



РЕЦЕНЗИЯ

ОТНОСНО: Конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ на 0,5 работен щат към катедра „Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика“, МФ, Тракийски университет, гр. Стара Загора.

Конкурсът е обявен в ДВ бр. 16/23.02.2024 г. в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и специалност „Медицинска генетика“.

РЕЦЕНЗЕНТ: проф. д-р Савина Петрова Хаджидекова, дм, ръководител катедра „Медицинска генетика“, МФ, МУ – София, определена за член на Научното жури съгласно Заповед №2259 /30.05.2024г. от проф. д-р Д. Ярков, Ректор на Тракийски университет, гр. Стара Загора и избрана за външен рецензент на I-во заседание на Научното жури от 29.05.2024 г.

В конкурсната процедура са подадени документи и е допуснат до оценяване един кандидат.

КАНДИДАТ: д-р Елица Чавдарова Бечева-Крайчир, дм

I. Общо представяне на процедурата и кандидата

Рецензията е изготвена съгласно Заповед № 2259 /30.05.2024г. на Ректора на Тракийски университет.

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и специфичните критерии за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет.

Представеният комплект материали е в съответствие с Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет:

- ✓Заявление до декана за допускане до конкурс;
- ✓Декларация за достоверност на представените материали и информацията в тях по образец съгласно Приложение 9;
- ✓Информационна карта за заета академична длъжност;
- ✓Копие от обявата в „Държавен вестник“;
- ✓Нотариално заверено копие на диплом за висше образование с приложенията;
- ✓Нотариално заверено копие на диплом за специалност (по точка 15, показател Е);
- ✓Нотариално заверено копие на диплом за ОНС „доктор“;
- ✓Автобиография;
- ✓Резюмета на трудовете, след защита на докторска дисертация;

- ✓Списък на публикациите;
- ✓Списък на цитиранията по статии (в реферирани и в нереперирани трудове);
- ✓Справка за оригиналните научни приноси в научните трудове;
- ✓Списък на хабилитираните съавтори;
- ✓Документ за владее на чужд език;
- ✓Медицинско свидетелство;
- ✓Свидетелство за съдимост;
- ✓Удостоверения за преподавателски стаж по специалността;
- ✓Попълнено приложение номер 8: Справка за изпълнение на минималните национални изисквания;
- ✓Справка от ЦУБ на ТрУ за импакт фактор и импакт ранг;
- ✓Справка от ЦУБ на ТрУ за цитирания включени в базите данни Web of Science и/или Scopus.

Научните материали, представени в конкурсната процедура не повтарят представените трудове за придобиване на ОНС „доктор“.

Кратки данни от професионално-творческата биография на кандидата

Д-р Елица Бечева-Крайчир е родена 1979 г. През 1998 г. завършва НПМГ, гр. София със специалност „биология“ и с отличен успех. Ноември 2005 г. се дипломира като „Магистър-лекар“ в Медицински Университет-София. От 2006-2010г. е асистент в Катедра по медицинска генетика с преподаване на студенти на български и на английски език при същия университет; През 2009 г. придобива специалност „Медицинска генетика“. През 2010г. д-р Бечева-Крайчир защитава образователно-научна степен „Доктор“ по научна специалност „Генетика“ с тема на дисертацията „Асоциативни проучвания на единични нуклеотидни полиморфизми при български пациенти с шизофрения и здрави контроли чрез цялостно геномно сканиране“.

В годините на формирането ѝ на учен, изследовател, преподавател, консултант и клиницист е преминала редица специализации и обучителни курсове във водещи национални и световни научни бази: 2006-2009 специализира „Медицинска генетика“ към Катедра по медицинска генетика, МФ, МУ София; 2007-2008 е научен изследовател в Laboratory for International Alliance в Center for Genomic Medicine при институт RIKEN, Япония и в SNP Research Center, Laboratory for Cardiovascular Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Япония. От 2013г. до 2017г. специализира човешка генетика в Институт по клинична генетика, Медицински факултет Карл-Густав Карус, Технически университет Дрезден, Германия и в Институт по клинична генетика към Детски център Дрезден-Фридрихшат, Германия. През периода 2017-2018 е лекар, специализант по хуманна генетика към Mitteldeutscher Praxisverbund Humangenetik, Институт по клинична генетика към Детски център Дрезден-Фридрихшат, Германия;

От 2020 г. до момента е лекар, специалист по медицинска генетика и ръководител на лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ "Сърце и мозък" Плевен.

Владее следните езици: немски (ниво C1 устно и писмено, Goethe-Сертификат B2), английски (ниво B2-C1 устно и писмено) и словашки (B2 устно).

Сред професионалните ѝ умения и отговорности влиза широк набор от дейности: медико-генетичното консултиране в диапазона на онкогенетиката, педиатрията, моногенните заболявания; диагностична дейност – молекулярна генетика, молекулярна патология; интерпретация на геномни данни от NGS-базирано секвениране; преподаване и обучение на студенти и специализанти.

II. Научно-изследователска дейност и свързани с нея приноси

Общият брой научни трудове за целия творчески период на д-р Елица Бечева-Крайчир обхваща 24 научни труда, от които 20 научни публикации (три са използвани за придобиване на ОНС „доктор“), една монография, представена за участие в конкурса и участие при написването на три учебника и учебни помагала.

Научни публикации и импакт фактор

За участие в конкурса кандидатът представя общо 21 научни труда: 6 оригинални статии в научна периодика с импакт фактор, индексирани в Web of Science с общ импакт фактор 16,011; 2 публикации в списания с общ импакт ранг /SCOPUS/ от 7.889; 9 публикации без импакт фактор в научни издания с научна рецензия без импакт фактор, от които два научни обзора в издания с научна рецензия без импакт фактор и една статия под печат; 1 монография.

Цитирания

Забелязани са 281 цитирания в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни и 190 цитирания в нереперирани списания с научно рецензиране.

Научни приноси

В представените за рецензиране трудове на кандидата са постигнати научно-приложни резултати и са изследвани проблеми с приноси в следните области: онкогенетика, психиатрична геномика, интелектуален дефицит и синдроми на вродени аномалии, вродени предразположения, икономически аспекти на фармакогеномиката, медико-генетично консултиране. Научните приноси от трудовете тематично могат да се систематизират в няколко основни направления:

- *Направление I. Онкогенетика*
- *Направление II. Психиатрична геномика*
- *Направление III. Интелектуален дефицит и синдроми на вродени аномалии*
- *Направление V. Икономически аспекти на фармакогеномиката*
- *Направление VI. Медико-генетично консултиране*

Направление I. Онкогенетика

Най-широко застъпени са публикациите в сферата на онкогенетиката, основно наследствен рак на млечната жлеза и яйчника.

- В статията „НВОС multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers“ е направено сравнение на мултигенно панелно тестване в два големи центъра за секвениране. Представени са и данни от секвенирането на проби от геномна ДНК от 620 пациенти с рак на гърдата и/или яйчника, чиито проби са анализирани в двете институции.
- Проведено е проучване чрез мултигенно NGS-базирано секвениране (с панел за 94 гени асоциирани с различни форми на фамилен рак) относно мутационния фон на гена *ERCC2* сред 1345 пациенти с наследствена предразположеност към ВС/ОС от Германия, Литва и от Чехия като резултатите са съобщени в публикацията „Identification and Functional Testing of *ERCC2* Mutations in a Multi-national Cohort of Patients with Familial Breast- and Ovarian Cancer“. Анализът е позволил

идентифицирането на 25 патогенни/вероятно патогенни варианта в гена *ERCC2*: 3 фреймшифт, 2 сплайсинг и 20 миссенс. Предложен е алгоритъм за идентифицирането и правилна интерпретация на клиничното значение на увреждащи генетични варианти в иначе бенигни гени, по отношение предразположеността към рак на гърдата.

- Резултатите от секвенирането и микрочиповия анализ при 330 семейства, засегнати от фамилна форма на рак на гърдата и яйчниците са описани в статията „Ready to clone: CNV detection and breakpoint fine-mapping in breast and ovarian cancer susceptibility genes by high-resolution array CGH“. В 12 семейства (3,6 %) бяха 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. Препоръчва се анализ за промяна на броя копия като задължителна стъпка при диагностиката в семействата с HBOC, поне в случаите, в които на първи етап не са открити предразполагащи мутации чрез секвениране.
- В статията „Патогенни герминативни мутации в гена *PALB2* и тяхното клинично значение при рак на гърдата в млада възраст: клиничен случай“ е представен клиничен случай на пациентка на 34 години с тройно негативен инвазивен дуктален карцином на дясна гърда. Анализ на гените *BRCA1* и *BRCA2* установява див тип алели и за двата гена. При прилагането на разширен диагностичен NGS базиран анализ е идентифицирана патогенна герминативна мутация в гена *PALB2* в хетерозиготно състояние, което показва важността на прилагането на разширените мултигенни панели.

Направление II. Психиатрична геномика

При изследванията на психиатричните болести с генетична предиспозиция фокусът е върху пациенти с шизофрения. Шизофренията е с висока популационна честота от 1% и е сред най-честите психиатрични разстройства, съпътстваща се с увреда на когнитивната функция и нарушена представа за реалността. Причините за шизофренията все още не са напълно изяснени, макар да се знае, че тя има мултифакторна генеза, резултат от сложно взаимодействие между генетична предиспозиция и фактори на средата. Независимо от наличието на генетични фактори в патогенезата на заболяването, тяхното значение не е напълно изяснено.

- В първата публикация от това направление „Whole-genome-wide association study in the Bulgarian population reveals *HNAT* as schizophrenia susceptibility gene“ са представени резултатите от провеждането на GWAS е установена значима асоциация между шизофренията и SNP rs7527939 в *HNAT* гена. Допълнително са генотипирани SNPs в участък от 58 килобази, заобикалящ установения SNP. Установените SNP rs7527939 в *HNAT* локуса са силен индикатор за предразположение за шизофрения в българската популация.
- В статията „Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T and A1298C polymorphisms and age of onset in schizophrenia: a combined analysis of independent samples.“ е проучена връзката на полиморфизмите в *MTHFR* C677T и A1298C polymorphisms и началната възраст при поява на шизофренията. Метаанализът на комбинираните резултати не е показал статистически значима асоциация между носителите на *MTHFR* C677T самостоятелно, на *MTHFR* A1298C самостоятелно

или в комбинация на носителство на 677Т и 1298С и възрастта на първа изява на шизофрения.

Направление III. Разстройство на развитието, интелектуален дефицит и синдроми на вродени аномалии

- Клиничен случай на 22-годишен мъж с дефицит в субективните аспекти на паметовата функция и в ориентацията е представен в статията „Chromosome aberration associated with hippocampal impairment“. От проведените генетични анализи са доказани перичентрична инверсия на хромозома 2 inv(2)(p15q31) с две интерстициални амплификации в точките на счупване: дупликация с размер от около 260, съдържаща гените *LGALS1* и *AFTPH* и трипликация с размер около 1,5 мегабази съдържаща 10 гена (*RBM45*, *OSBPL6*, *PRKRA*, *DFNB59*, *FKBP7*, *PLEKHA3*, *TTN*, *CCDC141*, *SESTD1* и *ZNF385B*). Последвал ЯМР на мозъка разкрива билатерална склероза на хипокампа, като за десния хипокамп е известно участие в запаметяването на определена локализация, а за левия - критично значение във формирането на автобиографичната и контекст-зависима епизодична памет. Проучването демонстрира и значението на провеждането на разнообразни генетични анализи като допълнение в диагностиката на психиатрични заболявания.
- В публикацията „Skewed X-inactivation in a family with *DLG3*-associated X-linked intellectual disability“ е описан клиничен случай на 12-годишен пациент от мъжки пол с умерен интелектуален дефицит (ИД) и дисморфични черти, при който е идентифициран патогенен *DLG3*-вариант. Каскадният анализ в семейството позволява идентифициране на *DLG3*-варианта при още четири роднини от женски пол, при които в последствие е проведен и анализ за отклонения от случайния принцип на лайонизация на X-хромозомата. Този случай обогатява данните за мутационния и фенотипния спектър на *DLG3*-асоциираната XLID и демонстрира, че хетерозиготните носители на мутации могат да бъдат клинично също толкова тежко засегнати, колкото и мъжете, като предлага обяснение за този феномен.
- В статията „Novel *PRPS1* gain-of-function mutation in a patient with congenital hyperuricemia and facial anomalies“ е описан клиничен случай на 7-годишно момче с вродена хиперурикемия, уролитиаза, забавяне в развитието, нисък ръст, хипоспадия и лицев дисморфизъм. Неговата майка също страда от хиперурикемия, диагностицирана на 13-годишна възраст. При пробанда и майка му е открита нова *PRPS1* миссенс мутация (с.573G>C, р.[Leu191Phe]). Свърхактивността на фосфорибозилпирофосфат синтетазата (*PRPPS*) (OMIM 300661) е рядка вродена грешка на пуриновия метаболизъм, която се дължи от мутации, водещи до повишена функция (gain-of-function) на X-хромозомния ген *PRPS1* (Xq22.3). Функционалният анализ на ензимната активност потвърждава свърхактивност на PRPP-синтетазата. Този случай показва, че това рядко метаболитно разстройство може да бъде свързано с разпознаваем лицев фенотип.
- В оригиналната статия „Follow-up of children with Williams-Beuren syndrome in Bulgaria“ е представено генетичното консултиране и клиничното проследяване на 5 деца със синдрома от България, като са обсъдени техните проблеми в условията на здравната ни система.

Направление IV. Икономически аспекти на фармакогеномиката

- В статията „Икономически аспекти на фармакогеномиката и генните терапии“ е предложен икономически модел за оценяване на разходите, ползите и

възвръщаемостта на инвестициите в разработването на генни терапии. Направен е извод, че високите разходи и присъщата несигурност, асоциирани с разработването на генната терапия, малките целеви пациентски групи и дълготрайните терапевтични ефекти могат да доведат до неоптимални нива на търсенето и предлагането, които да дестабилизируют финансовата сигурност на здравните системи или рентабилността на фармацевтичната индустрия.

- Целта на изследването в статията „Икономически модел за целесъобразността на фармакогенетичното тестване“ е разработване и представяне на икономически модел за оценяване на целесъобразността на фармакогенетичното тестване за прогнозиране на терапевтичната ефикасност и безопасност на лекарствените терапии. Моделът разглежда гледните точки на обществото, платците и фармацевтичната индустрия. Използвани са икономически методи за оценка на здравни технологии от типа разход/ефективност.

Направление V. Медико-генетично консултиране

- **МОНОГРАФИЯ:** „Генетично консултиране и роля на лекаря генетик при някои онкологични заболявания“, ISBN 978-619-90826-4-5

Фокусът на монографията е върху наследствените предразположения за появата на рака. Като разяснява генетичната основа на някои видове рак и ролята на наследствените мутации за предразположението на индивидите към злокачествени заболявания, авторът предоставя ценен ресурс както за генетичните консултанти, така и за клиницистите, и за изследователите. От основите на генетиката на рака до практическите аспекти на генетичното консултиране, трудът предлага изчерпателен преглед на материята. Всяка глава е прецизно разработена, като включва ключови концепции, включително принципите на генетичното изследване, интерпретацията на резултатите от тестовете, психосоциалните аспекти на генетичното консултиране и етичните проблеми в медицинската генетика. Една от силните страни на монографията е акцентът върху клиничната значимост на генетичното консултиране при цялостния подход при лечението на онкологични болни пациенти. Чрез илюстративни казуси и примери от реалната практика авторът показва как генетичното консултиране може да допринесе за изработване на стратегии за управление на риска, да даде възможност на пациентите да се ориентират за състоянието си и сами да вземат информирано решение за своето здраве. В трудът е подчертан интердисциплинарният подход, който се основава на най-новите достижения в областта на генетиката и онкологията. Чрез интегриране на гледните точки от различни дисциплини авторът подчертава съвместния характер на генетичното консултиране. Написана по ясен и достъпен начин, монографията е подходяща за широк кръг от читатели, включително генетични консултанти, здравни специалисти, студенти и онколози. Сложните концепции са обяснени с яснота, което прави трудът безценен източник на информация както за начинаещи, така и за опитни лекари.

III. Научна активност

Участие в научни проекти

Участва в разработването на проект „Протеомен скрининг в серум от пациенти с шизофрения при различни етапи и видове терапия”, финансиран от Фонд „Научни изследвания” към МОН, с координатор: Проф. Д-р Вихра Миланова (проект № ID01/123/2009; 10.02.2009 г.). Член е на екипа от научно-изследователски проект „Whole genome association study in Bulgarian population for Schizophrenia Susceptibility Genes”, между Медицински университет София, България и RIKEN, SNP Research Center, Токио, Япония (2007 – 2008 г.).

Участия в научни форуми у нас и в чужбина

Кандидатът има общо 15 участия в научни прояви. От тях – шест постерни презентации на международни научни форуми и презентации като поканен лектор на девет национални прояви и национални прояви с международно участие.

Членства в национални и международни научни дружества

Д-р Е. Бечева-Крайчир е била член на следните дружества и съюзи: Немско дружество по човешка генетика; Саксонски лекарски съюз (Sächsische Landesärztekammer); Бранденбургски лекарски съюз (Landesärztekammer Brandenburg); Българско дружество по човешка генетика (досега); Български лекарски съюз (досега).

IV. Учебно-преподавателска дейност

В периода 2006-2010г. д-р Е. Бечева-Крайчир има опит като асистент в Катедра по медицинска генетика към МУ-София, където е преподавала на български и английски език на студенти по медицина в III курс и студенти по фармация в IV курс. Била е консултант на магистърските тези на двама защитили дипломанти от Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски”. В момента е ръководител на специализацията на трима специализанти към лаборатория по медицинска генетика в УМБАЛ „Сърце и Мозък“ в град Плевен.

Участвала е в написването на глави от три учебника и учебни помагала.

V. Диагностично и лабораторна дейност

Д-р Е. Бечева-Крайчир владее широк диапазон от лабораторни техники – цитогенетични методи, изолиране на ДНК и РНК и пречистване на нуклеинови киселини, молекулно-цитогенетични методи (FISH, array CGH); молекулно генетични методи - класически ТаqMan метод, секвениране (капилярно и новогенерационно). Има и богат опит от работа с медицински бази данни ORBIS, Gepado, Methis, Turbomed, GamaLab, Notion. Свободно борави с голям брой бази данни и приложения за генетичен анализ и интерпретация на данни от геномни изследвания.

VI. Други

Участвала е в курс за допълнителна квалификация към WBS-Дрезден, Германия: приложение на MS Office в медицината и за специалист по медицинска документация вкл. онкодokumentация, 972 учебни единици; придобиване на Сертификат с оценка 98 % (отличен).

Провела е едномесечен стаж в Отделение по вътрешни болести, Университетска болница „Kramare“ Братислава, Словакия, в рамките на международна програма за обмен на студенти медици (IFMSA), при д-р (MUDr) Smutni.

Обобщение на наукометричните характеристики д-р Е. Бечева-Крайчир

В таблицата по-долу са показани доказателствата за изпълнение на минималните национални изисквания от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 137, ал. 2 и от Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ на кандидата:

Таблица. Профил на наукометричните характеристики на д-р Е. Бечева-Крайчир

Група от показатели	Съдържание	Минимален брой точки за доцент	Точки на д-р Е. Бечева-Крайчир
А	Показател 1	50	50
Б	Показател 2	0	0
В	Показател 3	100	100
Г	Сума от показателите от 4 до 10	200	207,37
Д	Сума от показателите от 11 до 13	50	4405
Е	Сума от показателите от 14 до края	40	40
Общо		440	4802,37

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От представената документация и таблицата по-горе е видно, че наукометричните характеристики на научната активност на д-р Е. Бечева-Крайчир надвишават повече от десетократно минималните национални изисквания от Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет за заемане на академичната длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“.

Научните ѝ интереси и активността ѝ в различни области като психични заболявания, онкогенетика, моногенни заболявания при деца и възрастни, диагностика и медико-генетично консултиране, преподаване и обучение на студенти и специализанти са впечатляващи.

Познавам лично д-р Е. Бечева-Крайчир от самото начало на професионалната ѝ кариера и мога да твърдя, че тя е отговорен специалист с огромни познания и изграден авторитет сред научните, медицинските и преподавателските среди и има уважението и признанието не само на специалистите по генетика в България, но и на всички, които са имали шанса да работят с нея.

За мен беше удоволствие да рецензирам трудовете ѝ смятам, че е достоен кандидат за заемане на длъжността „Доцент“.

Всичко това ми дава основание да дам положителна рецензия за присъждане на академичната длъжност „Доцент“ на д-р Е. Бечева-Крайчир в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Медицинска генетика“.

10.07.2024 г.
гр. София

Рецензент:
Проф. д-р Савина Хаджидекова, д.м.



REVIEW

REGARDING: competition for the academic position "Associate Professor" - in the area of higher education of higher education 7. "Health and Sport", in the professional area 7.1. "Medicine" and scientific specialty "Medical Genetics" for the Department of "Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics", Faculty of Medicine, Thracian University, Sofia, Bulgaria. Stara Zagora.

REVIEWER: Prof. Dr. Savina Petrova Hadjidekova, PhD, Head of the Department of Medical Genetics, MF, MU - Sofia; member of the Scientific Jury according to Order No. 2259 /30.05.2024 of the Rector of Thracian University, Stara Zagora and elected as an external reviewer.

CANDIDATE: Elitza Betcheva-Krajcir, MD, PhD

I. General presentation of the procedure and the candidate

The review was prepared according to Order Order No. 2259 /30.05.2024z of the Rector of Thracian University, Stara Zagora.

In the preparation of this review, the requirements of the Law on Research and Development and the Regulations for its implementation, as well as the specific criteria for acquiring scientific degrees and occupying academic positions at the Thracian University were observed.

The submitted set of materials is in accordance with the Regulations for the Implementation of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Acquisition of Scientific Degrees and Occupying of Academic Positions at the Thracian University, Stara Zagora:

- ✓Application to the Dean for admission to the competition;
- ✓Declaration of the authenticity of the submitted materials and the information contained therein in accordance with Annex 9;
- ✓Information card for academic position held;
- ✓Copy of the advertisement in the Official Gazette;
- ✓Notarised copy of the diploma of higher education with the annexes;
- ✓Notarised copy of diploma of specialisation (under point 15, indicator F);
- ✓Notarised copy of PhD diploma;
- ✓Autobiography;
- ✓Abstracts of theses, after the doctoral thesis defense;
- ✓List of publications;
- ✓List of citations by articles (in refereed and non-refereed works);
- ✓Report of original scientific contributions in scientific works;
- ✓List of habilitated co-authors;
- ✓Document of foreign language proficiency;
- ✓Medical certificate;

- ✓Criminal record;
- ✓Certificates of teaching experience in the specialty;
- ✓Completed Annex 8: Statement of fulfilment of minimum national requirements;
- ✓Report from the TRU Central Office on impact factor and impact rank;
- ✓Reference from the TRU Central Office for citations included in the Web of Science and/or Scopus databases;

The scientific materials submitted in the competition procedure do not repeat the works submitted for the degree of PhD.

Brief data from the professional biography of the candidate

Dr. Elitsa Becheva-Kraichir was born in 1979. She graduated in 1998 with a degree in Biology and with excellent grades. In November 2005 she graduated as "Master Doctor" at the Medical University of Sofia. From 2006-2010 she was an assistant professor at the Department of Medical Genetics, teaching students in Bulgarian and English at the same university; In 2009 she acquired the specialty "Medical Genetics". In 2010 Dr. Becheva-Kraichir defended the degree of Doctor of Science in Genetics with the dissertation "Association studies of single nucleotide polymorphisms in Bulgarian patients with schizophrenia and healthy controls by whole genome scanning".

In her formative years as a scientist, researcher, teacher, consultant and clinician, she has undergone a number of specializations and training courses in leading national and international research facilities: 2006-2009 she specialized in medical genetics at the Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Medical University Sofia; 2007-2008 she was a researcher at the Laboratory for International Alliance, Center for Genomic Medicine at RIKEN Institute, Japan and at SNP Research Center, Laboratory for Cardiovascular Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan. From 2013 to 2017, she specialized in human genetics at the Institute of Clinical Genetics, Karl-Gustav Karus Medical School, Technical University of Dresden, Germany and at the Institute of Clinical Genetics, Dresden-Friedrichstadt Children's Center, Germany.

In 2017-2018 she was a physician, specialist in human genetics at Mitteldeutscher Praxisverbund Humangenetik, Institute of Clinical Genetics at Dresden-Friedrichstadt Children's Center, Germany.

From 2020 to present, he has been a physician, specialist in medical genetics and head of medical genetics laboratory, University Hospital "Heart and Brain" Pleven.

Fluent in the following languages.

Her professional skills and responsibilities include a wide range of activities: medico-genetic counselling in the range of oncogenetics, paediatrics, monogenic diseases; diagnostic work - molecular genetics, molecular pathology; interpretation of genomic data from NGS-based sequencing; teaching and training undergraduate and postgraduate students.

II. Research activities and related contributions

The total number of scientific works for the whole creative period of Dr. Elitsa Becheva-Kraichir covers 24 scientific works, of which 20 scientific publications (three were used for the acquisition of the PhD), one monograph submitted for participation in the competition and participation in the writing of three textbooks and teaching aids.

Scientific publications and impact factor

The applicant submitted a total of 21 scientific papers for the competition: 6 original articles in scientific journals with an impact factor indexed in Web of Science with a total impact factor of 16.011; 2 publications in journals with a total impact factor /SCOPUS/ of 7.889; 9 publications without impact factor in scientific journals with scientific peer review without impact factor, including two scientific reviews in journals with scientific peer review without impact factor and one article in print; 1 monograph and authorship of chapters in 3 textbooks and teaching aids.

Citations

There were 281 citations in scientific journals refereed and indexed in world-renowned databases and 190 citations in non-refereed peer-reviewed journals.

Scientific contributions

In the works of the candidate submitted for review, scientific and applied results have been achieved and problems with contributions in the following areas have been studied: psychiatric genomics, oncogenetics, intellectual deficit and syndromes of congenital anomalies, congenital predispositions, economic aspects of pharmacogenomics, medical genetic counseling. The scientific contributions of the works can be thematically systematized in several main areas:

- *Area I. Oncogenetics research*
- *Area II. Psychiatric genomics*
- *Area III. Intellectual deficits and congenital anomalies*
- *Area IV. Economic aspects of pharmacogenomics*
- *Area V. Genetic counselling*

Area I. Oncogenetics research

The most widely covered publications are in the field of oncogenetics, mainly hereditary breast and ovarian cancer.

- The article „HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers“ compares multigene panel testing at two large sequencing centers. Sequencing data from genomic DNA samples from 620 breast and/or ovarian cancer patients whose samples were analyzed at the two institutions are also presented.
- A study using multi-gene NGS-based sequencing (with a panel of 94 genes associated with different forms of familial cancer) on the mutational background of the *ERCC2* gene in 1345 patients with hereditary BC/OC susceptibility from Germany, Lithuania and the Czech Republic was performed and the results are reported in the publication „Identification and Functional Testing of *ERCC2* Mutations in a Multi-national Cohort of Patients with Familial Breast- and Ovarian Cancer“. The analysis allowed the identification of 25 pathogenic/probably pathogenic variants in the *ERCC2* gene: 3 frameshift, 2 splicing and 20 missense. An algorithm has been proposed for the identification and correct interpretation of the clinical significance of damaging genetic variants in otherwise benign genes, with respect to breast cancer susceptibility.
- The results of sequencing and microarray analysis in 330 families affected by familial breast and ovarian cancer are described in the article „Ready to clone: CNV detection and breakpoint fine-mapping in breast and ovarian cancer susceptibility genes by high-resolution array CGH“. Copy number variants (CNVs) of immediate clinical significance were found in 12 families (3.6%). In addition to 3 already known CNVs in the *CHEK2*, *RAD51C* and *BRCA1* genes, 3 new pathogenic CNVs were identified: a deletion of exons 4-13 in *BRCA1*, a deletion of exons 12-18 in *BRCA1* and a deletion of exons 57-63 in *ATM*, and in addition one intragenic duplication in *BRCA2* (exons 3-11) and one intronic variant of *BRCA1* of

unknown clinical significance. Copy number alteration analysis is recommended as a mandatory diagnostic step in HBOC families, at least in cases where no predisposing mutations were detected by sequencing in the first stage.

- In the article "Pathogenic germline mutations in the *PALB2* gene and their clinical significance in breast cancer at a young age: a case report", a case report of a 34-year-old female patient with triple-negative invasive ductal carcinoma of the right breast is presented. Analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes revealed wild-type alleles for both genes. The application of an extended diagnostic NGS-based assay identified a pathogenic germline mutation in the *PALB2* gene in a heterozygous state, indicating the importance of applying extended multigene panels.

Area II. Psychiatric genomics

In research on psychiatric diseases with a genetic predisposition, the focus is on patients with schizophrenia. Schizophrenia has a high population prevalence of 1% and is among the most common psychiatric disorders, coexisting with impaired cognitive function and distorted perception of reality. The causes of schizophrenia are not yet fully understood, although it is known to have a multifactorial genesis resulting from a complex interaction between genetic predisposition and environmental factors. Despite the presence of genetic factors in the pathogenesis of the disease, their origin is not fully established.

- In the first publication of this field "Whole-genome-wide association study in the Bulgarian population reveals *HHAT* as schizophrenia susceptibility gene" the results of GWAS e found a significant association between schizophrenia and SNP rs7527939 in the *HHAT* gene are presented. Additionally, SNPs in a 58 kilobase region flanking the identified SNP were genotyped. The identified SNP rs7527939 at the *HHAT* locus is a strong indicator of schizophrenia susceptibility in the Bulgarian population.
- In the article "Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T and A1298C polymorphisms and age of onset in schizophrenia: a combined analysis of independent samples." the association of polymorphisms in *MTHFR* C677T and A1298C polymorphisms and age of onset of schizophrenia was investigated.

Area III. Intellectual deficits and congenital anomalies.

- A clinical case of a 22-year-old man with deficits in subjective aspects of memory function and orientation is presented in the article "Chromosome aberration associated with hippocampal impairment". Genetic analyses demonstrated a pericentric inversion of chromosome 2 inv(2)(p15q31) with two interstitial amplifications at the breakpoints: a duplication of approximately 260 containing the *LGALS1* and *AFTPH* genes and a triplication of approximately 1.5 megabases containing 10 genes (*RBM45*, *OSBPL6*, *PRKRA*, *DFNB59*, *FKBP7*, *PLEKHA3*, *TTN*, *CCDC141*, *SESTD1* and *ZNF385B*). Subsequent brain MRI revealed bilateral hippocampal sclerosis, with the right hippocampus known to be involved in the memorization of a particular localization and the left hippocampus critical in the formation of autobiographical and context-dependent episodic memory. The study also demonstrates the importance of conducting a variety of genetic analyses as an adjunct in the diagnosis of psychiatric illness.
- The publication, "Skewed X-linked intellectual disability in a family with *DLG3*-associated X-linked intellectual disability." describes a case of a 12-year-old male patient with moderate intellectual disability (ID) and dysmorphic features in whom a pathogenic *DLG3* variant was identified. Cascade analysis in the family allowed the identification of the *DLG3* variant in four additional female relatives, in whom subsequent analysis was also performed for

deviations from random X-chromosome lyonization. This case enriches the data on the mutational and phenotypic spectrum of *DLG3*-associated XLID and demonstrates that heterozygous female mutation carriers can be clinically as severely affected as males, offering an explanation for this phenomenon.

- The article "Novel *PRPS1* gain-of-function mutation in a patient with congenital hyperuricemia and facial anomalies" describes a case of a 7-year-old boy with congenital hyperuricemia, urolithiasis, developmental delay, short stature, hypospadias, and facial dysmorphism. His mother also suffered from hyperuricaemia, diagnosed at the age of 13. A novel *PRPS1* missense mutation (c.573G>C, p.[Leu191Phe]) was detected in the proband and his mother. Phosphoribosylpyrophosphate synthetase (*PRPPS*) overactivity (OMIM 300661) is a rare inborn error of purine metabolism that results from gain-of-function mutations of the X-chromosomal *PRPS1* gene (Xq22.3). Functional analysis of enzyme activity confirmed *PRPP* synthetase overactivity. This case suggests that this rare metabolic disorder may be associated with a recognizable facial phenotype.
- In the original article "Follow-up of children with Williams-Beuren syndrome in Bulgaria", the genetic counselling and clinical follow-up of 5 children with the syndrome from Bulgaria is presented, and their problems in the context of our health care system are discussed.

Area IV. Economic aspects of pharmacogenomics

- In the article "Economic Aspects of Pharmacogenomics and Gene Therapies. An economic model is proposed to estimate the costs, benefits and return on investment in the development of gene therapies. It is concluded that the high costs and inherent uncertainties associated with gene therapy development, small target patient populations, and long-lasting therapeutic effects can lead to suboptimal levels of supply and demand that destabilize the financial security of health systems or the profitability of the pharmaceutical industry.
- The objective of the research in this article, "An Economic Model for the Appropriateness of Pharmacogenetic Testing," is to develop and present an economic model to evaluate the appropriateness of pharmacogenetic testing for predicting the therapeutic efficacy and safety of drug therapies. The model considers the perspectives of the public, payers and the pharmaceutical industry. Economic methods are used to evaluate cost-effectiveness health technologies.

Area V. Genetic counselling

- MONOGRAPHY: Genetic counselling and the role of the geneticist in certain cancers. ISBN 978-619-90826-4-5

The focus of this monograph is on hereditary predispositions to cancer. By elucidating the genetic basis of certain cancers and the role of inherited mutations in predisposing individuals to malignancy, the author provides a valuable resource for genetic counselors, clinicians, and researchers alike. From the basics of cancer genetics to the practical aspects of genetic counseling, the work offers a comprehensive overview of the subject matter. Each chapter is meticulously developed, covering key concepts including the principles of genetic testing, the interpretation of test results, the psychosocial aspects of genetic counseling, and ethical issues in medical genetics. One of the strengths of the monograph is the emphasis on the clinical relevance of genetic counseling in the overall approach to the treatment of cancer patients. Through illustrative case studies and real-life examples, the author shows how genetic counseling can contribute to the development of risk management strategies,

empower patients to navigate their condition and make informed decisions about their own health.

III. Research activity

Participation in research projects

Participated in the development of the project "Proteomic screening in serum from patients with schizophrenia at different stages and types of therapy", funded by the Scientific Research Fund at the Ministry of Education and Science, with coordinator. Dr. Vihra Milanova (project № ID01/123/2009; 10.02.2009). Member of the team of research project "Whole genome association study in Bulgarian population for Schizophrenia Susceptibility Genes", between Medical University Sofia, Bulgaria and RIKEN, SNP Research Center, Tokyo, Japan (2007 - 2008).

Participation in national and international scientific forums

The candidate has a total of 15 participations in scientific events. Of these - six poster presentations at international scientific forums and presentations as an invited speaker at nine national events and national events with international participation.

Memberships in national and international scientific societies

Dr. E. German Society of Human Genetics; Saxon Medical Association (Sächsische Landesärztekammer); Brandenburg Medical Association (Landesärztekammer Brandenburg); Bulgarian Society of Human Genetics (until now); Bulgarian Medical Association (until now).

IV. Educational and teaching activities

Between 2006 and 2010, Dr. E. Becheva-Kraichir has experience as an assistant professor at the Department of Medical Genetics at MU-Sofia, where she has taught in Bulgarian and English to medical students in the 3rd year and pharmacy students in the 4th year. She has been a consultant for the master theses of two graduates from the Faculty of Biology of the University of Sofia. Kliment Ohridski". Currently she is the supervisor of the specialization of three graduate students at the Medical Genetics Laboratory at the University Hospital "Heart and Brain" in Pleven. She has participated in writing chapters of three textbooks, manual and handbooks.

V. Diagnostic and laboratory activities

Dr. E. Becheva-Kraichir is proficient in a wide range of laboratory techniques - cytogenetic methods, isolation of DNA and RNA and purification of nucleic acids, molecular cytogenetic methods (FISH, array CGH); molecular genetic methods - classical TaqMan method, sequencing (capillary and new generation). He also has extensive experience working with medical databases ORBIS, Gepado, Methis, Turbomed, GamaLab, Notion. He is fluent with a large number of databases and applications for genetic analysis and interpretation of genomic data.

VI. Others

Participated in a course for additional qualification at WBS-Dresden, Germany: application of MS Office in medicine and for a specialist in medical documentation, including oncological documentation, 972 training units; obtained a Certificate with a score of 98 % (excellent).

She had a one-month internship at the Department of Internal Medicine, University Hospital "Kramare" Bratislava, Slovakia, within the framework of the International Medical Student Exchange (IFMSA) program, with Dr. (MUDr) Smutni.

Summary of the scientific and teaching activity of Dr. E. Becheva-Kraichir, MD, PhD

The table below shows the candidate's evidence of fulfilling the minimum national requirements of the Regulations for the Implementation of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, Article 137, paragraph 2 as well the specific criteria for acquiring scientific degrees and occupying academic positions at the Thracian University.

Table. Profile of the scientific and teaching activity of Dr. E. Becheva-Kraichir:

Index group	Content	Minimal requirements for the title "Associated Professor"	Score of Dr. E. Becheva-Kraichir
A	Index 1	50	50
B	Index 2	0	0
C	Index 3	100	100
D	Indices sum from 4 to 10	200	207,37
E	Indices sum from 11 to 13	50	4405
F	Indices sum from 14 till the end	40	40
Total		440	4802,37

CONCLUSION

From the documentation provided and the table above, it is evident that the scientific activity metrics of Dr. Becheva-Kraichir exceed more than tenfold the minimum national requirements of the Regulations for the Development of Academic Staff at Trakia University for holding the academic position "Associate Professor" in the field of higher education 7. "Health and Sport" in the professional field 7.1. "Medicine".

Her scientific interests and activity in various fields such as mental diseases, oncogenetics, monogenic diseases in children and adults, diagnostics and medical genetic counseling, teaching and training of students and postgraduate students are impressive.

I know personally Dr. Becheva-Kraichir from the very beginning of her professional career and I can claim that she is a responsible specialist with vast knowledge and established authority among the scientific, medical and teaching circles and has the respect and recognition not only of the genetics specialists in Bulgaria, but also of all those who have had the chance to work with her.

It has been a pleasure to review her work I believe she is a worthy candidate for the position of Associate Professor.

All this gives me the reason to give a positive review for awarding the academic position of Associate Professor to Dr. E. Becheva-Kraichir in the field of higher education 7. Health and Sport, professional field 7.1. Medical Genetics.

10th of July 2024 r.

Sofia

Reviewer:

Prof. Savina Hadjidekova, MD, PhD