

СТАНОВИЩЕ

От Доц. д-р Елеонора Димитрова, д.м.,

Ръководител на Катедра по Онкология,

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Съгласно Заповед № Р-109-141/ 09.04.2024 г. на Ректора на Медицински Университет – Варна съм избрана за член на Научно жури, а на основание на Протокол №1/ 12.04.2024 г. съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.Медицина, докторска програма „Хематология и преливане на кръв“

относно дисертационен труд на тема : *„Биомаркери за оценка на костната болест при мултиплен миелом“*

Автор : д-р Владимир Тодоров Геров, докторант в самостоятелна форма на обучение

Научен ръководител : Проф. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

1.Кратки сведения за кандидата

Д-р Владимир Геров е роден на 24.02.1961 г. в гр. Шумен. През 1980 г. завършва IV ЕГ „Фредерик Жолио-Кюри“ с усилено изучаване на френски език. Дипломира се като магистър по медицина в МУ- Варна през 1988 г. През 1995 г. придобива специалност по Вътрешни болести, през 1997 г. – по Клинична хематология. От 2006 г. е магистър по Здравен мениджмънт (МУ – Варна). През 2016 г. преминава обучение – високоспециализиран курс по трансплантация на стволови клетки. Професионалният си път започва като лекар – терапевт в БМП- Шумен, от 1989 до 1991 г. работи като семеен лекар в ДКЦ Шумен, от 1992 г. до 2014 г. работи в Клиника по Хематология, а от 2014 г. до момента – в Отделението по трансплантация на стволови клетки към Клиниката по Хематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. От 2010 г. досега е хоноруван асистент към Втора катедра по Вътрешни болести, МУ – Варна. Д-р Владимир Геров е специализирал в трансплантационни центрове във Франция (2015 г.), Хърватия (2016 г.) и в Германия (2017г.). Участвал е в научни изследователски проекти на тема „Изследване на оксидативен стрес по време и след антитуморно лечение при болни с остри миелобластни левкемии с оглед възможностите за повлияването му с антиоксидантни медикаментозни средства“ и „Нови молекулни биомаркери за оценка на костната болест при мултиплен миелом“ (Фонд наука, МУ – Варна). Д-р Владимир Геров има професионални и научни интереси в областта на диагностиката и лечението на остри левкемии, множествен миелом,

трансплантации при онкохематологични заболявания, оксидативен стрес при онкохематологични болести и др. Владее френски и английски език. Член е на БЛС, БНДХ и на Европейското сдружение по костно – мозъчна трансплантация.

2.Значимост на проблема, формулиране на целта, задачите и хипотезите

Мултиплиеният миелом е едно от най – разпространените хематологични злокачествени заболявания с все по-нарастваща честота в световен мащаб. Миелом – индуцираната костна болест (MBD) е най-значимата клинична изява на мултиплиения миелом. Въпреки напредъка в лечението на ММ, въвеждането на нови медикаменти и терапевтични режими, миелом – индуцираната костна болест остава водеща причина за инвалидизирането и високата смъртност при болните с ММ. Прогресията на болестта е свързана често с влошаване на проявите на MBD като изразени костни болки, патологични фрактури, гръбначно – мозъчна компресия, хиперкалциемия и др. Проучването на патофизиологичните и патогенетичните механизми на MBD могат да доведат до нови възможности за внедряване в клиничната практика на биомаркери за ефективно мониториране на развитието и прогресията на костната болест, за проследяване на ефекта от провежданото лечение. Изясняването на сигналните пътища, имащи отношение към нарушения баланс между остеокластогенезата и остеобластогенезата би спомогнало за разработване на нови медикаменти, насочени към възстановяването му, и по този начин – за спиране на прогресията на MBD. Използваните в момента в рутинната клинична практика биомаркери служат за стратификация на риска на пациенти с ММ и оценка на туморния товар. Стандарт за оценка на костната болест са образните изследвания.

Търсенето и въвеждането на серумни биомаркери за оценка на костния метаболизъм биха допълнили данните, получавани от образните методи, а също така биха спомогнали за разработването на нови таргетни терапии за лечение на MBD и подобряване на преживяемостта на пациентите с ММ.

Всичко това е довело до дефинирането на конкретна цел: „Да се оцени ролята на костните биомаркери склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин и периостин за развитие на костната болест при новодиагностицирани пациенти с множествен миелом и проследи тяхната динамика в хода на провежданото лечение“. Ясно формулирани са осем задачи, които служат на целта и хипотезите на проучването.

3.Структура на дисертацията

Дисертационният труд съдържа 184 страници, от които - „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 40 страници, „Цел и задачи“ 1 страница, „Материали и методи“ – 10 страници, „Резултати“ – 68 страници, „Дискусия“ – 30 страници, „Изводи“ – 2 страници, „Приноси“ – 2 страници, „Библиография“ – 24 страници.

Дисертацията е онагледена с 50 таблици и 52 фигури.

Библиографията включва 424 литературни източника, от които 1 на кирилица, 421 на латиница и 2 интернет сайта.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана и подредена. Отделните раздели имат логична последователност и комплексно съдържание. Научният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България.

4. Литературна осведоменост

Докторантът представя задълбочен анализ на голям обем научна информация. Представени са данни за епидемиологията, рисковите фактори за развитие на ММ, за молекулните механизми на взаимодействие на миеломните клетки с костномозъчните стромални клетки. Показани са сигналните пътища, имащи отношение към патогенезата на MBD. Подробно са представени данни за структурата, биологичната роля, значението за развитие на различни заболявания, за регулирането на имунния отговор и отношението към MBD на биомаркерите Dickkopf-1, sRANKL (оста RANK/RANKL), склеростин, остеопонтин, периостин, както и наличните до момента резултати от проучвания за динамиката им в хода на развитието на болестта и прилагането на различни терапевтични режими.

5. Дизайн на проучването и методология

Представени са резултати от едноцентрово и проспективно проучване на 74 лица – 41 новодиагностицирани пациенти с ММ и 33 здрави лица, формиращи контролната група, проведено в Клиниката по Хематология, УМБАЛ „Света Марина“ - Варна през периода 01.06.2021 г. – 31.12.2022 г. Пациентите са подбрани според включващите и изключващите критерии, описани подробно в дисертационния труд. Дизайнът на проучването включва следните етапи – T0 (преди началото на лечението), T1 (след проведено четири курса ХТ), T2 (след проведени допълнителни четири курса ХТ), TA (три месеца след проведена автоложна стволково-клетъчна терапия). Описани са извършените рутинни лабораторни, клинични и образни изследвания, както и специфичните такива при всички сформирани групи пациенти на всеки един обособен от дизайна на проучването етап. Представени са използваните методи за статистическа обработка на получените резултати.

6. Съответствие между цел, резултати и изводи

Налице е съответствие между поставената цел, формулираните задачи и получените резултати, обобщени в дискусията и изводите. Данните от проведеното проучване докторантът е онагледил с таблици, фигури и графики. Търсени са корелации между нивата на изследваните биомаркери и някои демографски показатели, както и с рутинни хематологични, биохимични и морфологични показатели, стадия на заболяването, костната болест и постигнатия ефект от проведеното лечение при отделните групи пациенти.

7. Анализ на изводите и приноси

Формулирани са дванадесет извода, синтезиращи най – важното от получените резултати. Изводите са ясни и конкретни.

Сред основните приноси с оригинална научна стойност на дисертационния труд са следните:

- за първи път е изследвана оригинална комбинация от нови костни биомаркери за оценка едновременно на потисната остеобластна активност, повишена остеокластна активност и променена костномозъчна среда, благоприятстваща пролиферацията на миеломните плазматични клетки;
- за първи път се доказва, че изследваната оригинална комбинация от нови костни биомаркери отразява промените в костния мозък и клиничните характеристики на заболяването, което прави възможна по – добрата оценка на състоянието на пациентите с ММ както в момента на диагностицирането, така и в хода на проследяването им;
- за първи път е изследвана динамиката в серумните нива на новите костни биомаркери в хода на лечението и е анализирана зависимостта им от отговора към провежданата терапия.

Сред основните приноси с приложна научна стойност са следните:

- новите костни биомаркери биха могли да се използват като допълнителни параметри за оценка на стадия и прогресията на ММ;
- новите костни биомаркери биха могли да се използват като допълнителни данни за оценка на костната болест при ММ;
- новите костни биомаркери биха могли да служат като допълнителни параметри за оценка на отговора на новодиагностицираните пациенти към прилаганото лечение;
- доказваният потенциал на новите биомаркери да отразяват адекватно патогенетичните механизми на костната болест дава основание те да бъдат валидирани сред по – голям брой пациенти с ММ;
- резултатите от дисертационния труд биха могли да послужат при разработването на нови таргетни медикаменти, насочени срещу прогресията на костната болест при ММ;

Докторантът представя четири научни публикации, свързани с дисертационния труд.

Авторефератът е от 115 страници и съдържа всички основни глави от дисертационния труд.

8. Заключение

Дисертационният труд на д-р Владимир Тодоров Геров представлява задълбочена научна разработка, посветена на важен медико – социален проблем – оценка на костната болест, основна причина за инвалидизацията и смъртността при болни с ММ, една от най-честите злокачествени хематологични нозологии. Темата е актуална и обширна. Методите, приложени в проучването, са съответни на формулираните цел и задачи. Резултатите са добре анализирани, изводите са ясно формулирани. Налице са приноси с оригинална научна стойност и с приложна научна стойност.

Дисертационният труд на тема „Биомаркери за оценка на костната болест при мултиплен миелом“ покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Въз основа на всичко гореизложено давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Владимир Тодоров Геров и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да му бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

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