

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р КРАСИМИР ИВАНОВ, Д.М.Н.

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА НАУЧНО ЖУРИ

ИЗБРАНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-111/11.03.2022

НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

ОТНОСНО: дисертационния труд на д-р Ростислав Радославов Манев, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, специалност - Онкология, на тема „Единични нуклеотидни полиморфизми в гените за некодиращи РНК-и като диагностични и прогностични маркери при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий“ с научни ръководители доц. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м. и доц. Мария Атанасова Раданова, д.б.

Биографична справка на кандидата

Д-р Ростислав Радославов Манев завършва специалност Медицина в Медицински университет – гр. Варна през 2016 г. През 2016 г. започва работа като лекар в Клиника по медицинска онкология към УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна и като хоноруван асистент в Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести към МУ - Варна. През 2017 г. е назначен като лекар специализант в Клиника по медицинска онкология към УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна и редовен асистент в Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести към МУ – Варна. От 2018г. е докторант редовна форма на обучение към същата катедра. От 2020 г. е преназначен към новосформираната Катедра по Онкология. Участва ежегодно в международни обучителни курсове, сред които и такива организирани от ESMO. Д-р Ростислав Манев активно участва и в провеждането на клинични изпитвания на територията на Клиниката по медицинска онкология. Владее английски език.

Член е на European Society of Medical Oncology (ESMO).

Колоректалният карцином (КРК) е едно от водещите злокачествени заболявания в световен мащаб, което е причина за смърт при онкологично болни. Въпреки развитието на медицинските алгоритми за лечение през последното десетилетие, 5-годишната преживяемост при пациенти в IV клиничен стадий не надвишава 10%.

Единичните нуклеотидни полиморфизми (single nucleotide polymorphisms, SNPs) са генетични вариации, които участва в различни функционални процеси, засягащи индивидуалната чувствителност към определени онкологични заболявания. Единични нуклеотидни полиморфизми в гените на миРНК (miR-SNPs) са в състояние да модулират експресията на миРНК и така да се отразят на риска от развитие на карцином, ефикасността на лечението и прогнозата за пациента. През последните години голям брой SNPs са обект на изследване в световен мащаб чрез прилагането на специфични геном-асоциирани проучвания като пряко свързани с риска от развитие на КРК. Това е една от причините SNPs да се разглеждат като потенциални биомаркери при пациенти с КРК.

Към днешна дата изследванията за потенциалната диагностична, предиктивна и прогностична роля на miR-SNPs са малко на брой и главно в азиатски колоректални кохорти. Изследвания за наличие miR-SNPs и тяхната роля като диагностични, прогностични и предиктивни фактори не са провеждани сред българска кохорта пациенти.

Набелязаните факти определят необходимостта от въвеждане на нови диагностични, предиктивни и прогностични биомаркери при пациенти с КРК с оглед подобряване на вече съществуващите лечебни алгоритми и качеството на живот при пациентите с авансирало онкологично заболяване на дебелото черво.

Характеристика на представения за рецензиране дисертационен труд

Дисертационният труд е представен в обем от 146 страници и е онагледен с 40 таблици и 35 фигури. Научният труд има класическа структура: „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 58 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 2 страници, „Специфични методи на изследване“ – 6 страници, „Резултати“ – 46 страници, „Дискусия“ – 7 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 9 научни публикации, 7 от които са публикувани в международни издания с импакт фактор). Литературната справка съдържа 257 заглавия, от които 3 на кирилица и 254 на латиница.

В **литературния обзор** дисертантът разглежда първоначално поотделно обща информация за КРК обхващаща епидемиология, етиология, патогенеза и лекарствено лечение на съответното онкологично заболяване. Подробно са описани прилаганите към момента в реалната клинична практика диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери. Последователно и систематично се представя информация за връзката на микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) и единичните нуклеотидни полиморфизми в съответните гени за некодиращи миРНК-и с КРК. Авторът прави задълбочен литературен обзор на наличните данни от проведените в световен мащаб проучвания изследващи взаимовръзката между единичните нуклеотидни полиморфизми и КРК обхващащи различни етноси и раси, които са онагледени с 16 таблици. Подробно са разгледани 13 различни единични генетични полиморфизма в 14 миРНК-и. Дисертантът отделя особено внимание на пет подбрани единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) в гените, кодиращи микро-РНК-и – rs7372209 в гена за микро-РНК-26a-1, rs2910164 в гена за микро-РНК-146a, rs2682818 в гена за микро-РНК-618, rs353293 в промоторния район на генния клъстер за микро-РНК-143 и микро-РНК145 и rs322931 в гена за микро-РНК-181b, което рамкира необходимостта от провеждането на научното изследване в съответната област.

Дисертантът поставя ясно формулирана **цел**, а именно: да се идентифицират нови диагностични и прогностични молекулярно-биологични биомаркери при български пациенти диагностицирани с КРК в метастатичен стадий чрез изследване за наличие на пет подбрани единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) в гените, кодиращи микро-РНК-и – rs7372209 в гена за микро-РНК-26a-1, rs2910164 в гена за микро-РНК-146a, rs2682818 в гена за микро-РНК-618, rs353293 в промоторния район на генния клъстер за микро-РНК-143 и микро-РНК145 и rs322931 в гена за микро-РНК-181b. За реализиране на зададената цел, авторът набелязва следните **задачи**:

Да се конструира и характеризира детайлно българска кохорта за изследване за наличие на пет подбрани SNPs. Селекция и стратификация на пациенти с КРК в метастатичен стадий, провели първа линия лечение, по демографски и кликопатологични показатели. Проследяване за отговор от проведената терапия. Подбор и характеризирани на контролна група здрави индивиди, сходни по демографски показатели с пациентите. Изследване на алелното разпределение и генотипната честота на петте подбрани SNPs в селектираната кохорта пациенти с метастатичен колоректален карцином. Сравнение на алелните и генотипните честоти на подбраните пет SNPs в българската група здрави индивиди с наличните данни за други кохорти. Търсене на асоциация между носителството на определен генотип/алел на изследваните пет SNPs в гените за микро-РНК-и и възможността да предскажат риск от развитие на КРК. Търсене на асоциация между носителството на определен генотип/алел на петте изследвани SNPs в гените за микро-РНК-и и общата преживяемост при пациентите. Сравнение на нивата в плазмата на микро-РНК-ите, в чийто гени са изследваните SNPs, при пациентите с мКРК и при здравата контролна група. Изследване на асоциация между нивата на експресия в плазмата на микро-РНК-ите, в чийто гени са изследваните SNPs, и общата преживяемост при пациентите.

Д-р Ростислав Манев е изследвал ретроспективно 101 пациенти, преминали през Клиника по медицинска онкология към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – гр. Варна и Клиника по Медицинска Онкология – Военномедицинска академия (ВМА) – София. Ясно са дефинирани включващи и изключващи критерии, които да селектират подходящи пациенти за проучването. **Методологията**, в това число дескриптивната информация за пациентите, специфичните методи на изследване на петте подбрани полиморфизма в гените за микро-РНК-и и статистическия дизайн на научното изследване са надлежно представени от автора.

Резултати

В проучването са анализирани данните на 101 пациенти с метастатичен КРК. Осъществен е дескриптивен анализ на пациентската популация, като основните демографски и кликопатологични характеристики са добре онагледени в табличен вид и с помощта на фигури. Кохортата е добре балансирана по отношение на пол, пърформанс статус, RAS мутационен статус, локализация на първичния тумор и локализация на вторичните лезии.

Дисертантът добре представя и онаглеждава резултатите с помощта на таблици и фигури с акуратно описание на типа статистически анализ и степента на статистическа значимост.

Някои акценти от резултатите

При сравнението на алелните и генотипните честоти на подобраните пет SNPs в българската група здрави индивиди с наличните данни за други кохорти е установено сходно честотно разпределение на изследваните полиморфизми в българските индивиди и европейските кохорти.

Открита е асоциация между носителството на определен генотип/алел в три (rs2910164 - miRNA-146a, rs2682818 - miR-618 и rs353293 в промоторния район на генния клъстер за miRNA-143/145) от изследваните пет SNPs в гените за микро-РНК-и и възможността да предскажат риск от развитие на КРК.

За два от изследваните полиморфизми (rs7372209 и rs363293) е установена статистически значима асоциация с общата преживяемост на пациентите. Мултивариантният регресионен Cox анализ показва тенденция за асоциация на TT rs7372209 генотипа с по-добра прогноза на метастатичния КРК. Мултивариантният регресионен Cox анализ също показва, че носителството на rs363293 AA генотипа може да се свърже с по-добра прогноза на заболяването.

При сравнение на нивата в плазмата на микро-РНК-ите, в чийто гени са изследваните SNP (при пациентите с метастатичен КРК и при здравата контролна група) се установява, че четири от тях показват различна експресия при здрави и болни (miRNA-26a-1, miR-146a, miRNA-618 и miRNA-181b), т.е. със сравнително висока чувствителност и специфичност могат да разграничат пациенти с метастатичен КРК от здрави контроли.

Дискусията представлява критичен анализ на получените резултати в контекста на литературните данни. Дискусията е тясно свързана с поставените цел и задачи и формулираните цел и задачи. Дисертантът подхожда самокритично изтъквайки някои от ограниченията на дисертационния труд.

Изводи: Формулирани са 10 ясни извода, които представляват строго диференциран синтез на цялостната разработка и отговарят на поставените цели и задачи. Резултатите и изводите на научния труд водят до логични **приноси**, които са посочени като приноси, свързани със съобщения за първи път в световен мащаб и приноси, свързани със съобщения за първи път в България.

Авторефератът е представен в обем от 84 страници и съдържа основните глави от дисертационния труд. Представени са целта и задачите на изследването, материалите и методите, резултатите, дискусиата със заключението, изводите и приносите на дисертационния труд. Приложени са и научните публикации и съобщения свързани с дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки:

В резултатите на изследването докторантът е сравнил алелните и генотипните честоти на подобраните пет SNPs в българската група здрави индивиди и европейски кохорти индивиди. Редно е честотата на разпределение на подобраните пет SNPs в българската група здрави индивиди да се сравни и с други кохорти различни от европейската раса.

Друг недостатък на научния труд, е че е потърсена асоциация само между нивата на експресия в плазмата на микро-РНК-ите, в чийто гени са изследваните SNP и общата преживяемост при пациентите. Редно е да се потърси асоциация между нивата на експресия в плазмата на микро-РНК-ите, в чийто гени са изследваните SNP и други клиничко-патологични характеристики като преживяемост без прогресия (PFS), RAS мутационен статус и вид противотуморна терапия прилагана като първа линия лечение. Предвид проявената самокритичност от страна на докторанта по отношение на изброените проблеми, вярвам, че този научен труд ще бъде разширен и оптимизиран в близкото бъдеще.

Научната продукция на кандидата, свързана с темата на дисертационния труд, включва 9 публикации, 7 от които са в международни издания с импакт фактор.

Заключение

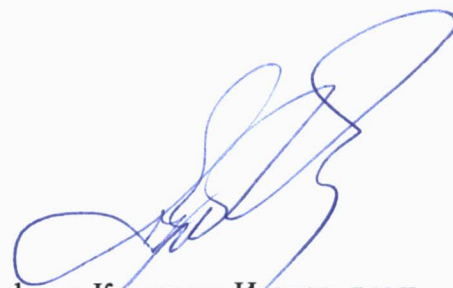
Дисертацията на д-р Ростислав Манев на тема „Единични нуклеотидни полиморфизми в гените за некодиращи РНК-и като диагностични и прогностични маркери при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий“ представлява завършен, акуратно структуриран дисертационен труд. Той съдържа резултати с оригинален 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 докторантът д-р Ростислав Радославов Манев притежава 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 Ростислав Радославов Манев образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Дата: 04.05.2022

гр. Варна



проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.