

До Председателя на Научното жури,
определено със Заповед N P-109-110/11.03.2022

на

Ректора на Медицинския Университет -Варна

СТАНОВИЩЕ

от проф д-р Жасмина Михайлова Миланова, д.м.

Началник Клиника по медицинска онкология към

Катедра „Хематология, онкология, патология и радиобиология “,

Военномедицинска академия, София

Относно: Дисертационен труд на тема: „Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с кацином на дебелото чево в метастатиен стадий“ на редовния докторант д-р Маргарита Красенова Манева, за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ по професионално направление 7.1. Медицина, от област на висше образование 7.3 Здравеопазване и спорт, по научната специалност „Онкология“ .

Научен ръководител:

доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова- Господинова, д.м.

I. Административна оценка

Д-р Маргарита Красенова Манева е зачислена за докторант в редовна форма на обучение към Катедра по пропedeutика на вътрешните болести, МУ- Варна считано то 16.07.2018 за срок от три години с тема „ Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с кацином на дебелото чево в метастатиен стадий“ с научен ръководител доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова- Господинова, д.м, със заповед № P-109-/16.07.2018 на Ректора на Медицински Университет – Варна.

По доклад на ръководителя на Катедрата по Онкология, дисертационният труд на д-р Маргарита Красенова Манева на тема „Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с кацином на дебелото чево в метастатиен стадий“ е одобрен и предложен за отчисляване с право на защита. Със заповед № Р 109-110 от 11.03.2022 на Ректора на Медицинския Университет „Проф д-р Параскев Стоянов“ – Варна, редовният докторант д-р Маргарита Красенова Манева е отчислен с право на защита. Съгласно заповед номер Р-109-110/11.03.2022 на Ректора на медицинския уневерситет и на основание на Протокол номер 1 от 25.03.2022 е избрано Научно жури в състав на пет хабилитирани лица.

II. Кратки биографични данни

Д-р Маргарита Красенова Манева завършва медицина в Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“- Варна през 2015 г, като от 2016 г започва специализация в Клиниката по медицинска онкология в УМБАЛ Света Марина Варна. Д-р Манева е асистент към Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, по-късно преименувана като Катедра по онкология, а от м.07.2018 е докторант в редовна форма на обучение по специалността „Онкология“.

Д-р Манева е член на Български лекарски съюз и на European Society of Medical Oncology (ESMO).

III. Оценка на дисертационния труд

1. Актуалност на темата

Некроптоза е основна и най-добре проучена форма на регулирана некроза. RIPK3 (Receptor-interacting protein kinase 3) е ключов компонент от комплекса RIPK1-RIPK3-MLKL (mixed lineage kinase domain-like) наречен некрозом. Некроптозата е регулирана некротична клетъчна смърт по каспаза-независим начин и служи като алтернативен начин на програмирана клетъчна смърт. RIPK1 и RIPK3 участват в процеса на некроптоза и се считат за основни нейни регулатори. В най-широко изучения модел, TNF-R1 предизвиква програмирана

некроза чрез активиране на RIPK1 и RIPK3. Впоследствие се достига до програмирани некроза чрез фрагментацията на митохондриите. Все повече изследвания през последните години показват, че промени и нарушения в процеса на некроптоза са свързани с туморогенезата при злокачествени заболявания. От друга страна терапевтичната резистентност чрез антиапоптотична прогресия се дължи на доминиращи селективни предимства срещу апоптозата на определени популации ракови клетки. Във връзка с актуалността на темата на докторанта доказателства са следните данни. При търсене в базата данни на Pubmed на ключовите думи „necroptosis and cancer“ излизат 1496 публикации към 03.05.2022 и за „necroptosis and colorectal cancer“ само 89 публикации. Наличие на огромен интерес към прогностичната и предиктивна роля на маркерите на некроптозата при злокачествени заболявания и наличие на все още малко проучвания на тези маркери при болни с колоректален карцином, което прави дисертационния труд навременен.

2. Обща характеристика на труда

Дисертационният труд е оформен в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, а именно –разработен е на 102 стандартни страници - от които: „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 44 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 1 страница, „Материали и методи“ – 11 страници, „Резултати“ – 12 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.

Дисертационният труд е онагледен е с 20 фигури и 15 таблици. Библиографският списък съдържа 227 източника, от които всичките са англо-езичната литература.

Научният труд на докторанта д-р Манева е правилно структуриран като последователност и обем на разделите. Има добро онагледяване с фигури и таблици.

Авторефератът съдържа 43 страници и отговаря напълно на текста на дисертационния труд.

3. Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана. Поставените 5 задачи са логично обвързани със целта и дават основание да се приеме, че с овладяване и прилагане на методологията на научното изследване, те ще бъдат успешно решени. В този смисъл поставените задачи са свързани с търсенето на връзка между имунохистохимичната експресия на RIPK3 на първичния тумор и прогнозата на болните, както и определяне на RIPK3 като предиктивен маркер за отговора към 5-Фу- базираната терапия.

4. Методика на проучването

Осъществено е проучване на 74 пациенти, лекувани в Клиниките по медицинска онкология на Университетска болница Света Марина – Варна. Описани са включващите и изключващи критерии, както специфичните методи на имунохистохимично изследване, а така също и статистическите методи на обработка на резултатите.

5. Резултати

Получените резултати са оригинални и са резултат на изследователската работа на докторанта. Резултатите са представени в пет подраздела, а именно

- Клинична и патологична характеристика на пациентите
- Статистически анализ и обработка на данните
- Връзка между експресията на RIPK3 и клинично-патологичните характеристики на пациентите
- Прогностична стойност на степента на диференциация
- Влияние на експресията на RIPK3 върху общата преживяемост и преживяемостта без прогресия

6. Оценка на дисертационния труд и приносите

Докторантът Д-р Маргарита Красенова Манева е представила изводите и приносите в два раздела, като е формулирала 5 извода. **По-значими изводи:**

- Установи се по-добра обща преживяемост при пациенти с висока експресия на RIPK3, превръщайки го в потенциален прогностичен маркер.
- Установи се по-добър отговор към 5-FU базирана химиотерапия от първа линия при пациенти с по-висока експресия на RIPK3.

По-значими приноси са:

- За първи път в България се докладва за потенциала на нивото на експресия на RIPK3 да бъде използвано като прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост при пациенти с дебелочревен карцином.
- 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.

IV. Научна продукция

Научната продукция на кандидата, свързана с темата на дисертационния труд, включва 7 публикации, всичките от които са пълнотекстови публикации, като две публикации са в реферирани списания с Импакт фактор – *Biomedicines* и *Clinical and Investigative medicine*

V. Заключение

Дисертационният труд на д-р Маргарита Красенова Манева е стойностно изследване на тема „Предиктивна и прогностична стойност на маркер за некроптоза – RIPK3 при пациенти с кацином на дебелото черво в метастатиен стадий“.

В качеството си на член на Научното жури считам, че представената научна разработка е актуална, добре изработена и с приноси за онкологичната наука. Понастоящем наличните изследвания, изучаващи връзката между некроптоза, нейните маркери и мКРК са относително малко на брой (89, публикувани в Pubmed), поради което са необходими по-голям брой проучвания с цел изясняване на точните молекулни механизми на взаимодействие между различните видове. Така проучването на д-р Манева изпълнява тази задача, като установява прогностична за общата преживяемост и вероятна предиктивна роля за отговора към първа линия 5-Фу базирана ХТ на експресията на RIPK3, оценена с ИХХ. Съдържанието на

дисертацията, както и получените резултати показват, че докторантът е овладял методологията на научното изследване и че е в състояние да я прилага. Всичко това ми дава основание убедено да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за придобиване на научна и образователна степен „ДОКТОР“ по научната специалност „Онкология“ на д-р Маргарита Красенова Манева.

С уважение:

/проф. д-р Жасмина Михайлова, д.м./