

**ДО: ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ**

СТАНОВИЩЕ

от Проф. д-р Иванка Исталианова Димова, дм

Професор към Катедра по Медицинска генетика, МФ, МУ-София

Ръководител на Лаборатория по Геномна диагностика, ЦММ, МУ-София

на Дисертационния труд на д-р Мари Ара Хачмериян-Андреева на тема „Генетично консултиране при пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром“, представен за присъждане на Образователната и Научна степен „Доктор“

Докторска програма: Медицинска генетика

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт

Научни ръководители: доц. д-р Мария Левкова, дб и доц. д-р Елеонора Димитрова, дм

Изборът за член на научното жури е съгласно Заповед № Р-109-394/25.09.2025 г. на Ректора на Медицински Университет - Варна. Рецензията е съобразена с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение, както и с Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет - Варна.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд озаглавен „Генетично консултиране при пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром“ на д-р Мари Ара Хачмериян-Андреева, докторант към Катедрата по Медицинска генетика, Медицински университет – Варна, обхваща 103 стандартни машинописни страници и съдържа 15 фигури и 3 таблици. Цитирани са 161 литературни източници, от които 157 (98%) са на английски език и 132 (82%) са на публикации от последните десет години. Към дисертацията има и 3 приложения: Приложение 1, представящо Поръчката за извършване на генетичен анализ и Информираното съгласие за извършване на генетично изследване; Приложение 2, съдържащо Линкове с детайлна информация от лаборатория изпълнител за гените анализирани в панелното тестване, възможности и ограничения и Приложение 3 с Онлайн източници за информация.

Дисертационният труд е посветен на генетичното консултиране при пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром. В последните десетилетия беше изяснена основата на генетичната предиспозиция при много ракови синдроми и в модерното здравеопазване

на много страни са въведени генетични диагностични скринингови програми за изследване на високо-пенетрантни/високо-рискови гени, които са мутирали при фамилните случаи на рак. Мутационният анализ на тези гени има огромно значение за генетичното консултиране, помага да се повиши шанса за оцеляване, определя прогнозата на носителите и насочва към най-подходящите и персонализирани профилактични и терапевтични мерки. Последващи генетични проучвания помогнаха за откриването на допълнителни гени с умерен риск, а цялостно-геномните асоциативни проучвания идентифицираха други ниско-пенетрантни алели, асоциирани с предразположеност към ракови синдроми. Стана ясно, че гени свързани с определени ракови синдроми носят висок риск за един определен туморен тип, но също имат ниска пенетрантност и носят нисък до умерен риск за развитието на други туморни типове. Ново-генерационното секвениране, основано на генни панели с фокус върху тумор-асоциирани гени, е най-често използваната платформа в момента поради по-ниската цена и значително по-пълната информация в сравнение с отделното директно секвениране на гените. Използването му в диагностичната практика изисква внимателно клинично и генетично проучване, стоящо в основата на онкогенетичната медико-генетична консултация.

Медико-генетичната консултация (МГК) има ключово значение в управлението на пациенти с тумор-предразполагащи синдроми, тъй като осигурява цялостен подход за оценката на наследствения риск, диагностиката и профилактиката на онкологичните заболявания. Тя осигурява връзката между генетичната информация и клиничното решение, като позволява ранна превенция, персонализирана терапия и подобро качество на живот на засегнатите индивиди и техните семейства. Като се има предвид сложната природа на туморите и сложността в интерпретацията на множество открити генетични варианти при ново-генерационното секвениране, онкогенетичната МГК е специфична, високоспециализирана и отговорна дейност с важни, специфични аспекти, които трябва да бъдат адресирани.

В този смисъл, темата на дисертацията е особено актуална и с голямо значение за медико-генетичната диагностика и клиничното поведение при пациенти с вероятен тумор-предразполагащ синдром, както и с голямо здравно-социално значение.

Дисертационния труд е написан по общоприетия принцип и се състои от Литературен обзор (30 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материали и Методи (5 стр.), Резултати и

Обсъждане (30 стр.), като накрая са изведени Заключение и насоки за бъдеща работа, по-важните Изводи и Приноси.

Литературният обзор е информативен, като е представен модел на охарактеризиране на тумор-предразполагащите синдроми, включващ клиничен спектър, молекулни механизми и препоръки за клинично поведение на утвърдени в световен мащаб онкологични дружества и мрежи. Във втората част на обзора са разгледани особеностите на генетичното консултиране в ерата на ново-генерационното секвениране. Логично е изведена **целта на дисертацията**, а именно - да се направи „епидемиологична оценка и изследване на ефективността на медико-генетичната консултация като профилактичен подход при лица с вероятен тумор-предразполагащ синдром, основано на опита на Лаборатория по Медицинска генетика - Варна за период от пет години“.

За изпълнението на тази цел докторантката си поставя задачи: 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 приноса 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.

В раздела „Резултати“ са представени: епидемиологичната характеристика на пациентите, преминали МГК за оценка на подлежащ ТПС и след посещение за биомаркерна диагностика; възрастово-половата характеристика; рискови фактори и насочващи звена. Намереният нисък процент от 4.3-7.5% за дела на онкогенетичните консултации от общия брой МГК подчертава нуждата от оптимизиране на подхода и популяризиране сред клиницистите и обществото. Отделно са обсъдени пациентите, провели последващ ДНК анализ с ново-генерационно секвениране – общо 76, като само 1 е от групата, консултирана при биомаркерното тестване. Това означава, че по-малко

от 1% от пациентите, които преминават през тестове за онкогенетични биомаркери извършват последващо тестване за герминативни мутации. Намирам известна слабост в приложените Поръчка и Информирано съгласие, в които никъде не фигурира новогенерационното секвениране и неговите възможности. Не е представена поръчка и информирано съгласие на провежданите изследвания за биомаркери. Може ли докторантката да изведе препоръки и критерии за включване на пациентите от биомаркерната диагностика в последващ анализ чрез разширен туморен панел?

Представени са резултатите от намерените патогенни/вероятно патогенни варианти в гените от изследваните панели – общо в 28% от изследваните. На 7 здрави родственици е проведено таргетно секвениране и в 4 от тях са открити патогенни варианти в гените *BRCA1*, *CHEK2*, *MSH2*, *NBN*. Намирам за ненужно да се извършва панелно секвениране за каскадно тестване, тъй като анализът на намерената конкретна мутация с по-евтин и прост метод е напълно достатъчен. В 25% от изследваните са намерени варианти с неясно клинично значение. Предлага ли се сегрегационен анализ в семействата като част от генетичното консултиране, особено в случаите с намерени нови варианти и такива с неясно клинично значение?

В резултат на дисертационния труд са изведени 5 извода: първият касае профила на пациентите и тенденциите; вторият е за диагностичната успеваемост на приложените ДНК анализи; третият подчертава необходимостта от периодичния реанализ на геномни данни; четвъртият определя ефективността и предизвикателствата на МГК; петият е фокусиран върху насоките за подобрене.

Определям дисертационния труд като здравно-социален повече, отколкото фундаментален и това в никакъв случай не е недостатък. Засегнатите въпроси за Европейските референтни мрежи, националния антираков план, предимплантационната диагностика при тумор-предразполагащи синдроми и всички аспекти на биобанкирането несъмнено показват високата обществена ангажираност на докторантката в прилагането и разрешаването на тези въпроси. По повод честото споменаване на начините на заплащане за МГК и генетични тестове в дисертацията, бих попитала за мнението на докторантката по въпроса с ключовото участие на фармацевтичните фирми при заплащането на тези тестове, каквато е ситуацията в момента в България. Каква регулация, според нея, трябва да бъде възприета в България, за да може да се гарантира достъпа на пациентите до тези важни и често пъти решаващи за диагнозата и лечението тестове?

Данните, включени в дисертационния труд, са представени в 3 научни статии, като докторантката е водещ автор във всички - 2 от статиите са реферирани в Scopus и имат квартал Q2. Има 3 изнесени доклада на научни форуми в България и 5 участия в международни конференции и конгреси.

Запознах се с проекта за автореферат и считам, че той вярно отразява данните и приносите на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на д-р Мари Ара Хачмериян-Андреева е посветен на една много актуална тема, а именно – медико-генетичното консултиране, свързано с генетичната предразположеност към тумори. Очертани са ключовите моменти в този процес и са предложени насоки за оптимизиране на подхода и изграждане на устойчива система за боравене с геномните данни в ерата на персонализираната медицина. Като имам пред вид всичко това, препоръчвам убедено на уважаемото жури да присъди на **д-р Мари Ара Хачмериян-Андреева** научната и образователна степен **ДОКТОР**.

03.11.2025 г.

Реценз

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

Проф. д-р Иванка Димова, дм