

СТАНОВИЩЕ

От доцент д-р Желязко Илиев Арабаджиев, дм
Началник отделение по медицинска онкология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“-
ЕАД, гр. София

Съгласно заповед № Р-109-11 / 11.03.2022 г. на Ректора на Медицински университет – Варна и Протокол №1 / 25.03.2022г. , съм избран да изготвя становище по дисертационния труд на д-р Ростислав Радославов Манев.

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"

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 Ростислав Радославов Манев

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Колоректалният карцином (КРК) е третото по честота злокачествено заболяване, което е причина за смърт при онкологично болни пациенти в световен мащаб. В последните десетилетия броят на регистрираните случаи на КРК се увеличава драстично, но развитието на диагностичните методи, хирургичното лечение и прилагането на индивидуални алгоритми за противотуморно лечение значително подобряват качеството на живот и общата преживяемост при болните с КРК. Въпреки това 5 годишната преживяемост при пациенти с КРК в IV стадий е под 14%. Липсата на скрининг при лица във възрастова група над 50 години увеличава вероятността за развитие на инвазивен КРК. Поради тази причина се търсят устойчиви и надеждни предиктивни и прогностични маркери при болни с колоректален карцином в IV стадий, като опит за оптимизиране на лечението им.

Единичните нуклеотидни полиморфизми (single nucleotide polymorphisms, SNPs) се разглеждат като биомаркер за прогнозиране на риска от солидни тумори с различни първични локализации, в това число и КРК. Микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) са РНК-молекули притежаващи важна роля в различни биологични процеси, като ембрионално развитие, клетъчна диференциация, пролиферация, апоптоза, инсулинова секреция и онкогенеза и др. Микрорибонуклеиновите киселини не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генната експресия. 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. Изследванията в тази насока в света са малко, предимно в азиатски популации, а такива изобщо досега не са провеждани в българска популация.

По тези причини дисертационният труд на д-р Манев има актуално значение, както от теоретична така и от практическа гледна точка и притежава принос в стратегията при диагностиката и терапията на КРК.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Дисертационният труд съдържа 146 стандартни страници и съдържа следните раздели: литературен обзор 58 страници, цел и задачи 1 страница, изследвани групи и методи 15 страници, собствени резултати 30 страници, обсъждане 2 страници, заключение 1 страница, изводи 1 страница, приноси 1 страница и библиография. Трудът е онагледен с 40 таблици и 35 фигури с високо качество и информативност. Литературната справка включва 257 литературни източника, от които 3 на кирилица и 254 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.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

Литературният обзор е написан с експертно и задълбочено. Разгледани са епидемиологията, етиологията, генетичната предразположеност, диагностиката, стадирането и лечение на КРК на съвременно ниво. Основно място е отделено на микроробинуклеиновите киселини (миРНК) и полиморфизмите в тях като диагностични и прогностични маркери при КРК. Критично е подхотено към научните публикации по темата и са изведени основните проблеми и нерешени въпроси в тази насока.

Прави впечатление широката информация, с която борави дисертанта, правилната употреба на научната терминология и пълното и правилно цитиране на авторите на научните публикации в областта. Трябва да се отбележи прецизираната насоченост и прагматизираната всеобхватност на обзора към разглеждания проблем, което определя д-р Манев като многостранен и отлично подготвен изследовател. Библиографията включва 257 литературни източника. Прави много добро впечатление актуалността на използваната литература, като повече от 60% от източниците са от последните 10 години.

Целта на дисертацията е логично продължение на литературния обзор, 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 и възможността за конкретно им приложение в практическата дейност.

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

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В раздел Изследвани групи и методи са представени включените в научния труд пациенти с правилно дефинирани включващи критерии и описание на използваните методи. Дисертационният труд се основава на проспективен анализ върху 101 пациенти метастатичен стадий на КРК, провеждали първа линия само флуоропиримидин базирана химиотерапия или в комбинация с анти-VEGF или с анти-EGFR таргетна терапия. Анализът е проведен сравнително с група от 90 здрави доброволци, сходни по демографски показатели с пациентите. Всички участници в изследването са предоставили писмено информирано съгласие, а самото изследване е одобрено с протокол на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) при МУ-Варна.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати са изложени на 30 страници, като следват хода на поставените задачи и са подробно представени, онагледени със статистически обработени цифрови таблици и графики.

Корелациите на носителството на определен генотип/алел на изследваните пет SNPs в гените за миРНК-и се посочват детайлно и последователно по отношение на предикцията на риск от развитие на КРК, общата преживяемост, а по отношение на нивата на ми-РНК-и плазмата – по отношение на общата преживяемост на пациентите.

Резултатите са обект на аналитична дискусия спрямо литературни референции, формулирани са креативни хипотези.

6. Анализ на изводите и приносите:

Въз основа на получените резултати авторът синтезира 8 извода, които са написани конкретно и ясно и имат отношение към поставената цел и разработените задачи.

Изводите от анализа на пробите на пациентите с мКРК и здравите доброволци обосновават диагностичните и прогностични корелации на петте изследвани единичните нуклеотидни полиморфизми в ми-РНК-и: (1) установено е сходство в разпределението на изследваните полиморфизми в здрави индивиди и други европейски кохорти; (2) Хетерозиготните индивиди с rs2910164 - miRNA-146a се характеризират с нисък риск от развитие на заболяването (3) полиморфизмът rs2682818 - miR-618 също се проявява като протективен по отношение на КРК (4); Носителите на доминантния А алел в хомозиготно състояние с rs353293 - miRNA-143/145 се характеризират с висок риск от развитие на КРК; (5) носителите на генотип ТТ с rs7372209 имат значително по-дълга средна обща преживяемост (OS); (6) хомозиготните по А алела (AA) на rs353293 - miRNA-143/145 пациенти имат също по-дълга средна обща преживяемост (OS); (7) ТТ rs7372209 генотипът е оценен като рисков фактор за развитие на тумор в десен колон; (8) нивата на miRNA-26a-1,

miRNA-146a, miRNA-618 и miRNA-181b в плазмата имат диагностично значение.

Приемам представените приноси на дисертанта, които могат да се определят като теоритични и научно-приложни .

За първи път в националната клинична онкология и генетика се представят данни за алелната честота и генотипното разпределение на полиморфизми в гените за некодиращи ми-РНК-и сред здрави индивиди. Оригинални са и интерпретациите за връзка между наличие на определение нуклеотидни полиморфизми в гените за некодиращи РНК-и и ролята им като потенциални биомаркери, които биха могли предскажат риск от развитие на болестта и прогнозата на протичане на КРК. Представените данни потвърждават смисъла и необходимостта от генетично профилиране за наличие на определени генетични алтерации – единични полиморфизми и генотипни сигнатури – с цел ранна диагностика и правилни последващи терапевтични стратегии при метастатичен КРК.

Във връзка с дисертацията д-р Манев представя 9 реални публикации в реферирани международни и национални издания с импакт фактор.

Дисертационният труд е написан ясно и стегнато, на добър литературен български език.

Авторефератът е написан стегнато и отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд.

Заключение:

Дисертационният труд на д-р Ростислав Радославов Манев е задълбочена и прецизно проведена научна разработка.

Дисертацията е актуален труд с научна-приложна стойност. Целта и задачите са точно поставени, получените резултати са убедителни, изводите са ясно формулирани и изчерпателни. Приносите имат теоретична и практична стойност и представляват база за бъдещи научно-изследователски проучвания. Дисертационният труд покрива количествените 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 Ростислав Радославов Манев и препоръчвам на почитаемото Научно жури да му присъди научната и образователна степен „ДОКТОР”.



Доцент д-р Желязко И. Арабаджиев, дм