

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова- Господинова, д.м.

Ръководител на Катедра по „Онкология“, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Съгласно Заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-148/ 13.03.2025г. съм избрана за член на Научно жури, а на основание Протокол № 1/ 25.03.2025г. съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, по Докторска програма „Хематология и преливане на кръв“, в професионално направление 7.1. Медицина от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Относно дисертационен труд на тема: „Роля на подобрени плазмени микроРНК-и като диагностични и прогностични маркери при миелодиспластичен синдром“

Автор: д-р Свилена Ангелова Атанасова, докторант в редовна форма на обучение към Втора катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

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

1. Значимост на проблема, формулиране на целта и задачите

Миелодиспластичният синдром (МДС) представлява хетерогенна група заболявания на хемопоезата с променлив клиничен ход и прогноза, чиято точна диагностика и рискова стратификация остават предизвикателство в ежедневната практика. Откриването на нови биомаркери с потенциал за ранна диагностика, оценка на риска и прогноза е от съществено значение за подобряване на индивидуализирания подход към пациентите с МДС.

МикроРНКите (миР) като регулатори на генната експресия предизвикват все по-голям интерес като минимално инвазивни биомаркери в редица хематологични заболявания, включително МДС. Проучването на тяхната експресия в плазмата може да допринесе за разширяване на съществуващите знания относно патогенезата на заболяването, както и за разработване на нови диагностични и прогностични алгоритми.

Всички тези факти довеждат до дефинирането на конкретна цел на настоящото проучване: “да се оценят нивата на експресия на подобрени пет микроРНКи — миР-22, миР-144, миР-16, миР-451а и let-7а — при пациенти с МДС, да се направи сравнителен анализ на резултатите в групите с висок и нисък риск МДС и между пациенти с МДС и здрави контроли, както и да се определи тяхното прогностично значение”. Във връзка с поставената цел ясно формулирани са девет задачи.

2. Структура на дисертацията

Представеният дисертационен труд е с обем от 176 страници, от които „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 46 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 2 страници, „Материали и методи“ – 7 страници, „Резултати“ – 49 страници, „Дискусия“ – 21 страници, „Изводи“ – 1 страница, „Приноси“ – 1 страница, „Научни публикации по темата“ – 1 страница, „Използвана литература“ – 38 страници. Дисертацията е онагледена с 29 таблици и 19 фигури. Библиографията включва 290 заглавия, всички на латиница.

3. Литературна осведоменост

В литературния обзор са представени данни за епидемиологията, диагностичните предизвикателства и съвременните класификации на заболяването, включително новата класификация на СЗО от 2022 г. Анализирани са ролята на основни патогенетични механизми, като генетични и епигенетични нарушения, и е разгледано значението на некодиращите РНК, с акцент върху микроРНКите. Представена е тяхната биогенеза, физиологична и патологична роля в хемопоезата, както и тяхното значение като потенциални диагностични и прогностични биомаркери при МДС. Направен е обстоен преглед на съществуващите данни за връзката между експресията на определени микроРНКи и клиничния ход на заболяването, включително прогресията към остра миелоидна левкемия и отговора към терапия. Отделено е внимание и на потенциала на плазмените микроРНКи като минимално инвазивни биомаркери.

4. Дизайн на проучването

Изследването е проспективно и е проведено в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. Включени са общо 50 участници, от които 40 пациенти с доказан миелодиспластичен синдром и 10 клинично здрави контроли. Подборът е извършен съгласно предварително дефинирани критерии. От венозна кръв е изолирана плазма, от която с помощта на комерсиален кит са извлечени и количествено анализирани пет подбрани микроРНКи чрез RealTime PCR. Използваните методи за статистическа обработка на получените резултати са детайлно описани.

5. Съответствие между цел, резултати и изводи

Налице е ясно съответствие между поставената цел на изследването, формулираните задачи и постигнатите резултати. Резултатите демонстрират, че четири от изследваните микроРНКи – miP-144, miP-16, miP-451a и let-7a – са статистически значимо по-ниски при пациенти с МДС в сравнение със здрави контроли. ROC анализът показва добра до отлична дискриминационна способност на тези микроРНКи, като miP-451a демонстрира най-висока диагностична точност. Логистичната регресия и LASSO анализът допълнително потвърждават, че miP-451a и miP-22 имат най-висока предиктивна стойност. По отношение на стратификацията на риска, let-7a се откроява като значим предиктор както за висок риск по R-IPSS, така и за наличие на МДС с повишен процент бласти. Проведените корелационни анализи разкриват значими връзки между някои микроРНКи и лабораторни показатели като ЛДХ, феритин и еритропоетин, което подкрепя ролята им в регулацията на метаболизма и хемопоезата. Прогностичният

анализ не идентифицира микроРНК с независимо значима връзка с преживяемостта. В заключение, резултатите от изследването демонстрират диагностичния потенциал на подобрите микроРНК при пациенти с МДС.

6. Анализ на изводите и приносите

Формулирани са шест основни извода, които синтезират най-важните резултати от проведеното изследване. Изводите са конкретни, ясно структурирани и отразяват съответствието между получените данни и целите на проучването.

Дефинирани са приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер: Сред основните приноси на дисертационния труд са следните:

- За първи път в България е проведено изследване на плазмени микроРНК (миР-16, миР-144, миР-22, миР-451а и let-7а) при пациенти с миелодиспластичен синдром (МДС) и е оценена тяхната диагностична и прогностична стойност.
- За първи път е анализирана връзката между експресията на избрани микроРНК и основни биохимични показатели (ЛДХ, феритин, еритропоетин), отразяващи метаболитни процеси при МДС.
- Въведен е интегриран статистически подход, включващ еднофакторна и многофакторна логистична регресия, LASSO анализ и ROC анализ за оценка на индивидуалната и комбинираната предиктивна стойност на микроРНКите.
- Потвърдено е, че миР-16, миР-144, миР-451а и let-7а са статистически значимо намалени при пациенти с МДС спрямо здрави контроли, което е в съответствие с международните данни за тяхната диагностична роля.
- Разкрито е, че let-7а е свързана с процента на бласти в костния мозък и с рисковата стратификация по R-IPSS, подчертавайки потенциала ѝ като прогностичен биомаркер.
- Разработен е диагностичен модел, базиран на миР-22 и миР-451а, който демонстрира изключително висока диагностична точност за разграничаване на пациенти с МДС от здрави контроли.
- Подчертана е потенциалната роля на плазмените микроРНК като минимално инвазивен допълнителен инструмент за диагностика и оценка на риска при МДС.

Докторантът е представил четири научни публикации, свързани с дисертационния труд. Авторефератът е с обем от 128 страници и обхваща всички основни части на дисертацията.

7. Заключение

Дисертационният труд на д-р Свилена Ангелова Атанасова представлява задълбочена научна разработка, посветена на МДС, едно от предизвикателствата в съвременната медицина и клинична хематология и на търсенето на все повече маркери за диагноза, оценка на риска и прогноза при хематологичните заболявания. Темата е актуална и обширна. Методите, приложени в проучването, са съответни на формулираните цел и

задачи, резултатите са недвусмислени, изводите са ясно формулирани. Налице са приноси с научно-теоретичен и с научно-приложен характер.

Дисертационния труд на тема „Роля на подобрени плазмени микро-РНК-и като диагностични и прогностични маркери при миелодиспластичен синдром“ покрива показателите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за неговото прилагане.

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

7.05.2025г.

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