

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р КРАСИМИР ИВАНОВ, Д.М.Н.

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА НАУЧНО ЖУРИ

ИЗБРАНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-110/11.03.2022

НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

ОТНОСНО: дисертационния труд на д-р Маргарита Красенова Манева, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, специалност - Онкология, на тема *„Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий“* с научен ръководител доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова - Господинова, д.м.

Биографична справка на кандидата

Д-р Маргарита Красенова Манева завършва средно образование в Езикова гимназия "Никола Й. Вапцаров" - гр. Шумен с немски и английски език. През 2015г. се дипломира в Медицински университет – Варна със специалност Медицина. През януари 2016г. започва работа като лекар в СБАЛЮЗ "д-р Марко А. Марков" - гр. Варна, отделение по Медицинска онкология и палиативни грижи. От месец ноември 2016г. работи в Клиника по Медицинска онкология на МБАЛ "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 същия месец е зачислена като специализант по Медицинска онкология към УМБАЛ "Света Марина" - гр. Варна. От 2018г. е 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)

В световен мащаб, колоректалният карцином (КРК) се нарежда на трето място по честота сред онкологичните заболявания, като се предвижда броят на глобалните новозабоболели да нараства. Въпреки напредъка в диагностиката и лечението на КРК през

последните години, 5-годишната преживяемост на пациентите в авансирал стадий остава ниска. 5-fluorouracil (5-FU) е най-често използваният химиотерапевтичен медикамент за авансирал КРК и в комбинация с други агенти, като клиничните му приложения са силно ограничени поради създалата се лекарствена резистентност.

Некроптозата е новооткрит път на регулирана клетъчна смърт, чието действие се медира от рецептор-взаимодействащите протеин кинази 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3), както и смесения линейен киназен домейн (MLKL). Доказано е, че некроптозата е ключов процес в патогенезата на онкологичните заболявания и по тази причина по-задълбочено разбиране на механизмите ѝ е от съществено значение за разработването на нови подходи за регулирането ѝ. Откриването на нови предиктивни и прогностични маркери е има за цел подобряване резултатите от лечението при пациенти с метастазирал КРК.

В дисертационния труд на д-р Манева е потърсена връзка между нивата на експресия на есенциалния за некроптозата маркер RIPK3 в първичния тумор при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий и някои клинично-патологични характеристики - пол, възраст, степен на туморна диференциация, KRAS мутационния статус, връзката ѝ с биологичното поведение на тумора, както и с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.

Характеристика на представения за рецензиране дисертационен труд

Дисертационният труд е представен в обем от 102 страници и е онагледен с 15 таблици и 20 фигури. Научният труд има следната структура: „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 57 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 1 страница, „Пациентска популация и методи на изследване“ – 10 страници, „Резултати“ – 11 страници, „Дискусия“ – 4 страници, „Заклучение“ – 1 страница, „Изводи“ – 1 страница, „Приноси на научния труд“ – 1 страница, „Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд“ – 2 страници (Представени са 7 научни публикации, 2 от които са публикувани в международни издания с импакт фактор). Литературната справка съдържа 227 заглавия на латиница.

Основен акцент в **литературния обзор** е задълбочен анализ на етиологията, лечението, сигналните пътища, участващи в патогенезата на КРК, както и свързани с него прогностични и предиктивни фактори. Представени са актуални епидемиологични данни, както за България, така и за други страни в Европейския съюз и света. Детайлно и систематично е направено запознаване с ключовия за онкологичните заболявания процес некроптоза. Докторантът подробно представя нейните медиатори и влиянието им не само в развитието на неопластичните процеси, но и при редица други болестни състояния. Особено

внимание е отделено на запознаването с голям брой медиатори на некроптозата, експресия на некроптотичните фактори в някои клетъчни линии, инхибитори на некроптозата, роля на процеса в преодоляване на терапевтичната резистентност, като всичко е добре онагледено с подходящи фигури и таблици.

В основата на дисертационния труд стои ясно формулирана цел – да се оцени връзката между нивата на експресия на ключовия за некроптозата маркер RIPK3 при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий и някои клинично-патологични характеристики като пол, възраст, степен на туморна диференциация, KRAS мутационния статус, връзката ѝ с биологичното поведение на тумора, както и с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост. За реализиране на зададената цел, авторът набелязва следните задачи:

1. Селектиране на болни с карцином на колона в метастатичен стадий.
2. Сравнително проучване нивата на имунохистохимична експресия на RIPK3 в първичния тумор на пациенти с карцином на колона.
3. Анализиране корелациите между имунохистохимичните нива на експресия на RIPK3 с клинично-патологичните характеристики на болните с карцином на колона.
4. Анализиране на предиктивната възможност на експресията на RIPK3 в първичния тумор за отговор към 5-FU базирана първа линия химиотерапия.
5. Анализиране на прогностичния потенциал на експресията на RIPK3 в първичния тумор по отношение на преживяемостта на болните без прогресия и общата преживяемост.

Резултати:

В дисертационния труд са представени резултатите от проведеното ретроспективно едноцентрово клинично изпитване, в което са проучени случаите на 74 пациенти с нерезектабилен, метастатичен карцином на дебело черво. В изследването са включени пациенти, лекувани с първа линия 5-FU базирана химиотерапия в периода януари 2012г. до декември 2015г. в нашата университетска болница „Света Марина“. Всички пациенти са провели поне 3 курса от I линия ХТ. Дисертантът добре е синтезирал и онагледил с таблици и фигури разпределението на пациентите в различни групи според пол, възраст, ECOG/пърформанс статус, RAS мутационен статус, локализация на първичния тумор.

При подробен анализ на резултатите от изпитването не е открита корелация между експресията на RIPK3 в първичния тумор и пола, степента на диференциация на карцинома и

KRAS статуса. В хода на изследването е установена 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. Според систематизираните резултати от изпитването болните с умеренодиференцирани тумори показват сигнификантно по-дълга обща преживяемост в сравнение с групата пациенти със степен на диференциация G3. Не е доказана сигнификантна връзка между експресията на RIPK3 и степента на диференциация.

Дискусията върху получените резултати подчертава тяхната значимост, като ги сравнява с други изпитвания в световен мащаб и дава насоки към бъдещи разработки.

Синтезирани са 5 на брой ясно формулирани **извода**, които кратко и точно дават обобщена информация за труда и резултатите му, отговарят напълно на поставените цели и задачи. Дисертантът ясно е посочил **приносите** на дисертационния труд не само в България, но и в световен мащаб.

Авторефератът предоставя сбита информация на основните точки, маркирани в дисертационния труд – материали и методи, цел и задачи, резултати, дискусия, приноси и изводи на дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки:

В своето ретроспективно изпитване дисертантът е включил относително малката група пациенти (74 пациента), което налага нуждата от допълнителни прочувания. Въпреки това получените резултати с голяма вероятност предполагат, че нивото на експресия на RIPK3 в първичните тумори е нов независим потенциален предиктивен биомаркер за преживяемост без прогресия при пациенти с КРК в метастатичен стадий. Въпреки голямата натовареност, функции и задължения на дисертанта, вярвам, че ще има възможност да допълни и разшири познанията и приносите в областта на разглежданата тема в последващите години.

Заключение

Дисертационният труд на дисертанта д-р Маргарита Красенова Манева на тема „Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий“ представя резултати и заключения с оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на

академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна.

Дисертационният труд показва, че дисертантът д-р Маргарита Красенова Манева е придобил задълбочени теоретични познания и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното давам убедено своята положителна оценка на дисертационния труд.

Предлагам на високо уважаваното Научно жури, да присъди на д-р Маргарита Красенова Манева образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Дата: 04.05.2022г.

гр. Варна


проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.