

СТАНОВИЩЕ

от Проф. д-р **Иванка Исталианова Димова**, дм, Катедра по Медицинска генетика, Медицински Университет - София, избрана за член на Научното жури, определено със Заповед № 2259/ 30.05.2024 г. на Ректора на Тракийски Университет – Стара Загора за заемане на академичната длъжност „Доцент“ – 1 място, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, за нуждите на Катедра „Молекулярна биология, Имунология и Медицинска генетика“, Медицински Факултет на Тракийски Университет – Стара Загора. Конкурсът е обявен в Държавен вестник бр.16/23.02.2024 г.

За участие в конкурса са подадени документи от един кандидат – **Д-р Елица Чавдарова Бечева-Крайчир**, дм.

Становището е изготвено според изискуемите критерии на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане, както и Правилника за развите на академичния състав в ТрУ за заемане на академичната длъжност „Доцент“. Научно-изследователската и преподавателската дейност на кандидата са оценени въз основа на показателите по Приложение към чл. 1а, ал. 1 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съгласно Приложение 8.3. към Правилника за развитието на академичния състав в ТрУ.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Д-р Елица Чавдарова Бечева-Крайчир завършва висшето си образование с образователно-квалификационна степен Магистър по хуманна медицина през 2005 г. в Медицински Университет София, със среден успех Отличен 5.86. От 2006 г. е назначена на длъжност „асистент“ в Катедра Медицинска генетика на Медицински университет София. През 2009 г. придобива специалност по Медицинска генетика, в същата година ѝ е присъдена образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Генетика“, шифър 01.06.06., към Катедра по медицинска генетика при Медицински факултет, Медицински университет София, след успешно защитена дисертация на тема „Асоциативни проучвания на единични нуклеотидни полиморфизми при български пациенти с шизофрения и здрави контроли чрез цялостно геномно сканиране“. През 2013 г. придобива апробация за лекар в Германия, където работи последователно като лекар-ординатор по Вътрешни болест (Отделение по вътрешни болести с интензивен сектор, Клиника Елбе- Елстер ООД, Финстервалде, 2014 г.), лекар по Хуманна генетика (Институт по клинична генетика, Медицински факултет Карл-Густав Карус, Технически

университет Дрезден, 2014-2016), асистент-педиатър и лекар по хуманна генетика (Институт по клинична генетика към Детски център Дрезден-Фридрихшат, 2016-2017). От 2020 г. работи като Лекар специалист по медицинска генетика. Ръководител на лаборатория по медицинска генетика, МБАЛ "Сърце и мозък" Плевен и е Научен консултант по генетика към Центъра по компетентност към Медицински университет, Плевен. Владее отлично английски, немски и словашки език, писмено и говоримо.

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА НАУЧНАТА АКТИВНОСТ

Д-р Елица Бечева е приложила 1 научна монография и 20 публикации, 3 от които са асоциирани със защитата на докторската степен. На английски език са 12 от представените публикации, 8 са на български, разпределени както следва:

- **11 публикации в списания с импакт фактор** - в 3 от тях (27%) е водещ автор
- **9 публикации в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни тонове** – в 7 от тях (78%) е водещ автор

Научната продукция на Д-р Бечева е представена на 15 научни форума с 9 устни и 6 постерни презентации – 7 чуждестранни и 8 национални. Тя е водещ автор в 12 презентации – 80%.

Д-р Бечева участва в 2 научни проекта – един международен към Института RIKEN, SNP Research Center, Токио, Япония (2007 – 2008 г.) и един национален проект към Фонд „Научни изследвания“ на МОН.

ОЦЕНКА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА КАНДИДАТА

За участие в конкурса са представени 17 резюмета на научни трудове, както и апотация на монография: **Генетично консултиране и роля на лекаря генетик при някои онкологични заболявания**. Д-р Елица Бечева-Крайчир. ISBN 978-619-90826-4-5.

Основните направления, по които д-р Бечева интензивно работи са както следва:

- **Онкогенетика и генетично консултиране при наследствени ракови заболявания:** Това е основна тема на монографията, която изследва генетичното консултиране в широк смисъл и конкретно в областта на онкогенетиката. Тя е илюстрирана с оригинални клинични примери от практиката, включително заключения по отделни случаи. Очертава целите, таргетните групи и индикациите за генетични консултации и анализи в онкологията. Дават се практически насоки относно информацията, която трябва да се съобщи на пациентите и подхода, който трябва да се възприеме по време на

консултациите. Разясняват се основните принципи на генетиката и естеството на онкологичните заболявания, като се предлага полезна информация както за здравните специалисти, така и за пациентите. Обсъждат се основните аспекти и особеностите на генетичното консултиране за фамилна предразположеност към ракови заболявания като рак на гърдата, яйчниците, дебелото черво, медуларна щитовидна жлеза, тумори на централната нервна система и стомашно-чревни стромални тумори, с конкретни клинични случаи от практиката на автора. Тези случаи ефективно показват конкретни аспекти и предизвикателства на генетичните анализи при онкологичните заболявания. Монографията предоставя ценна и организирана информация за важни генетични маркери и съображения, които клиницистите трябва да знаят, когато вземат клинични решения, базирани на генетични изследвания.

-Нови технологии в диагностиката на онкологичните заболявания – публикации 3-4, 6, 9, 11-12, 14

Чрез мулти-генно NGS-базирано секвениране (с панел за 94 асоциирани с различни форми на фамилен рак гени) са изследвани 1345 индексни пациенти от семейства с фамилна предразположеност към рак на гърдата и/или яйчника (BC/OC): 587 от Германия, 405 от Литва и 353 от Чехия – публикация №4. Последващият анализ е фокусиран върху гена *ERCC2* и е идентифицирал 25 патогенни/вероятно патогенни варианта в него - нови или с много ниска алелна честота. С цел установяване на връзка между наличието на мутации в гена *ERCC2* и генетичната предразположеност към рак на гърдата и/или яйчника, е проведен сегрегационен анализ сред семействата на засегнатите индивиди, като не е установена ко-сегрегация на която и да е от намерените мутации в гена *ERCC2* в семействата с BC/OC или значително свръхпредставяне на някоя от мутациите в извадката с BC/OC.

Последователно е проведено секвениране и микрочипов анализ при 330 семейства, засегнати от фамилна форма на рак на гърдата и яйчниците – публикация №6. В 12 семейства (3,6 %) са открити варианти в броя копия (CNV) с непосредствено клинично значение. Освен 3 вече известни CNV в гените *CHEK2*, *RAD51C* и *BRCA1*, са идентифицирани и 3 нови патогенни CNV: делеция на екзони 4-13 в *BRCA1*, делеция на екзони 12-18 в *BRCA1* и делеция на екзони 57-63 в *ATM*, а в допълнение и една интрагенна дупликация в *BRCA2* (екзони 3-11) и един интронен вариант на *BRCA1* с неизвестна клинична значимост.

Представени са и данни от секвенирането на проби от геномна ДНК от 620 пациенти с рак на гърдата и/или яйчника в два големи центъра по секвениране в Германия – публикация №3. Патогенни герминативни генетични варианти са установени при 12,10 % (75/620) от всички пациенти: 4,84 % (30/620) в *BRCA1*; 4,35 % в *BRCA2* (27/620); 0,97 % в *CHEK2* (6/620); 0,65 % в *ATM* (4/620); 0,48 % в *CDH1* (3/620); 0,32 % в *PALB2* (2/620); 0,32 % в *NBN* (2/620); 0,16 % в *TP53* (1/620). Проучването заключава, че добавянето в анализа на 8 гена, асоциирани с повишен риск за рак на гърдата и яйчника, към стандартното изследване само на гените *BRCA1* и *BRCA2*, повишава броя на установяване на причината за заболяването чрез идентифициране на мутации, с една трета.

-Генетични и геномни изследвания при невро-психиатрични заболявания – публикации 1-2, 5 и 7.

Извършено е цялостно геномно асоциативно проучване, като са изследвани 554 496 единични нуклеотидни полиморфизма (SNP) в геномна ДНК от 188 случаи (диагностицирани с шизофрения пациенти) и 376 незасегнати (контролни) български индивиди – публикация №1. Установена е статистически значима връзка между шизофрения и интронен SNP rs7527939 в гена *HNAT*.

Изследвана е връзката между полиморфизмите *MTHFR* C677T и *MTHFR* A1298C и възрастта на първа изява на шизофрения в дванадесет извадки, съставени от 3213 неродствени пациенти с шизофрения – публикация №2. Мета-анализът на комбинираните резултати не е доказал статистически значима асоциация между носителите на полиморфизмите самостоятелно или в комбинация и възрастта на първа изява на шизофрения.

Намерена е перичентрична инверсия на хромозома 2 inv(2)(p15q31) с две интерстициални амплификации в точките на счупване при пациент с хипокампусна увреда – публикация №5.

Изследвана е ролята на мутациите в *DLG3* гена като причина за несиндромна X-свързана интелектуална недостатъчност, с описан случай на фамилия, при която майката и лелята на засегнат мъж-пробанд имат различна клинична изява поради различната X-хромозомна инактивация – публикация №7.

-Генетични изследвания при редки заболявания и чести социално-значими състояния (тромбофилия): публикации 8, 10, 13 и 15.

-Икономически аспекти на фармакогеномиката и генните терапии: публикации 16 и 17.

Според академичната справка, изготвена от Библиотека, ТрУ-Стара Загора, научните трудове на Д-р Елица Бечева, без тези за докторската степен, имат 143 цитирания. Общият импакт фактор на публикациите, представени от кандидата, е 20.067.

Наукометрични показатели и изисквания

Група показатели	Минимални изисквания на МФ, ТрУ за „Доцент“	Д-р Бечева - точки	Д-р Бечева - изпълнение в %
А	50	50	100%
Б	-	-	-
В	100	100	100%
Г	200	207.37	103.5%
Д	50	2335	4670%
Е	40	40	100%
Общо	440	2732.37	621%

Д-р Елица Бечева има изпълнение по изискуемите показатели от 100 до 4670%, средно 621%, т.е. значително надхвърля минималния брой изискуеми точки по Правилника на ТрУ-Стара Загора.

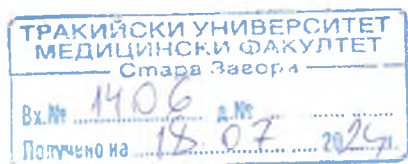
Заключение

Професионалното развитие на д-р Елица Бечева-Крайчир е ориентирано към използване и утвърждаване на най-съвременни високо-специализирани дейности в областта на Медицинската генетика в България. Има принос в проучването и създаването на оптимален подход в диагностиката на онкологичните заболявания и генетичното консултиране. Наукометричните й показатели покриват напълно минималния изискуем брой точки за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в ТрУ, Стара Загора. Имайки предвид всичко това, си позволявам убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Елица Бечева-Крайчир званието „Доцент“ в направление „Медицина“, за нуждите на Тракийски Университет – Стара Загора.

Рецензент: /Проф.д-р Иванка Димова, дм/



15.07.2024 г.



OPINION

by **Prof. Ivanka Istalianova Dimova, MD, PhD**, Department of Medical Genetics, Medical University - Sofia, elected as a member of the Scientific Jury, determined by Order No. 2259/30.05.2024 of the Rector of Trakia University - Stara Zagora for appointment of the academic position " **Associate Professor** " - 1 place, in the field of higher education 7. Healthcare and sport, Professional direction 7.1. Medicine, for the needs of the Department of "Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics", Faculty of Medicine of Trakia University - Stara Zagora. The competition was announced in the State Gazette No. 16/23.02.2024.

For participation in the competition, documents were submitted by one candidate - **Dr. Elitsa Chavdarova Becheva-Krajchir, MD, PhD**.

The opinion was drawn up according to the required criteria of the Law for the development of the academic staff in Republic Bulgaria and the Rules for its implementation, as well as the Rules for the development of the academic staff at the Trakia University for the occupation of the academic position "Associate Professor". The scientific research and teaching activities of the candidate are evaluated based on the indicators according to the Appendix to Art. 1a, para. 1 of the Regulations for the implementation of the Law and according to Appendix 8.3. to the Regulations for the development of the academic staff at the Trakia University.

BIOGRAPHICAL DATA AND CAREER DEVELOPMENT

Dr. Elitsa Chavdarova Becheva-Krajchir completed her higher education with a Master of Human Medicine degree in 2005 at Medical University Sofia, with an average grade of Excellent 5.86. Since 2006, she has been appointed to the position of "assistant" in the Department of Medical Genetics of the Medical University of Sofia. In 2009, she acquired a specialty in Medical Genetics, in the same year she was awarded the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Genetics", code 01.06.06., at the Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Medical University Sofia, after successfully defended dissertation on the topic "Association studies of single nucleotide polymorphisms in Bulgarian patients with schizophrenia and healthy controls by whole genome scanning". In 2013, she acquired a physician's license in Germany, where he worked successively as a resident physician in Internal Medicine (Department of Internal Medicine with an intensive sector, Elbe-Elster Clinic OOD, Finsterwalde, 2014), a physician in Human Genetics (Institute of clinical genetics, Medical Faculty Carl-Gustaf Carus, Technical University Dresden, 2014-2016), assistant-pediatrician and physician of human genetics (Institute of Clinical Genetics at the Children's Center Dresden-Friedrichstadt, 2016-2017). Since 2020, she has been working as a specialist in medical genetics, Head of the Laboratory of Medical Genetics, Medical Center "Heart and Brain" Pleven and she is a Scientific Consultant in Genetics at the Center of Competence at the Medical University, Pleven. Fluent in English, German and Slovak, written and spoken.

GENERAL PRESENTATION OF SCIENTIFIC ACTIVITY

Dr. Elitsa Becheva has attached 1 scientific monograph and 20 publications, 3 of which are associated with the defense of the doctoral degree. 12 of the presented publications are in English, 8 are in Bulgarian, distributed as follows:

- 11 publications in journals with an impact factor - in 3 of them (27%) she is the lead author
- 9 publications in non-refereed peer-reviewed journals or published in edited collective volumes - in 7 of them (78%) the lead author

Dr. Becheva's scientific output has been presented at 15 scientific forums with 9 oral and 6 poster presentations - 7 foreign and 8 national. She is the lead author in 12 presentations – 80%.

Dr. Becheva participated in 2 scientific projects - one international at the RIKEN Institute, SNP Research Center, Tokyo, Japan (2007 - 2008) and one national project at the "Scientific Research" Fund of the MES.

EVALUATION OF THE CANDIDATE'S SCIENTIFIC PAPERS

For participation in the competition, 17 summaries of scientific works are submitted, as well as an annotation of a monograph: **Genetic counseling and the role of the genetic doctor in certain oncological diseases**. Dr. Elitsa Becheva-Krajchir. ISBN 978-619-90826-4-5.

The main directions in which Dr. Becheva intensively works are as follows:

- **Oncogenetics and genetic counseling in hereditary cancers:** This is the main topic of the monograph, which explores genetic counseling in a broad sense and specifically in the field of oncogenetics. It is illustrated with original clinical examples from practice, including conclusions on individual cases. Outlines the goals, target groups, and indications for genetic counseling and testing in oncology. Practical guidance is given on the information to be communicated to patients and the approach to be taken during consultations. Basic principles of genetics and the nature of cancer are explained, offering useful information for both health professionals and patients. The main aspects and specifics of genetic counseling for familial predisposition to cancers such as breast, ovarian, colon, medullary thyroid, tumors of the central nervous system and gastrointestinal stromal tumors are discussed, with specific clinical cases from the author's practice. These cases effectively demonstrate specific aspects and challenges of genetic analyzes in oncology. The monograph provides valuable and organized information on important genetic markers and considerations that clinicians should be aware of, when making clinical decisions based on genetic testing.

- **New technologies in the diagnosis of oncological diseases** - publications 3-4, 6, 9, 11-12, 14

By multi-gene NGS-based sequencing (with a panel of 94 genes associated with different forms of familial cancer), 1345 index patients from families with a familial predisposition to breast and/or ovarian cancer (BC/OC) were studied: 587 from Germany, 405 from Lithuania and 353 from the Czech Republic - publication #4. Subsequent analysis focused on the *ERCC2* gene identified 25 pathogenic/probably pathogenic variants in the gene, either novel or of very low allelic frequency. In order to establish a relationship between the presence of mutations in the *ERCC2* gene and genetic predisposition to breast and/or ovarian cancer, a segregation analysis was performed among the families of affected individuals, and no co-segregation was found of

any of the mutations in *ERCC2* gene in BC/OC families or significant overrepresentation of any of the mutations in the BC/OC sample.

Consecutive sequencing and microarray analysis of 330 families affected by familial breast and ovarian cancer - publication #6. In 12 families (3.6%), copy number variants (CNVs) with immediate clinical significance were found. In addition to 3 already known CNVs in *CHEK2*, *RAD51C* and *BRCA1* genes, 3 new pathogenic CNVs were also identified: deletion of exons 4-13 in *BRCA1*, deletion of exons 12-18 in *BRCA1* and deletion of exons 57-63 in *ATM*, and in addition and one intragenic duplication in *BRCA2* (exons 3-11) and one *BRCA1* intronic variant of unknown clinical significance.

Data from the sequencing of genomic DNA samples from 620 breast and/or ovarian cancer patients at two large sequencing centers in Germany are also presented - publication #3. Pathogenic germline genetic variants were found in 12.10% (75/620) of all patients: 4.84% (30/620) in *BRCA1*; 4.35% in *BRCA2* (27/620); 0.97% in *CHEK2* (6/620); 0.65% at *ATM* (4/620); 0.48% in *CDH1* (3/620); 0.32% in *PALB2* (2/620); 0.32% in *NBN* (2/620); 0.16 % in *TP53* (1/620). The study concluded that adding in the analysis of 8 genes associated with an increased risk for breast and ovarian cancer, to the standard examination of only the *BRCA1* and *BRCA2* genes, increased the number of establishing the cause of the disease by identifying mutations, by a third.

-Genetic and Genomic Research in Neuro-Psychiatric Diseases - Publications 1-2, 5 and 7.

A whole genome association study was performed, examining 554,496 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genomic DNA from 188 cases (patients diagnosed with schizophrenia) and 376 unaffected (control) Bulgarian individuals - publication #1. A statistically significant association was found between schizophrenia and the intronic SNP rs7527939 in the *HHAT* gene.

The association between the *MTHFR* C677T and *MTHFR* A1298C polymorphisms and the age of first onset of schizophrenia was investigated in twelve samples composed of 3213 unrelated patients with schizophrenia - publication #2. Meta-analysis of the combined results did not demonstrate a statistically significant association between the carriers of the polymorphisms alone or in combination and the age of first onset of schizophrenia.

A pericentric inversion of chromosome 2 inv(2)(p15q31) with two interstitial breakpoint amplifications found in a patient with hippocampal damage - Publication #5.

The role of mutations in the *DLG3* gene as a cause of non-syndromic X-linked intellectual disability was investigated, with a case report of a family in which the mother and aunt of an affected male proband had a different clinical presentation due to different X-chromosome inactivation - Publication #7.

-Genetic studies in rare diseases and common socially significant conditions (thrombophilia): publications 8, 10, 13 and 15.

-Economic aspects of pharmacogenomics and gene therapies: publications 16 and 17.

According to the academic reference prepared by the Library, TrU-Stara Zagora, the scientific works of Dr. Elitsa Becheva, excluding those for the doctoral degree, have 143 citations. The total impact factor of the publications submitted by the candidate is 20.067.

Scientific indicators and requirements

Group indicators	Minimal requirements of, TrU „Assoc. Prof.“	Dr Becheva - points	Dr Becheva - accomplishment %
A	50	50	100%
Б	-	-	-
B	100	100	100%
Г	200	207.37	103.5%
Д	50	2335	4670%
E	40	40	100%
Total	440	2732.37	621%

Dr. Elitsa Becheva has achieved the required indicators from 100 to 4670%, on average 621%, i.e. significantly exceeds the minimum number of required points according to the Rules of the TrU-Stara Zagora.

Conclusion

The professional development of Dr. Elitsa Becheva-Krajchir is oriented towards the use and validation of the most modern highly specialized activities in the field of Medical Genetics in Bulgaria. She has a contribution to the research and creation of an optimal approach in the diagnosis of oncological diseases and genetic counseling. Her academic performance fully covers the minimum required number of points for the academic position "Associate Professor" at TrU, Stara Zagora. Bearing all this in mind, I allow myself to confidently recommend to the esteemed Scientific Jury to award Dr. Elitsa Becheva-Krajchir the title of "Associate Professor" in the field of "Medicine", for the needs of Trakia University - Stara Zagora.

Reviewer:



/Prof. Ivanka Dimova, MD, PhD/

07/15/2024