

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова, Ръководител на Катедра по Онкология, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Съгласно Заповед на Ректора на МУ Варна № Р-109-111/11.03.2022г. съм избрана за член на Научно жури, а на основание Протокол № 1/25.03.2022г. съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност „Онкология“ с шифър 03.01.46., в област на висшето образование „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“

Относно дисертационен труд на тема: „Единични нуклеотидни полиморфизми в гените за некодиращи РНК-и като диагностични и прогностични маркери при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий“

Автор: д-р Ростислав Радославов Манев

Научни ръководители: доц. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м

доц. Мария Атанасова Раданова, д.б.

1. Значимост на проблема, формулиране на целта и задачите

Колоректалният карцином е едно от социално значимите заболявания в съвременната медицинска наука и представлява предизвикателство за практикуващия онколог. Усъвършенстването на диагностичните методи, хирургичното лечение, откриването и приложението на различни предиктивни биомаркери, персонализирания подход в лекарственото лечение значително подобряват общата преживяемост и качеството на живот на пациентите. Въпреки всичко това 5-годишната преживяемост на болни в метастатичен стадий остава ниска - под 14%.

Единичните нуклеотидни полиморфизми са честа генетична вариация, имаща отношение към различни функционални процеси, определящи индивидуалната чувствителност към определени онкологични заболявания, в това число и КРК, което е и причината те да се използват като биомаркер за прогнозиране на риска от възникването му.

МикроРибонуклеиновите киселини са РНК молекули с важна роля в редица биологични процеси като клетъчна диференциация, пролиферация, онкогенеза, апоптоза и др. Имат важно значение за регулиране на генната експресия, включително експресията на прото-онкогени и туморни супресорни гени.

Единични нуклеотидни полиморфизми в гените на миРНК могат да модулират експресията им и по този начин да повлияят на степента на риска от възникване на онкологична болест, ефикасността на провежданото лечение и прогнозата на пациента. Подобни изследвания върху българска пациентска популация до момента не са провеждани.

Всичко това е определило и формулирането на целта и основните задачи на научното изследване, представени в дисертационния труд.

2. Структура на дисертацията

Представеният дисертационен труд съдържа 146 страници и е онагледен с 40 таблици и 35 фигури. Научният труд съдържа следната 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.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, спазени са пропорциите между отделните раздели, отговаря на изискванията на Закона за развитие на научния състав на РБ.

3. Литературна осведоменост

Докторантът представя задълбочен литературен анализ на голям обем научна информация. Представя актуални данни за честота, заболяемост, преживяемост при КРК, съвременен поглед върху рисковите фактори, патогенезата на заболяването, познатите и използвани до момента биомаркери, както и използването на РНК като биомаркери. Тъй като miRNAs притежават способността да се държат като туморни супресори, като онкогени или и като двете едновременно, нивата на експресия на определени miRNAs са свързани с прогнозата на болните с КРК в метастатичен стадий, нивата на други mi RNAs се използват за скрининг и начална оценка на пациентите. Модулацията на lnc RNAs от

друга страна може да се обсъжда като терапевтично средство. Представена е и обща информация за миРНК - биосинтеза, транскрипцията и матурацията им, както и връзката им с КРК. Последната част на литературния обзор е посветена на единичните нуклеотидни полиморфизми, както и на възможността SNP в гените на миРНК да повлияят риска от възникване на КРК, отговора към провежданото лечение и прогнозата на пациентите.

Представени са и резултати от проведени до момента изследвания в световен мащаб. Видно е, че такива проучвания сред българска пациентска популация не са провеждани.

4. Методично ниво и дизайн на научното изследване

Представено е ретроспективно проучване с включени 101 пациенти, отговарящи на формулираните включващи критерии и без наличие на изключващи критерии. Описани са извършените рутинни клинични изследвания и специфичните такива. Представени са използваните методи за статистическа обработка на получените резултати.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите

Съществува съответствие между поставената цел, формулираните задачи и докладваните получени резултати, обобщени в дискусията и изводите. Данните от проведеното собствено проучване докторантът е онагледил с таблици, фигури и графики. Като основен фокус на изследването е изведено търсенето на единични нуклеотидни полиморфизми в гените на некодиращи миРНК-и като диагностични и прогностични биомаркери при избраната група пациенти. Търсена е корелация между носителството на определен генотип/алел на изследваните пет SNPs в гените за миРНК-и и ролята им в оценката на риска от развитие на КРК. Оценено е плазменото ниво на ми-РНК, в чиито гени са локализирани изследваните полиморфизми, при пациенти и при здрави контроли.

6. Анализ на изводите и приносите

Формулирани са 10 извода, отразяващи получените резултати. Изводите са ясни и конкретни. Приемам представените приноси. За първи път в България се докладват данни за алелната честота и генотипното разпределение на полиморфизми в гените за некодиращи миРНК-и сред здрави индивиди. За първи път в България са получени данни за ролята на някои полиморфизми като потенциални диагностични биомаркери за КРК. За първи път се докладва ролята на някои единични нуклеотидни полиморфизми като потенциални биомаркери с прогностично значение при пациенти с метастатичен КРК. За

първи път се докладва корелация между носителството на определен генотип/алел на изследваните SNPs и общата преживяемост при тези пациенти.

Докторантът представя 9 научни публикации, свързани с дисертационния труд, на които е съавтор.

Авторефератът е от 84 страници, съдържа основните глави от дисертационния труд.

7. Заключение

Дисертационният труд на д-р Ростислав Радославов Манев представлява задълбочена и сложна научна разработка. Темата е актуална, дисертабилна, обширна. Приложените методи са адекватни за постигане на формулираните цели и задачи, резултатите са убедителни, изводите са ясно формулирани, приносите са значими с теоретична и потенциална практическа стойност.

Дисертационният труд на тема „Единични нуклеотидни полиморфизми в гените за некодиращи РНК-и като диагностични и прогностични маркери при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий“ покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Ростислав Радославов Манев и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да му бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“.

Изготвил становището: доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова - Господинова, д.м.

