

СТАНОВИЩЕ

ПО КОНКУРС ЗА ОНС “ДОКТОР“

**В МУ-ВАРНА, КЪМ КАТЕДРА „ОБЩА И КЛИНИЧНА ПАТОЛОГИЯ,
СЪДЕБНА МЕДИЦИНА И ДЕОНТОЛОГИЯ“, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

От Доц. д-р Силвия Николаева Генова, дм,

Катедра „Обща и клинична патология“

МУ-Пловдив

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”

професионално направление: Медицина

докторска програма: *„Патологоанатомия и цитопатология“*, шифър 03.01.03

Автор: Д-р Марина Георгиева Стоева

Форма на докторантурата: редовна докторантура;

Катедра: „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, МУ-Варна

Тема: ИМУНОХИСТОХИМИЧНА ЕКСПРЕСИЯ НА МАРКЕРА ЗА НЕКРОПТОЗА
RIPK3 ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА;

Научен ръководител: Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.н, Катедра по Обща и
клинична патология, съдебна медицина и деонтология, МУ „Проф. д-р Параскев
Стоянов” гр. Варна.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 70 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна; Правилник за развитие на академичния състав на МУ-Варна от 15.09.2020 г. и включва всички необходими документи.

Докторантката е приложила две пълнотекстови статии в българско рецензирано списание и едно участие в български форум, по темата на дисертацията.

Д-р Марина Георгиева Стоева е родена на 22.02.1988 г., гр. Благоевград. Придобива магистърска степен по Медицина през 2012 г. МФ на Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” гр. Варна. От 2017 г. е редовен асистент към Катедрата по Обща и

клинична патология, съдебна медицина и деонтология, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” гр.Варна.

Общият професионален трудов стаж на д-р Стоева в катедрата е 4 години и 8 месеца.

Д-р Стоева придобива специалност по Обща и клинична патология през 2017 г. Свидетелство за призната специалност № 021479/20.02.2018г, Серия МУВ № 3942, Медицински Университет „Проф. Д-р П. Стоянов“, гр. Варна.

Академично Кариерно развитие: От 2017 г. д-р Стоева е асистент към МУ-Варна. Води упражнения, лекции и изпити на студенти по „Медицина”, „Дентална медицина“, „Фармация“, Медицински лаборант“ (англоезично и българоезично обучение). Води курсове на специализанти по Обща и клинична патология и СИД на студенти по медицина. Д-р Стоева е участвала в три научни проекта със значителен научен принос.

Д-р Стоева е член на Факултетния съвет към Факултет „Медицина“. Владее английски език, писмено и говоримо, С1 ниво.

2. Оценка за личното участие на докторанта в дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална и не повтаря други проучвания у нас във връзка с експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при карцином на млечната жлеза .

Дисертационният труд съдържа 133 стандартни страници и е онагледен с 50 таблици и 42 фигури. Литературната справка включва 205 литературни източника, от които 4 на кирилица и 201 на латиница.

Докторантката разглежда различните форми на клетъчна смърт с морфологични белези на некроза, която се регулира по програмиран начин чрез определени пътища за сигнално предаване. За да се разбере молекулярният механизъм на некроптозата, болшинството от проучванията са насочени към изследване на тумор некротизиращия фактор алфа (TNF α), рецептор взаимодействащата протеин киназа 3 (RIPK3) и каспаза-8, както и молекулярните пътища за активиране и деактивиране, а също и на взаимодействието между компонентите на некроптозата в клетката. Преминаването на некроптотични сигнални компоненти през ядрото е механизъм за регулиране на образуването на цитозолна некрозома като форма на регулиране на некроптотичната клетъчна смърт. Инхибирането на клетъчната смърт е отличителен белег на малигнените тумори.

Докторантката показва обстойно познаване на състоянието на проблема и използва творчески литературния материал, като прави литературен обзор върху 42 страници с 205 литературни източника, от които 4 са на български автори.

Въведението представя проблемите, свързани с карцинома на гърдата, етиология, патогенеза и основните терапевтични методи при пациенти с карцином на млечната жлеза,

като умело насочва към нерешените научни, диагностични и прогностични проблеми по тематиката. Литературният обзор включва епидемиология и социално значение на карцинома на гърдата, формите на програмирана клетъчна смърт, некроптозата, която прилича по механизъм на апоптозата и има морфологично сходство с некрозата и сигналните пътища медиирани главно от Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1 (RIPK1), Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 3 (RIPK3) и Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase (MLKL). В заключение се поставя акцент върху медиаторите на некроптотичния път, самостоятелно или в комбинация, които могат да потенцират метастазите и прогресията при малигнените тумори. Дилемата, че некроптозата служи и като механизъм, който предпазва от развитие на туморен процес, когато апоптозата е компрометирана, дава възможност за задълбочени научни проучвания.

Литературният обзор започва с епидемиология, етиология и рискови фактори за развитието на карцинома на млечната жлеза. Разгледани са фамилената обремененост; индивидуалните особености; генетична предиспозиция; репродуктивни фактори; хранене, затлъстяване и физическа активност; фактори на околната среда, като радиация и експозиция на диетилстилбестрол (Diethylstilbestrol). Акцентирано е върху обсъждането на различни класификационни подходи като: Молекулярна класификация; Интегративна клъстерна класификация; Хистопатологична класификация; като са дадени и нови аспекти в класификацията на епителните тумори на млечната жлеза. Класификациите са онагледени с таблици, което спомага за точната и бърза ориентация в тематиката.

Прогностичните и предиктивни фактори са обсъдени на 10 страници, които включват проблема по некроптозата и видовете клетъчна смърт.

Анализът на литературния обзор е обсъден като заключение и отбелязва, че данните за влиянието на некроптозата при развитието и прогресията на карцинома на млечната жлеза са твърде оскъдни. Въз основа на единични съобщения, че ниската експресия на RIPK3 се свързва с агресивни клинични характеристики, докато високата експресия на RIPK3 е асоциирана с по-добра преживяемост, като маркерът за некроптоза се явява независим прогностичен фактор, докторантката отбелязва необходимостта от допълнителни задълбочени проучвания, с цел да се изследва ролята на некроптозата в развитието, метастазирането и бъдещото лечение на пациентите с карцином на гърдата.

По цел и задачи: Целта е формулирана ясно и точно, а именно да се проучи експресията на некроптотичния маркер RIPK3 във връзка с клинично-морфологичните показатели, рецепторния статус, пролиферативния маркер Ki67 и преживяемостта на пациентите без прогресия при карцином на гърдата. За целта на проучването са формулирани 6 задачи.

Първите три задачи проучват клинико-морфологичните характеристики на пациентите, рецепторния статус: ER, PR, HER2 и пролиферативния маркер Ki67 в туморната тъкан на пациентите с мамарен карцином, както и преживяемостта на пациентите с карцином на гърдата. Задачи от 3 до 6 отговарят и допринасят за постигане на формулираната цел.

Ретроспективно са включени общо 98 пациенти, като 79 от тях са с диагноза карцином на млечната жлеза, а останалите 19 са контроли. Използваният в проучването материал е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. Пациентките от избраните случаи, са биопсирани и/или оперирани в УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна. Методите на изследването са съвременни и тяхното отчитане, описание и коментари показват, че дисертантът умело си служи с тях.

Карциномите са разделени на две групи включващи 16 случая с лобуларен карцином и 63 случая с дуктален карцином. Контролите са представени от 10 случая с непролиферативен тип фибро-кистична болест (ФКБ) и 9 случая от пролиферативен тип, напълно отговарящи на поставената цел и даващи възможност за статистическа обработка. Ясно и точно са определени критериите на стадиране, степен на диференциация и молекулярна класификация на туморите. Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. H-score е използван за оценка на ядрената и цитоплазмената експресия на RIPK3. Данните са обработени и анализирани с помощта на софтуер SPSS ver. 23. Трябва да се отбележи изключително добрата статистическа обработка на материалите, което дава достоверност на получените резултати.

Глава „Резултати“ е представена на 55 стандартни страници, онагледени с 42 фигури и 50 таблици.

Получените от изследванията резултати, са добре обяснени, коректно описани, логически подредени и придружени от добре структурирани таблици, фигури и снимки. Резултатите са представени в обобщен вид в таблици и са илюстрирани с подходящи стълбовидни, точкови и линейни графики. Добро впечатление прави отличното качество на снимковия материал. По поставената задача на дисертационния труд са определени цитоплазмената и ядрената експресия на RIPK3 в туморната тъкан на всичките 79 пациенти. Средната стойност на цитоплазмената и ядрената експресия на RIPK3 е определена чрез H-score. Докторантката определя и експресията на RIPK3 при 19 пациенти с ФКБ, разпределени в две групи (10 случая с непролиферативен тип ФКБ (Фиброзно-кистична болест) и 9 случая с пролиферативен тип ФКБ), като цитоплазмената и ядрена реакции се установяват и при двата типа ФКБ. Сравнителен анализ на цитоплазмената и ядрената експресия на RIPK3 е определен в зависимост от възрастта на пациентите, хистологичния вид на тумора, T-стадия на туморите, молекулярния профил, пролиферативния маркер Ki67 и преживяемостта на пациентите с карцином на гърдата.

В „Глава V“ е направено подробно обсъждане на резултатите, структурирани съобразно формулираните задачи. Докторантката прави подробен сравнителен анализ на цитоплазмената експресия на RIPK3 в зависимост от възрастта на пациентите, хистологичния вид на тумора, T-стадия на туморите, молекулярния профил, метастазите, пролиферативния маркер Ki67 и преживяемостта на пациентите с карцином на гърдата. Сравнителният анализ на цитоплазмената експресия на RIPK3 е определен в зависимост от: площта на експресия в туморите (Proportion score – PS); интензивността на експресията в туморните клетки (Intensity score – IS); общия скор в туморните клетки (Total score – TS) в ER и PR позитивни клетки. Направен е паралел между данните в литературните източници, световния опит и постигнатите собствени резултати. Отново искам да подчертая, че правилният избор на използваните статистически методи допринася за коректността на направените изводи. Всеки резултат е придружен с обяснение и статистически изводи. Обсъждането е на много добро ниво, с ясен и точен научен и статистически език и стил.

От така направените проучвания, изследвания и резултати са формулирани 12 извода, 2 приноса с оригинален характер и 3 научни приноса с практическо-приложен характер. Изводите са въз основа на статистическата корелация на изследваните случаи и практическата интерпретация на резултатите според поставените задачи. По отношение на приносите докторантката за първи път в България определя прогностичната и предиктивна стойност на RIPK3 при пациенти с мамарен карцином. За първи път се прави комплексен клиничко-морфологичен и имунохистохимичен анализ на рецепторния статус и на RIPK3, маркер за некроптоза, при пациенти с мамарен карцином и е направен анализ на имунохистохимичната експресия на маркера за некроптоза RIPK3 с оглед изясняване ролята му за прогнозата и преживяемостта при пациенти с мамарен карцином. Най-значителен от резултатите е, че високата нуклеарна експресия на RIPK3 в туморната тъкан е асоциирана с метастазиране на тумора в лимфните възли и с ниската преживяемост без прогресия на пациентите с карцином на млечната жлеза. За първи път при карцином на гърдата е извършен анализ на преживяемостта без заболяване спрямо ядрената експресия на RIPK3. В световната англоезична литература се откриват само единични изследователски статии по проблема.

Публикации и личен принос на докторанта. Д-р Стоева е представила две пълнотекстови статии в българско рецензирано списание и едно участие в български форум, по темата на дисертацията.

От така представения дисертационен труд, считам, че д-р Стоева самостоятелно е разработила темата, а показаните резултати я определят като отговорен, старателен и последователен млад учен, който много добре борави с научни източници и факти, умее да анализира, съпоставя и обобщава получените резултати, има аналитично и практично

мислене. Видно е, че д-р Стоева показва завидна последователност и амбиция да работи в областта на науката и да се развива в избраното професионално направление.

Автореферат

Авторефератът е написан на 75 страници и е изработен според изискванията, като включва основни части на дисертационния труд, необходимия обем таблици, фигури и снимки. Съдържанието на автореферата дава отлична представа за цялостния дисертационен труд и отразява основните резултати, изводи и приноси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение искам да кажа, че в представеният ми дисертационен труд докторантката проучва за първи път в нашата страна некроптозата, ядрената и цитоплазмена експресия на RIPK3 при карциноми на млечната жлеза и прави обширен анализ на експресията на маркера за некроптоза в туморните клетки съобразно хистологичния вид на тумора, Т-стадия на туморите, молекулярния профил, метастазите, пролиферативния маркер Ki67 и преживяемостта на пациентите с карцином на гърдата. Направено е огромно проучване, дори надвишаващо стандартните изисквания за докторантски труд. Дисертационният труд *съдържа оригинални научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Предоставените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Въз основа на гореизложеното считам, че дисертацията на д-р Мартина Георгиева Стоева представлява напълно завършен научен труд. Уверено давам своята **положителна оценка като гласувам ‘За’ присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Мартина Георгиева Стоева.** Призовавам останалите членове на почитаемото научно жури също да гласуват положително.

01. 02. 2022 г.

Изготвил становището:

Доц. д-р Силвия Николаева Генова, д.м.