

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Николай Цонев, д.м.

Катедра Онкология, МУ- Варна

Относно дисертационен труд на тема:

**БИОМАРКЕРИ ЗА ПЕРСОНАЛИЗИРАН ПОДХОД ПРИ ПОДБОРА НА
ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОМНА БОЛЕСТ**

Автор: Д-Р РАДИ ЕВГЕНИЕВ ЛУКАНОВ

Със заповед № Р-109-149/13.03.2025 г. на Ректор на МУ – Варна и на основания чл. 24, ал.6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ, чл. 68, ал. 1 от Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна съм избран в Научно жури и представям становище по дисертационния труд на д-р Ради Евгениев Луканов.

Научният труд на докторанта е правилно структуриран като последователност и обем на разделите. Има отлична и съвременна визуализация с подходящо избрани графични средства - фигури, графики, таблици.

Дисертационният труд е оформен в съответствие с изискванията на Закона за условията и реда за придобиване на научни степени и звания, а именно разработен е на 134 страници, от които: въведение – 2 стр., литературен обзор - 22 стр., цел и задачи – 2 стр., изследвани групи и методи – 8 стр., резултати - 37 стр., дискусия - 11 стр., изводи - 1 стр., приноси - 2 стр., библиография - 23 стр.

Библиографията включва 214 източника.

Авторефератът съдържа 71 страници и отговаря напълно на текста на дисертационния труд.

I. Актуалност на темата

Множественият миелом е второто по честота злокачествено хематологично заболяване, характеризиращо се с клонална пролиферация на плазматични клетки в костния мозък и многобройни системни прояви. Въпреки че през последното десетилетие се наблюдава значителен напредък в диагностичните методи и разработването на по-ефективни терапевтични схеми, Множественият миелом продължава да бъде заболяване с висока заболяемост и смъртност. Традиционният диагностичен подход при Множественият миелом се базира върху комбинация от морфологични, цитогенетични, имунологични и образни методи. Въпреки това остават множество предизвикателства – от липсата на достатъчно чувствителни маркери за ранно откриване и стратифициране на риска до проследяване на отговора от лечението и навременно регистриране на релапс. През последните две десетилетия голям брой протеини, биомолекулярни и генетични маркери са били обект на интензивни проучвания. До сега въпреки, че има много публикувани препоръки за включването на нови прогностични маркери, не е постигнат ясен консенсус за повечето от изследваните нови показатели и те много бавно навлизат в ежедневната практика.

Микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) са малки РНК-молекули, изградени от около 21-25 нуклеотида, които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генната експресия, като първите съобщения за миРНК датират от 1993 г.

МикроРНК притежават някои особености, които ги правят подходящи за биомаркери:

- тяхната експресия е много често дисрегулирана при онкологичните заболявания,
- експресията на миРНК е тъканспецифична,
- миРНК имат много висока стабилност във формалинфиксирани тъканни проби,
- миРНК имат много висока стабилност в серум и плазма. Те избягват разграждането от ендогенната РНКаза чрез сформирването на микровезикули, екзоми и други микрочастици,
- възможно е изследването на миРНК в други телесни течности – урина, слюнка,
- възможно е изследването на миРНК във фецес.

II. Цел и задачи

Дефинирането на целта на дисертационния труд е ясно формулирана:

Да се изследват нивата на експресия на подбрани циркулиращи миРНК при пациенти с новодиагностициран ММ и здрави контроли. Пациентската група ще се изследва повторно след 6 месеца. Основната цел е да се докаже специфична експресия на предварително подбраните миРНК в момента на диагнозата и след 6 месеца лечение. Резултатите се съпоставят с отговора от лечение, промяната в клиничното състояние и лабораторните показатели.

В точка 3.2. са формулирани ясно 14 задачи.

III. Методика на проучването

Материална база за реализиране на дисертационния труд:

- Клиника по клинична хематология УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна
- Лаборатория по клинична имунология към Катедра по медицинска генетика, Медицински университет и Университетска болница „Света Марина“ – Варна

Тип на проучването: проспективно неинтервенционално едноцентрово клинично изпитване. Изследването обхваща периода 2022 – 2024 г. с участници 56 пациенти, които отговарят на включващите критерии и нямат изключващи критерии, и 12 здрави доброволци.

За всеки пациент в проучването е създадено медицинско досие.

Лабораторният метод, използван в настоящото проучване, е РНК изолация и Real-time PCR, осъществен чрез реактив miRNeasy Serum/plasma Kit(Qiagen).

За статистическата обработка на данните е използван специализиран софтуер за статистическа обработка IBM SPSS Statistics, GraphPad Prism Windows.

IV. Оценка на дисертационния труд и приносите:

Докторантът д-р Ради Луканов е представил резултатите, изводите и приносите в няколко раздела:

Като изводи е формулирал 6 точки:

- Установяват се значително по-високи стойности на miR-126, miR-199a при пациенти с множествен миелом в сравнение със здрави контроли.
- Доказа се сигнификантна обратнопропорционална връзка между нивата на miR-126-5p и miR-199a с бета-2 микроглобулин.
- Установи се и умерена положителна зависимост между експресионните нива на miR-199a-5p и хемоглобин.
- Регистрираха се значимо по-високи стойности на miR-126-5p при пациентите в (CR+VGPR) след проведено лечение, сравнено с нелекувани, резултат, който се доближава до стойностите на контролната група.
- MiR-126-5p и miR-199a-5p демонстрират сигнификантни характеристики като диагностични биомаркери от проведени ROC анализи.

- Високите нива на miR-214-3p и miR-497-5p са свързани с повишен риск от прогресия на заболяването и ранна смърт.

Сред най-значимите приноси на работата са:

- За първи път е проведено изследване на плазмените нива на miR-126-5p, miR-199a-55, miR-214-3p, miR-497-5p и miR-373-3p при голяма група пациенти с рядка хематологична неоплазия като множествен миелом.
- За първи път се изследва връзката на miR-126-5p, miR-199a-55, miR-214-3p, miR-497-5p и miR-373-3p с редица клинично-лабораторни и молекулярно генетични фактори при новодиагностицирани пациенти с множествен миелом.
- За първи път е изследвана динамиката в серумните нива на miR-126-5p, miR-199a-55, miR-214-3p, miR-497-5p и miR-373-3p в хода на терапевтичния процес и е анализирана зависимостта им от отговора към терапията.
- За първи път в България е изследвана диагностичната роля на miR-126-5p, miR-199a-55, miR-214-3p, miR-497-5p и miR-373-3p при пациенти с множествен миелом.
- За първи път в България е оценена предиктивната роля на miR-126-5p, miR-199a-55, miR-214-3p, miR-497-5p и miR-373-3p за прогресия на заболяването и ранна смърт при пациенти с множествен миелом.

V. Заключение

Дисертационният труд съдържа научни и научно – приложни резултати с оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника на МУ – Варна. Представените материали (дисертация, публикации и научни съобщения) съответстват на специфичните изисквания на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторанта доктор Ради Евгениев Луканов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната

специалност клинична хематология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното давам своята ПОЛОЖИТЕЛНА оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по – горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси като предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Ради Евгениев.

Изготвил становището:

/Проф. д-р Николай Цонев, д.м./

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