

РЕЦЕНЗИЯ

от acad., проф. д-р **ДРАГА ИВАНОВА ТОНЧЕВА - МИТЕВА**, дм, дбн, МУ София, избрана за член на научното жури със Заповед на Ректора на Медицинския Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, във връзка с обявен в ДВ, бр. 83/03.10.2023 г. конкурс за заемане на академична длъжност “Доцент” по специалност „Медицинска генетика“, професионално направление 4.3. Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, на щатна длъжност за Лаборатория по медицинска генетика към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна.

Обща част

Д-р Мария Костадинова Левкова е допусната за участие в обявения конкурс за доцент. Прегледът на нейните документи 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 УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна.

Кратки биографични данни

Д-р Мария Костадинова Левкова е родена в гр. Варна. Завършила е 2010 г. „Първа езикова гимназия“ с изучаване на английски и немски езици. През 2016 г. придобива образователно-квалификационна степен магистър по медицина в Медицинския Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Факултет по медицина в гр. Варна като първенец на випуска (Диплома, Регистрационен № 004258/11.11.2016 г.). Защитава успешно дисертационен труд на тема „Молекулярно генетични и имунологични биомаркери при медико-генетичното консултиране на семейства с инфертилитет“ като редовен докторант към Катедра „Медицинска генетика“ МУ – Варна от 2018 г. до 2021 (Диплома №432/20.05.2021 г.).

Нейният професионален път е започнал като специализант по Медицинска генетика в Лаборатория по Медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна (2017-2021 г.) и като лекар специалист с придобита клинична специалност по „Медицинска генетика“ от 2021 г. (Свидетелство за призната специалност №4606, Регистрационен №024861/01.07.2021)

Преминала е през всички етапи на развитие от „хоноруван асистент“ в Катедрата по медицинска генетика в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна (2016 – 01.2017 г.), след това асистент (2017- 2021 г.) и главен асистент от 2021 г.

Специализации и професионални умения

Д-р Мария Левкова е изграден специалист по медицинска генетика, с висока квалификация, която доразвива с участие в множество краткосрочни курсове за следдипломно обучение, за новости в редки генетични болести и наследствени предразположения, диагностични подходи, клинична геномика и др.:

- „Medical Genetics“, Remote Training Centre, MU Varna, Bertinoro, Italy (2016);
- IV ISPAD Postgraduate Course “Changing Diabetes”, Varna (2017);
- Mucopolysaccharidosis II School, Varna (2017);
- Basis in Human Genetic Diagnostics – A course for CLGs in education, Athens, Greece (2017);
- 6th International Workshop, Molecular Andrology, Giessen, Germany (2019);
- 33rd Course on Clinical Genomics and NGS, Bertinoro (2021)
- Virtual workshop: MLPA Raw Data Evaluation and Troubleshooting (2021)
- ESHG Digital Course on Hereditary Cancer (2021)
- VIth ISPAD/VAPES Postgraduate Course and Meeting “Diabetes and rare diseases” (2021)

Д-р Мария Левкова е положила успешно изпит за Европейски сертификат по медицинска генетика и геномика (ECMGG - European Certificate in Medical Genetics and Genomics) (2021 г.) и за клинична специалност по Медицинска генетика, МУ Варна през същата година.

Д-р Левкова притежава изявени качества за научна дейност и представлява желан изследовател, който участва в изпълнение на научни задачи по проекти на МУ Варна: проект №18011 „Проучване на молекулярно-генетични фактори в *CFTR* гена при мъже с първичен инфертилитет“; проект №18011 „Молекулярно-генетичен анализ при деца с неизяснени редки генетични болести“; проект №19035 „Проучване на балансирани субтеломерни преустройства чрез молекулярно-цитогенетичен анализ при пациенти с комбинирани репродуктивни проблеми“; проект № 19024 „Идентифицирате на причините за високата епидемиологична активност на хронично бъбречно заболяване в община Дългопол, обл. Варна“; проект №BG-RRP-2.004-0009-CO2 в две научни групи

по „Приложение на иновативни технологии за управление на онкологични и редки заболявания“ и „Повишаване на транслационните постижения в медицината“.

Научни трудове

Общ преглед на научните трудове

Главен асистент д-р Мария Левкова, дб участва в конкурса за доцент с 22 публикации (17 на английски език и 5 на български език). Тя е водещ автор в девет, втори – в шест и следващ съавтор в 7 статии. От общия брой на статиите, 20 са публикувани в реферирани списания (Web of Science, Scopus), а 2 в нереферирани. Общият импакт фактор (IF) на списанията, в които кандидатът има публикации е 28.743. Статиите са от последните 5 години и са цитирани 25 пъти в научни издания. Вероятно този индекс на цитируемост ще се увеличи в следващите години.

Академичната справка за публикациите, цитиранията и научните профили на д-р Мария Левкова, изработена от г-жа Румяна Радева Директор на библиотеката, доказва че нейните наукометрични данни превишават минималните показатели за заемане на академична длъжност „доцент“ в област 4. Природни науки, математика и информатика.

Д-р Левкова е участвала в 37 международни и национални научни прояви. Тя е представила резултатите от научните изследвания на 22 международни конгреси/конференции: 51st European Society of Human Genetics (ESHG) Conference, June 16-19, 2018, Milan, Italy (3); 53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference, June 6–9, 2020, Virtual Conference (3); 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference, June 12–15, 2021, Virtual Conference (4); 25 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, 6-8 June 2021, Virtual Conference (3); 55th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference, June 11-14, 2022, Vienna, Austria, Hybrid conference (2); 26th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, 19-23 June 2022, Montreal, Canada, Hybrid conference (1); 12th Balkan Congress on Human Genetics, 8-10 Sept 2017, Plovdiv, Bulgaria (8); Nephro Update 2019, 20.09.-22.09.2019, Prague (1); 6th International Workshop Molecular Andrology, 24-26 September, Giessen, Germany 2019 (1); 13th European Cytogenomics Conference (ECC), 3 – 5 July 2021, Virtual Conference (1).

Д-р Левкова е участвала в 15 национални научни прояви с доклади/постери: Fifth Black Sea symposium for young scientists in biomedicine (BSYSB), April 6-9, 2017, Varna, Bulgaria (1); Sixth Black Sea symposium for young scientists in biomedicine (BSYSB), April 12-15, 2018, Varna, Bulgaria (3); XIV Национален Конгрес по Педиатрия (с международно

участие), 27-30.09.2018, Боровец, България (1); X Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 13- 15.09.2019, Пловдив, България (2); Научно-практическа конференция „Ден на редките болести в България“, 28-29 февруари 2020г., х-л Метрополитън, София (2); XI Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 11-12 септември 2020, Пловдив, България (2); 30-th Annual Assembly of IMAV and 7-th Annual Meeting of Alumni Club at Medical University Varna, 18 – 21 October 2020, Varna, Bulgaria (3); XII Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 10-11 септември 2021, Пловдив, България (1).

Оценка на научните приноси

Научните приноси на д-р Левкова са в следните четири основни направления: Генетични фактори за нарушена репродукция; Педиатрична генетика и дисморфология; Неврогенетика и Медико-генетично консултиране.

Генетични фактори за нарушена репродукция

Научните интереси на д-р Левкова са фокусирани върху много важен и социално значим проблем за роля на молекулярно-генетични и имунологични биомаркери при инфертилитет на жени с повтарящи се спонтанни аборти (изследвания на 14 bp инсерция/делеция варианта в HLA-G гена и за -308 GA вариант в гена *TNF*-алфа) и при мъже с нарушена сперматогенеза (Y микроделеции, delF508, R117H мутациите и 5T вариант в *CFTR* гена).

Този проблем е изследван в нейния дисертационен труд. Получените резултати от случаи/контроли имат приносен характер и значимост за медико-генетичното консултиране на семейства с нарушена репродукция. Сред спектъра от разнопосочни данни за честотата на Y микроделециите в световен и национален мащаб, данните на д-р Левкова потвърждават ролята на микроделециите в регионите AZFa, AZFb и AZFc на дългото рамо на Y хромозомата като причина за намалена концентрация на сперматозоиди в еякулата при носителите им. Доказана е сигнификантна разлика между контролната и експерименталната група в разпределението на генотиповете за IVS8(n)T варианта в *CFTR* гена. Резултатите на д-р Левкова не доказват роля на -308 GA вариант в *TNF* – алфа гена като рисков фактор за спонтанни аборти, но разкриват връзка на 14 bp инсерционен вариант в *HLA-G* гена със спонтанни аборти. Позитивните резултати от изследването показват, че определени молекулни маркери биха могли да бъдат

използвани в медико-генетичната консултация на пациенти с проблеми на репродукцията.

Проучванията за причините на нарушена сперматогенеза са продължени чрез финансиране по проект №18011 „Проучване на молекулярно-генетични фактори в CFTR гена при мъже с първичен инфертилитет“. Резултатите са отразени в три публикации (Г7.12, Г7.11, Г7.4) Разкрит е потенциален маркер 5T вариант в CFTR гена. Мета-анализ е потвърдил роля на вариант IVS8 - 5 T за нарушения в производството на сперматозоиди. Приведени са доказателства, че gr/gr микроделеция в Y хромозомата е полиморфен вариант без клинично значение.

Педиатрична генетика и дисморфология

Д-р Левкова има интересни постижения и най-голям брой публикации в областта на медицинската генетика в педиатрията (Г7.9, Г7.10, Г7.2, Г7.6, Г7.7, Г7.8, Г7.5, Г7.15). Определени са редки генетични болести (синдром на Кабуки, синдром на Bardet-Biedl, синдром на Корнелия де Ланге, пациент с двойна анеуплоидия - тризомия 21 и три X хромозоми, синдром на дупликация на 16p11.2), описани са техните фенотипи и подходи за диагностика.

Получените резултати имат, както научен, така и научно-приложен характер. Направено е обосновано предложение за селективен скрининг на синдром на чупливата X хромозома (FXS) сред високорискови деца с интелектуална недостатъчност/забавяне в развитието/аутистично поведение. На базата на обобщен анализ на 10 годишни резултати от хромозомни изследвания на деца с фенотип, съмнителен за хромозомна патология, е доказана висока честота на патологични кариотипи (15%).

Специално внимание заслужават резултатите от направения мета-анализ на общо 34 проучвания на стомашно-чревния микробиом при деца със синдром от аутистичния спектър (Human Fertility. 2021 Mar 6:1-0., IF 2.161, Q3). Получени са достоверни данни за връзка на бактериални родове Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Coprococcus, Faecalibacterium, Lachnospira, Prevotella, Ruminococcus, Streptococcus и Blautia с етиологията на аутизма. Предложено е да продължат бъдещи изследванията, за да се установи как се отразяват нивата на техните вариации върху клиничните аспекти на аутизма.

Неврогенетика

Описан е пациент с рядко генетично заболяване - вроден миастеничен синдром (ВМС), с подробно характеризирана клиника на заболяването, която се разгръща постепенно във времето и с постигнат добър дългосрочен терапевтичен контрол на симптомите. Подчертана е необходимостта от персонализиран подход при работата с пациенти с редки заболявания (Journal of the American Association of Nurse Practitioners, pp.10-1097, IF 1.495, Q2).

Резултатите от проведен мета-анализ на 104 проучвания за изясняване ролята на наследствената предразположеност към тромбофилия в етиологията на исхемичните инсулти при млади хора имат висока научно-практическа стойност (Genes, 2022, 13, 2081., IF 4.141, Q2). Резултати доказват, че изследваните генетични маркери са рискови фактори за исхемичен инсулт (FVL OR = 1,74; PT OR = 1,95; PC OR = 10,20; PS OR = 1,74; AT OR = 3,47; $p < 0,05$). Те се предлагат с превантивна цел като биомаркери за изследване при млади хора с повишен риск от исхемичен инсулт.

Медико-генетично консултиране

Проблемът за диагностичната и предиктивна стойност на VUS-овете е много важен и многобройни изследователски колективи работят за клиничното им характеризирание. Новите NGS технологии разкриват често варианти, за които има противоречиви данни за тяхното клинично значение.

Д-р Левкова анализира ролята на варианти с неясно значение (VUS) при три редки болести: Charcot-Marie-Tooth тип 1C, фамилна средиземноморска треска и болестта на Уилсън. В първия случай е открит VUS в гена *LITAF*, при втория случай е определен VUS в гена *MEFV*, а в третия пациент са открити два варианта в хетерозиготно състояние в гена *ATP7B*. Становището на Д-р Левкова е, че VUS-овете биха могли да имат етиологичната роля, ако те са локализирани в ген, свързан с клиника на болестта и има силна корелация генотип/фенотип (Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2022 Jun 22; 10-1097, IF 1.370, Q2).

Пациенти с редки болести често не достигат до генетична диагноза, което е основен проблем на медико-генетичния консултант. Биобанкирането на проби от недиагностицирани починали пациенти са редки генетични болести, може да реши проблеми на медико-генетичното консултиране на техни родственици.

Научни и научно-приложни приноси

- ✓ Доказана е молекулярно-генетична причина за нарушена сперматогенеза, свързана с вариант IVS8 - 5 T в *CFTR* гена;
- ✓ Микроделеция gr/gr в Y хромозомата е определена като полиморфен маркер без клинично значение;
- ✓ Потвърдена е ролята на микроделеции в регионите AZFa, AZFb и AZFc на Y хромозомата като причина за намалена концентрация на сперматозоиди;
- ✓ Определени са хромозомни нарушения и варианти на хромозомни полиморфизми при пациенти с репродуктивни нарушения;
- ✓ Установено е, че 14 bp инсерция в HLA-G гена асоциира с риск за настъпване на спонтанен аборт. Полиморфизъм – 308 GA в *TNF* – алфа гена не повишава риска за прекъсване на бременността;
- ✓ Потвърдено е, че чуплива X хромозома се диагностицира с висока честота (15%) сред деца с интелектуална недостатъчност/забавяне в развитието/ и аутистично поведение;
- ✓ Доказани са фенотипни вариации на редки генетични синдроми в български пациенти, които илюстрират необходимостта от изработване на международен консенсус за даденото заболяване;
- ✓ Описана е клинична хетерогенност на рядък клиничен случай на вроден миастеничен синдром, която е в помощ на диференциалната диагноза с други заболявания;
- ✓ Предложени са биомаркери за изследване при млади хора с повишен риск от исхемичен инсулт с превантивна цел;
- ✓ Допуска се, че варианти с неясно значение (VUS) биха могли да имат етиологична роля, ако са локализирани в гени, свързани с клиника на болестта.

Педагогическа дейност

Д-р Левкова има преподавателски стаж 6 години и 08 мес. 12 дни, изчислен към 25.10.2023 г. (04 г.09 мес.11 дни на длъжност асистент в Катедра по „Медицинска генетика“, МУ Варна и 01 г.11 мес.01 ден като главен асистент в същата катедра). Провеждала е упражнения на студенти по медицинска генетика в различни специалности: медицина (БЕО и АЕО), фармация, акушерки, медицински сестри, медицински лаборанти.

Нейната учебна натовареност е съответно по години: 275 часа (2017-2018 г.), 242 часа (2018-2019 г.), 216 часа (2019-2020 г.) и 276 часа (2020-2021 г.). Следващите две години е била в отпуск по майчинство.

Заключение

Д-р Мария Костадинова Левкова е ярка творческа личност. Тя има забележителни научни и научно-приложни постижения, отразени в престижни международни списания, с импакт фактор и добра цитируемост на резултатите. Д-р Левкова прилага иновативни технологии в изследователската си дейност. Тя внедрява в клиничната генетика подходи за фенотипизиране, молекулна диагностика, генетични методи за анализ на наследствени заболявания и предразположения.

Респектиращо е нейното участие в голям брой проекти.

В професионално отношение тя е изграден университетски преподавател по медицинска генетика на студенти от различни специалности, с широка ерудиция и съвременни знания, получени в международни курсове.

Д-р Левкова отговаря на всички критерии за заемане на академична длъжност „Доцент“. Тя има защитена докторска дисертация, сериозни публикации в международни списания с импакт фактор, постигнала е значителни резултати с научен и научно-приложен характер, има оригинални приноси в различни областта на медицинската генетика и др.

На базата на тези данни, препоръчвам убедено на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Мария Костадинова Левкова академична длъжност “Доцент” по специалността „Медицинска генетика“, професионално направление 4.3. Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, на щатна длъжност за Лаборатория по медицинска генетика към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна.

12.02.2024, София

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

.....
Академик, проф. д-р Драга Тончева, д.м., д.б.н.