Становище

от

Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм,

Началник клинична лаборатория и имунология

Национална транспортна болница - София

на

дисертационен труд

БИОМАРКЕРИ ЗА ОЦЕНКА НА КОСТНАТА БОЛЕСТ ПРИ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Докторска програма „Хематология и преливане на кръв“

Автор: Д-р Владимир Тодоров Геров

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

Мултиплениият миелом представлява 1,0%-1,8% от всички злокачествени новообразувания и е третото най-често срещано хематологично злокачествено заболяване. За периода от 1990 г. до 2016 г. ръстът на заболеваемастта е нарастнал със 126%. Причините за увеличената честота на миеломната болест се свързват от една страна с подобрената диагностика, а от друга с увеличено разпространение на рисковите фактори като възраст, намалената физическа активност, затлъстяване, промени в околната среда.

Миелом-индуцираната костна болест е една от най-съществените клинични прояви на мултипления миелом. При близо 80% от новодиагностицираните пациенти с миелом се установява поне една или повече остеолитични костни лезии. При 25% от останалите пациенти, костни нарушения ще се появят в хода на болестта.

В клиничната практика все още липсват надеждни биомаркери, които да дават представа за степента на костното засягане. Към настоящия момент образните изследвания се приемат като златен стандарт за оценка на пораженията в костта. В сравнение с образните техники обаче, серумните биомаркери дават по-ранна оценка на метаболитните промени в костната тъкан. Това ги прави ценен маркер за диагноза, проследяване и прогноза на болните с мултиплен миелом. Поради участието на костните биомаркери в редица процеси, свързани с ремоделирането на костта, те се очертават като подходяща мишена за прицелна терапия на костната болест при мултиплен миелом.

Това прави темата на дисертацията актуална, съвременна и значима.

Представеният дисертационен труд е написан на 184 страници, онагледен е с 52 фигури и 50 таблици. Цитирани са 424 литературни източници, от които 1 в българско и 423 в международни списания.

В началото на **литературния обзор** се разглеждат епидемиологията на мултипления миелом и патогенезата на миеломната костната болест. Описани са взаимодействията на миеломните клетки с клетките от костно-мозъчното микрообкръжение – остеобласти, остеокласти, остеоцити, стромални клетки, ендотелни и имунни клетки. Представени са основни сигнални пътища, включени в патогенезата на миеломната костна болест - PI3K/Akt/mTOR, NF-κB, JAK/STAT, Ras/Raf/MEK/Erk , RANK/RANKL/OPG, Wnt/β-catenin.

Разгледани са биомаркерите, определящи нарушения баланс на процесите на костно ремоделиране: Dkk-1 и склеростин като инхибитори на остеобластната активност, sRANKL като основен остеокластен активатор, остеопонтин и периостин като важни белтъци на екстрацелуларния матрикс. За всеки от биомаркерите е представена обща характеристика, структура, генна експресия, механизъм на действие, биологична роля и ролята му в развитието на миеломната костна болест. При обобщаване резултатите от клиничните проучвания се изтъква, че често те са неоднозначни и противоречиви. Това налага необходимостта от допълнителни изследвания за изясняване ролята на различни молекули, участващи в регулацията на остеокласти, остеобласти и остеоцити.

Като цяло литературният преглед показва добра информираност, критичен анализ и логично обединяване на научните факти. Изводите от литературния преглед са логични и правят плавен преход към следващата глава на дисертационния труд.

Целта на разработката е 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. Целта е формулирана ясно и точно.

Логично са **изведени 8 задачи**.

Материал и метод. Изследвани са общо 74 лица – 41 новодиагностицирани пациента с множествен миелом и 33 здрави лица. Проучването е проведено в 4 етапа: Т0 (преди започване на лечението), Т1 (след проведени 4 курса химиотерапия), Т2 (след проведени допълнителни 4 курса химиотерапия) и ТА (три месеца след проведена автоложна стволово-клетъчна терапия). На всички пациенти са изследванирутинни лабораторни параметри (ПКК, ДКК, биохимични показатели), серумен парапротеин, леки вериги на имуноглобулини в серум и урина. Определени са серумните нива на склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин и периостин с помощта на ELISA методи с готови търговски китове на Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, China. Извършена е костно-мозъчна пункция с цел морфологична оценка на костния мозък, установяване процента на плазмоклетъчна инфилтрация и флоуцитометрично установяване на клоналност. Посредством целотелесна нискодозова компютърна томография е извършена оценка за налична или отсъстваща костна болест.

Използваните методи са съвременни и надеждни. Те дават възможност за получаване на достоверни резултати, съответстващи на общоприетите световни стандарти за подобен род проучвания. Получените данни са анализирани чрез подходящо подбрани статистически методи (GraphPadPrism и IBM®SPSS®Statisticsv. 23).

Резултатите са представени в 7 раздела в съответствие с поставените задачи. Костните биомаркери (Dkk-1, склеростин, sRANKL остеопонтин и периостин) са оценени при поставяне на диагнозата, в зависимост от стадия на заболяването, степента на костната болест и костно-мозъчната инфилтрация с плазматични клетки. Изследвани са корелационните взаимовръзки между серумните нива на костните биомаркери с рутинни хематологични, морфологични и биохимични показатели. Проследена е промяната на

костните маркери в хода на лечението и в зависимост от терапевтичния отговор. Оценена е диагностичната надеждност и прогностична стойност на Dkk-1, склеростин, sRANKL, остеопонтин и периостин като маркери за оценка на миеломната костна болест.

Обсъждането на получените резултати е направено въз основа на получените резултати и литературните данни. То е ясно, точно и в съответствие с обобщението на резултатите са формулирани **12 извода от дисертационния труд**.

В дисертацията са изтъкнати **8 приноса** – 3 с оригинална и 5 с приложна научна стойност. Споделям приносите на труда, които имат както научно-теоретичен, така и научно-приложен характер. Те са с висока национална и международна научна и практическа стойност.

Публикациите във връзка с дисертационния труд са 4 (2 в български и 2 в международни научни списания с висок импакт фактор). Във всички разработки д-р Геров е първи автор. Дисертантът е участвал в 5 научни форума, свързани с дисертационния му труд.

Авторефератът отговаря на изискванията. Отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели.

В **заключение,** въз основа на представения ми материал, считам че **д-р Владимир Тодоров Геров** е придобил теоретични и методични познания и професионални умения, като е изпълнил планираните задачи точно и систематично. Считам, че дисертационният труд по обем, съдържание и актуалност отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в република България и препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р **Владимир Тодоров Геров** образователна и научна степен „Доктор" по докторска програма „Хематология и преливане на кръв".

24. 04. 2024.
София

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

Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм