферна кръв, събрана в EDTA епруветки, изолирана ДНК от цяла кръв, букална лигавица. В някои случаи, са използвани и проби от туморна тъкан, съхранявани като формалин-фиксираны, парафин-вградени (FFPE) блокчета. Таргетно панелно или целоекзомно секвениране (NGS във външни лаборатории, сертифицирани по ISO15189 и/или Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) или College of American Pathologists (CAP) при:

- **25 пациенти**, изследвани с Invitae Multi-Cancer Panel (84 гени) (Invitae)
- **34 пациенти** изследвани с Blueprint Genetics Hereditary Cancer Panel (160 гени) (Blueprint Genetics)
- **14 пациенти** изследвани с Blueprint Genetics Hereditary Cancer Panel (28 гени) (Blueprint Genetics)
- **3 пациенти** изследвани с WES (Blueprint Genetics) в случаи с комплексна клинична картина

3. Биоинформатични методи за реанализ и реинтерпретация на варианти класифицираните като варианти с неясно значение (VUS) (платформа - <https://franklin.genoox.com> - Franklin by Genoox (последен достъп на 03.2025)

4. Онлайн-базирани програми и информационни ресурси за оценка на риска чрез онлайн ресурси и инструменти: (Препоръки за добра практика: ESMO, ASCO, NCCN препоръки за управление на тумор-предразполагащи синдроми); Модели за оценка на риска CanRisk (www.canrisk.org) при рак на гърда и яйчници; Анализ на генетични данни (Franklin Genoox (www.franklin.genoox.com)) - платформа за анализ на VCF файлове и интерпретация на генетични варианти.

5. Методи за статистическа обработка на данните - използван е статистически панел с набор от 5 вида статистически методи според оценка на зависимостите лично дело на докторанта. (корелационен анализ, Екзактен тест на Фишер, Вариационен анализ, t-тест, Ниво на значимост.

Забележка – към този раздел е удачно да се посочи и броя пациенти анализирани с биоинформационни методи за реанализ и онлайн-програми за оценка на риск.

Резултатите са представени правилно в самостоятелен раздел, отделно от обсъждането, в отговор на поставените задачи; онагледени са с 14 фигури и 3 таблици, чието приложение не дублира текста. Според вида на поставените въпроси за разрешаване и проведените проучвания, резултатите са групирани в:

- **Дескриптивно – епидемиологична характеристика** на 154 пациенти, преминали МГК за оценка на подлежащ ТПС (брой, възраст, пол, рисков фактор, насочващо звено), и на 157 пациенти преминали допълнителна МГК след лабораторна диагностика, както и сравнителна оценка на характеристиките на двете групи пациенти преминали МГК. Разкриват се съществени разлики между двете групи както в демографски, така и в мотивация и насочващо звено.
- **Интерес представлява дескриптивно-епидемиологична характеристика** на пациенти провели ДНК анализ (брой, възраст, пол, насочващо звено, обхват и показания, разкрита патология). От зсички 311 пациенти преминали МГК, само 76 (24%) са

провели ДНК анализ, почти всички след първична медико-генетична консултация (първата анализирана група). Статистически значимо преобладават пациенти от женски пол, по-млада възраст, пряко насочени от болнично звено, собствено финансиране на лабораторната диагностика от предпочитано на-широк панел гени, асоциирани с предразположение към рак.

Смятам за много удачна Таблица 1, която отразява разкритите (вероятно) патогенни варианти в контекста на фенотипа и тумор-предразполагащ синдром при 21 лица от общо изследвани 76. Съпоставимо по-висока е диагностична успеваемост на лаборатория InVitae (Labcorp Genetics от 2024) спрямо BlueprintGenetics, въпреки по-високия брой докладвани VUS от първата, вероятно и поради по-ранните години на възможност за насочване към InVitae.

Внимание привлича опитът на докторанта за реанализ на геномни данните в непосочен брой пациенти поради ограниченията в биоинформатичните инструменти с невъзможност за цялостна преценка. Все пак фокусът върху ре-класификация на докладвани варианти с неясно значение VUS водят до известен опит при реанализ на 68 VCF SNP файла с важни наблюдения.

Приемам посочените резултати и тяхната статистическа обработка, като адекватни на поставените цел и задачи.

Дискусията е основният раздел за всеки дисертационен труд, в който докторантът анализира получените резултати в контекста на познанията си от литературния обзор и търси логичен анализ в оценка и съпоставимост.

В два подраздела е направено: а) паралелно обсъждане дескриптивно-епидемиологичните характеристики на двете групи преминали МГК; б) обстойно обсъждане на пациентите провели генетично изследване по резултати и коментар на проведената реинтерпретация на резултатите.

В дискусията докторантът анализира трудностите свързани с клинична индикация и предлагано лабораторно изследване за адекватно генно покритие, разпознаване и диагностика на по-редки синдроми, припокриващ / нетипичен фенотип или време на изява, но с повишен риск от злокачествени заболявания, разширяването на тестването към рискови родственици - едва 7 лица от общо 36 (19%) рискови родственици са провели МГК и последващо таргетно тестване. Тези психосоциални аспекти са особено важни при тестване на здрави индивиди и са допълнителна пречка към финансовото бреме за тях.

Коментиран е цялостният диагностичен подход, който трябва да комбинира различни технологии и аналитични стратегии (вкл. инструменти) според клиничната изява и типа на търсена мутация. Използването на различни версии на софтуери, референтни геноми, филтриращи критерии или анотационни инструменти може да доведе до подобряване откриването на варианти.

Авторът обобщава, че настоящото дисертационно изследване предоставя потвърждаващи данни от практиката за клиничната полза, необходимост от периодичен реанализ на геномни данни като стандартна подход при пациенти с ТПС. Тя пледира за повишаване на осведомеността и образованието сред всички участници – клиницисти, генетици, пациенти – относно динамичната природа на геномната информация; изхода от

заболяването на пациента адресира нуждата от информираност на обществото за ефективна профилактика и подобряване на масовата здравна култура като цяло.

Подобен и актуално представен основен раздел от дисертационния труд.

Изводите на научния труд са базирани на получените данни и отговарят на поставените цел и задачи.

1. Профил на пациентите и тенденции: Налице е нарастващ брой на проведени медико-генетични консултации и ДНК анализи в трите групи анализирани пациенти. Пациентите, които посещават МГК с оглед оценка за подлежащ ТПС и продължат ДНК анализ, са предимно млади жени (<50год.) с положителна лична или фамилна история, жители на гр. Варна и насочени от лекар,

2. Характеристики на генетично тестване: Диагностична успеваемост на приложените ДНК анализи е 28%, като предпочитаният вид анализ е разширен генен панел.

3. Необходимост от реанализ на данни: Периодичният реанализ на геномни данни е клинично необходим, предвид високия дял на докладвани първоначално варианти с неясно значение (25%).

4. Ефективност и предизвикателства на МГК: Установен е критично нисък процент на проведени ДНК тестове след безплатна болнична консултация, след МГК по повод биомаркерна диагностика и предприелите каскаден скрининг родственици.

5. Насоки за подобрене: Подобряването на онкогенетичните услуги изисква интегриран подход: повишаване на образователните активности, разширяване на достъпа чрез телегенетика и финансова подкрепа, и изграждане на биоинформатичен капацитет за съхранение, анализ и реанализ на данни.

Последният извод (5. Насоки за подобрене) е по-скоро представен като раздел 7. Заключение и Насоки за бъдеща работа и коментиран в 5 направления.

Приемам самооценката на автора за **приносите** на дисертационния труд, оформени в 2 групи.

Приноси с оригинален характер

1. Дисертационният труд представлява първото систематично изследване на практиката на медико-генетично консултиране при пациенти с разнородни тумор-предразполагащи синдроми в България.

2. Трудът предоставя епидемиологична и клинична характеристика за възрастово-полово разпределение, рискови фактори, насочващи звена, видове проведени генетични изследвания и честота на установените патогенни варианти.

3. Трудът анализира резултатите от проведените генетични изследвания, като оценява честотата на откриване на патогенни варианти, VUS и необходимостта от реанализ на данните.

Приноси с практически приложен характер

1. Дисертацията потвърждава ключовата роля на МГК в идентифицирането на рискови пациенти с вероятни ТПС. Тя подчертава значението на клиничния специалист и други фактори извън МГК за поведението на пациента и участието му в последващ генетичен анализ.

2. Дисертацията идентифицира ключови предизвикателства пред МГК при пациенти с ТПС в България, като отправна точка за конкретни насоки за подобряване планирането на здравните ресурси и организиране на генетични услуги.

Трудове във връзка с дисертацията (представени са в Автореферат)

По научната си разработка д-р Хачмериян е представила достатъчно материали: 3 пълнотекстови публикации в научни списания; 5 участия с резюме (2 под печат); 3 доклада у нас без резюме. Публикациите са актуални и с водещо авторство:

a) Hachmeriyan M, Levkova M, Yahya D, Stoyanova M and Dimitrova E (2025) Genetic counseling for hereditary cancer syndromes: a 5-year experience from a single center in Bulgaria. *Oncol. Rev.* 19:1605606. doi: 10.3389/or.2025.1605606;

б) Hachmeriyan, M., Levkova, M., Yahya, D., Stoyanova, M., Dimitrova, E. Ethical and Psychosocial Issues Associated with Genetic Testing for Hereditary Tumor Predisposition Syndromes. *Healthcare* 2025, 13, 880. <https://doi.org/10.3390/healthcare13080880>.

в) Mari Hachmeriyan, Mariya Levkova, Milena Stoyanova, Dinnar Yahya, Eleonora Dimitrova. Genetic Tumor Risk Syndromes: Current Aspects of Diagnosis and Genetic Counseling. *Scripta Scientifica Medica*. 57, 1 (Apr. 2025), 7–16. DOI: <https://doi.org/10.14748/myc3na25>.

Критични бележки, коментар и препоръки към дисертационния труд:

Отделни забележки и препоръки са отразени по раздели на рецензията ми.

Обобщеното ми виждане върху научната разработка е, че тя отразява придобит консултативен и анализаторски опит на докторанта за молекулярно-генетично изследване на пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром в помощ на клиничната практика. Авторът тълкува резултатите в контекста на динамично променящи се геномни бази данни, все още инсуфициентни като публикации в нашата страна. Поради това искрено препоръчвам научното ѝ развитие в посока онкологичното поле.

Познавам д-р Хачмериян от постъпването ѝ в Лабораторията и Катедрата по медицинска генетика през 2012 г. Като асистент и специалист, тя притежава много добри теоретични и практически познания в областта на медицинската генетика, които ежедневно прилага в практиката си като лекар и преподавател. Защита на предходен изследователски труд в Област на Висше образование 4., дава своя принос за придобита научна грамотност върху настоящия ѝ дисертационния труд и за ускореното му финализиране.

Заклучение:

Дисертационният труд съответства на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Той показва, че авторът притежава теоретични знания и умения по докторантска програма „Медицинска генетика“ и демонстрира възможности за анализ и самостоятелно провеждане на научно проучване, покрива наукометричните критерии по ПРАС на МУ-Варна. Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка и вот на д-р Мари Ара Хачмериян-Андреева за присъждане на ОНС „Доктор“ в Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професио

**Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679**

17.10. 2025

Рецензент

ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА АНГЕЛОВА, ДМ