

# РЕЦЕНЗИЯ

От доцент д-р Желязко Илиев Арабаджиев, д.м.

Началник Клиника по медицинска онкология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ  
Токуда“-ЕАД, гр. София

Съгласно заповед № Р-109-110 / 11.03.2022 г. на Ректора на Медицински университет – Варна и Протокол №1 / 25.03.2022г. , съм избран да изготвя рецензия по дисертационния труд на д-р Маргарита Красенова Манева.

Относно дисертационен труд на тема:

**„ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА МАРКЕР ЗА НЕКРОПТОЗА – RIPK3 ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО ЧЕРВО В МЕТАСТАТИЧЕН СТАДИЙ“**

за присъждане на образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност "Онкология", в област на висшето образование "Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1. "Медицина".

**Автор:** д-р Маргарита Красенова Манева

Рецензията е изготвена съобразно изискванията на:

- Закона за развитие на академичния състав на Република България
- Правилника за прилагане на ЗРАСРБ
- Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна и специфичните изисквания за придобиване на научната степен „Доктор“.

### **Биографична справка на кандидата:**

Д-р Маргарита Красенова Манева завършва специалност Медицина в Медицински университет – Варна със специалност Медицина през 2015г. В периода януари 2016г. до ноември 2016г. работи като лекар-ординатор в СБАЛОЗ "д-р Марко А. Марков" - гр. Варна, отделение по Медицинска онкология и палиативни грижи. От месец ноември 2016г. започва работа в Клиника по Медицинска онкология към УМБАЛ "Света Марина" - Варна, като през месец март 2017г. е избрана за редовен асистент към Катедрата по Пропедевтика на вътрешните болести на МУ - Варна, англоезично обучение. От 2018г. е зачислена за докторант редовна форма на обучение към същата катедра. От 2020 г. е преназначена към новосформираната Катедра по Онкология. Владее английски и немски език. Член е на European Society of Medical Oncology (ESMO). Докторантът е посещавал множество научни конгреси и конференции у нас и чужбина.

### **Характеристика на представения дисертационен труд:**

Дисертационният труд има класическа структура. Дисертационният труд съдържа 102 стандартни страници и съдържа следните раздели: литературен обзор 57 страници, цел и задачи 1 страница, пациентска популация и методи на изследване 10 страници, собствени резултати 11 страници, дискусия 4 страници, заключение 1 страница, изводи 1 страница, приноси 1 страница и библиография. Трудът е онагледен с 15 таблици и 20 фигури с високо качество и информативност. Литературната справка включва 227 литературни източника на латиница. Структурата на дисертацията е добре балансирана, пропорциите между отделните раздели са спазени и отговаря на изискванията на Закона за развитие на научния състав в РБ.

Дисертантът е подбрал за дисертационния си труд важна тема от областта на онкологията, която е изучил в детайли и е представил задълбочено в разработката си. Колоректалният карцином е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания в световен мащаб, което е и една от водещите причини за смърт при онкологично болни пациенти. Въпреки значителния напредък в развитието на медицината през последните години, най-вече с сферата на диагностиката и лечението, то 5 годишната преживяемост при пациенти в метастатичен стадий остава ниска. В **литературния си обзор** д-р Манева най-задълбочено е представила основните точки от етиологията, епидемиологията, патогенезата, стадирането, диагностиката и лечението на КРК. Силно впечатление прави

широката информация, която предоставя дисертантът, точната употреба на научната терминология и правилно цитиране на авторите на научните публикации в областта. Представени са актуални данни от епидемиологията на КРК в България и света. Последва експертно представяне от страна на д-р Манева на подробна информация за същността и молекулярните характеристики на процеса некроптоза, представляващ наскоро идентифицирана форма на програмирана клетъчна смърт, която, за разлика от апоптозата, е каспаза-независима и се медира от киназната активност на рецептор-взаимодействащите протеини като RIPK1 и RIPK3. Именно нивата на експресия на маркера за некроптоза - RIPK3 в първичния тумор на пациенти с мКРК са предмет на задълбочено проучване от страна на д-р Манева. Дисертантът демонстрира изключително задълбочени познания в областта на некроптозата, представяйки нейните сигнални пътища, структурни характеристики медиаторите ѝ, прави умело сравнение на некроптозата с други форми на клетъчна смърт като апоптоза и некроза. Прави впечатление добрата онагледеност на информацията, синтезирана в голям брой таблици. Дисертантът подробно представя ключовите медиатори на некроптозата и влиянието им не само в развитието на неопластичните процеси, но и при редица други инфламаторни, неврологични и съдови заболявания, което определя д-р Манева като отлично подготвен по темата изследовател.

**Основната цел**, която авторът на дисертационния труд си поставя, е да се изследва връзката между нивата на експресия на есенциалния за некроптозата маркер - RIPK3 при пациенти с КРК в метастатичен стадий и някои клинично-патологични характеристики като пол, възраст, степен на туморна диференциация, KRAS мутационния статус, връзката с биологичното поведение на тумора, както и с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост. Целта на дисертацията е логично продължение на литературния обзор.

Реализирането на тази цел е свързано с изпълнението на поставените **основни задачи** от дисертанта, а именно:

- Селектиране на болни с карцином на колона в метастатичен стадий.
- Сравнително проучване нивата на имунохистохимична експресия на RIPK3 в първичния тумор на пациенти с карцином на колона.
- Да се анализират корелациите между имунохистохимичните нива на експресия на RIPK3 с клинично-патологичните характеристики на болните с карцином на колона.

- Да се анализира предиктивната възможност на експресията на RIPK3 в първичния тумор за отговор към 5-FU базирана първа линия химиотерапия.
- Да се анализира прогностичния потенциал на експресията на RIPK3 в първичния тумор по отношение на преживяемостта на болните без прогресия и общата преживяемост.

Поставени основни задачи са формулирани ясно и точно, те са конкретни и съответстват на поставената цел, което показва добрата теоретична подготовка и владенето на проблема от дисертанта.

**Материалите и методите** на изследване са добре подбрани и изчерпателно изяснени. За анализиране на събраните данни са използвани различни методи за медико-статистическа обработка на данните.

Дисертационният труд се основава на ретроспективен анализ върху 74 пациенти с нерезектабилен, метастатичен карцином на дебело черво, провели поне три курса от първа линия 5-FU базирана химиотерапия в периода януари 2012г. до декември 2015г. Дисертантът прецизно е обобщил и онагледил с таблици и фигури разпределението на пациентите по групи според пол, възраст, пърформанс статус, RAS мутационен статус, локализация на първичния тумор, степен на диференциация.

Собствените **резултати** са изложени подробно и систематизирано на 11 страници, като следват хода на поставените задачи и са подробно онагледени със статистически обработени цифрови таблици и графики. Експертен анализ на получените резултати показва, че липсва връзка между експресията на RIPK3 в първичния тумор и пола, степента на диференциация на карцинома и KRAS мутационния статус. Според представените от дисертанта резултати от изпитването болните с умеренодиференцирани тумори G2 показват значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с групата пациенти с ниска степен на диференциация G3. Не е доказана сигнификантна връзка между експресията на RIPK3 и степента на диференциация. Установена е сигнификантна разлика в средната преживяемост без прогресия за групата пациенти с ниска експресия в сравнение с групата с висока експресия на RIPK3. Съществена разлика е отчетена и по отношение на общата преживяемост в двете групи,

като при пациентите с висока експресия е отчетена значително по-дълга в сравнение с групата пациенти с ниска експресия на RIPK3.

В последвалата **дискусия** д-р Манева умело синтезира анализирани резултати и ги сравнява с подобни в световен мащаб, показвайки иновативността на проведеното изследване.

Синтезираните от д-р Манева **приноси** показват изключителната значимост на дисертационния труд поради факта, че за първи път в България се изследва връзката между нивото на експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при пациенти с мКРК. Огромно впечатление прави и приноса му в световен мащаб, тъй като за първи път в световната литература се изследва и докладва връзката между маркера за некроптоза RIPK3 и отговора на пациентите към лечение с 5-FU базирана първа линия ХТ при пациенти с мКРК.

**Авторефератът** в обем от 44 страници съответства на съдържанието на дисертационния труд и предоставя кратка информация на основните точки, изяснени в разработката – материали и методи, цел и задачи, резултати, дискусия, приноси и изводи на дисертационния труд. Предоставен е и списък на публикациите на д-р Манева, свързани с темата на дисертационния труд.

### **Заклучение:**

Дисертационният труд на д-р Маргарита Красенова Манева „Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий“ е задълбочена и прецизно осъществена научна разработка на изключително важна и полезна тема в областта на онкологията.

Дисертантът е поставил ясни, добре формулирани цели и задачи, които са реализирани експертно и прецизно. Направените теоретични изводи са изчерпателни, коректни и добре обосновани. Приносите имат теоретична и практическа стойност и представляват база за бъдещи научно-изследователски проучвания. Дисертационният труд покрива всички показатели за придобиване на образователната и научна степен

„ДОКТОР“ и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Като имам предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на Д-р Маргарита Красенова Манева и препоръчвам на почитаемото Научно жури да ѝ присъди научната и образователна степен „ДОКТОР“.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Доц. д-р Желязко И. Арабаджиев, д.м.