

*До Председателя на Научното жури,
Определено със Заповед № Р-109-347/03.07.2023 год.
На Ректора на
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна*

РЕЦЕНЗИЯ

От: доц. д-р Антонио Ивванов Антонов, дм
Научна специалност: 03.01.39 Хематология и преливане на кръв
Институция: Медицински университет – Плевен
Адрес и контакти:
Пощенски адрес: Клиника по Хематология, УМБАЛ+Света Марина“ Плевен, ул. „Българска авиация”
Електронен адрес: aantov@abv.bg
Тел. 0888 74 46 11

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика
Професионално направление: 4.3. Биологически науки
Докторска програма: “Генетика“
Автор: д-р Валентина Димитрова Митева
Форма на доктурантурата: редовна форма на обучение
Научна организация: Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

Тема: „Цитогенетични и молекулярно-цитогенетични маркери при пациенти с Множествен миелом – прогностично значение“

Научни ръководители: Проф. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.
Доц. д-р Трифон Георгиев Червенков, д.б.

бицо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект от документи и материали от д-р Валентина Димитрова Митева на хартиен и електронен носител е пълен и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на частта за придобиване на ОНС „Доктор“ на Правилника за неговото приложение на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Автореферата е добре написан, структуриран и онагледен.

Документите и материалите са добре оформени и изпълняват необходимите изисквания.

актуалност и дисертабилност

Миеломната болест е едно от основните хематологични заболявания налагащи продължително болнично лечение. Типично тя засяга по-възрастни пациенти. В клиничен аспект води до полиорганни увреждания като трайно инвалидизира пациента и съкращава продължителността на живот. Лечебния процес е комплексен, непрекъснат и продължителен, като коренно променя бита на пациентите и близките му. Така цялостната грижа за пациента се превръща в значим медицински, социален и етичен проблем.

През последните години наблюдаваме забележителен напредък в разгадаване на молекулярните механизми на нейното развитие. От друга страна, отбелязваме значими вариации в клиничното протичане или в отговора към лечение, при еднакви на пръв поглед диагнози. С навлизането в реалната практика на множество модерни методики и технологии установихме огромната генетична хетерогенност на Миеломната болест. Тя предопределя индивидуалния ход и развитие при всеки пациент. Именно специфична динамика в генома води до еволюция от премалигнено състояние в активен, прогресиращ и по-късно резистентен туморен процес. Нещо повече, установи се, че тази динамика повлиява ефективността на някои групи антитуморни медикаменти. Така индивидуалния генетичен профил придобива значение като основен фактор при определяне степента на риск.

Настоящата дисертация обобщава и анализира вида, честотата и прогностичното значение на хромозомните нарушения при новодиагностицирани пациенти с Множествен миелом на една голяма университетска клиника.

Воден от гореизложеното, считам че независимо от множеството публикации в тази област, избраната тема на дисертационния труд е актуална и ще доведе до интересни изводи с последващи практически приноси.

структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е оформен в класически стил и съдържа задължителните: въведение; литературен обзор; цел и задачи; материали и методи; резултати от проведените научни изследвания; анализ на резултатите; обсъждане; заключение.

Съдържанието обхваща 123 страници с включени 12 таблици и 39 фигури. Таблиците и фигурите са ясни, добре адаптирани и обяснени, с коректно цитиране на съответните автори.

Библиографията е общо 206 заглавия на български и на латиница. Значима част от тях са от последните 10 години.

литературен обзор:

Поради естеството на темата, началната част на обзора започва с изложение на базовите разбираня за Множествения миелом, като значимо внимание е отделено на актуалните стадиращи системи. Интерес представляват и цитираната литература за фамилна predisпозиция. Разбираемо по-подробно, във втората част са изложени типа и видовете основни генетични аномалии. Обзора завършва с изложение на актуалните диагностични маркери поднесени по-общо, без да бъдат цитирани строгите общоприети критерии. Накрая са анонсирани биомаркери от ново поколение, на които предстои да заемат водеща роля в процесите на диагностика и проследяване.

Считам, че литературният обзор е добре структуриран и отговаря на темата на дисертационния труд. В него д-р Валентина Митева излага и систематизира съвременните данни за цитогенетични аномалии при Множествен миелом.

цел и задачи:

Основната цел е пряко продължение на темата на дисертацията. Тя е формулирана конкретно и ясно. За нейното постигане е необходимо провеждането на 7 изследователски задачи включващи:
) групиране на пациентите с Новодиагностициран Множествен Миелом (НДММ) по стадии;
) установяване честотата и структурата на откритите хромозомните аберации; 3) анализи на установените с конвенционална цитогенетика хромозомните аберации и тяхното прогностично значение; 4) анализи на установените с FISH хромозомните аберации и тяхното прогностично значение; 5) анализ на съотношението между костномозъчните плазматични клетки и цитогенетичните резултати; 6) анализ на преживяемостта спрямо цитогенетичните резултати;
) сравнителен анализ на кривите на преживяемост в зависимост от стадиращата система;

Приемам формулираната цел и изследователски задачи за оптимално структурирани.

методология на дисертационния труд:

Материалът и методите са описани ясно, конкретно и отразяват високо професионално ниво. Общо в проучването са включени ретроспективно 110 пациенти с НДММ на възраст от 38 до 91 години за период от 5 години (2016-2020 година).

Лабораторните методи за стандартно кариотипиране и локус-специфична FISH са изложени детайлно. Изпозвани са софтуерни, on-line бази данни и статистически програми даващи достоверен и прецизен анализ.

Считам, че тази глава от дисертационния труд е представена подробно и изчерпателно.

резултати:

Описанието на резултатите следва последователността на поставените изследователски задачи. Те са изложени подробно, придружени от добре онагледени фигури и таблици. Първоначално пациентите са групирани по възраст и пол, а по-късно по ISS и r ISS. Интересни от практическа гледна точка са резултатите от задача 3) с 86% успех при стандартно кариотипиране. Необходимо е да се отбележи

невисокия брой пациенти изследвани с комбинацията ЦГ и FISH. Изненадващ е и FISH анализа за търсене на делеция в хромозома 17 del(17)(p13) при 67% в групата на НДММ пациенти.

Значими са резултатите за общата преживяемост в различен ISS и r ISS стадий.

Приемам описаните резултати като адекватни на поставените цел и задачи, но е необходимо да се отбележи невисокия брой пациенти.

бсъждане:

Обсъждането започва със съпоставка на получените резултати за абнормен кариотип (20%) с тези описани в литературата, вариращи от 18%-66%. По-късно са изложени данните от сходни научни разработки, обобщаващи близки до получените резултати. Особено важни са заключителните думи подчертаващи необходимостта от комбинацията ЦГ и FISH анализ за получаване на оптимална генетичната оценка.

Дискусията на дисертационния труд отразява важността на генетичните аномалии като определящ прогностичен фактор.

зводи:

Изводите са базирани на съответните резултати като отговор на поставените задачи. Те установяват съответствие на данните от проведеното проучване с тези описани в литературата. Доказват отново, че има статистически значима разлика по отношение на средната преживяемост в зависимост от цитогенетичната находка. Не намират (вероятно поради малкия брой пациенти) значима разлика в средната преживяемост между пациентите с хипердиплоиден и нехипердиплоиден кариотип и с хромозомни нарушения по ISS стадий. Потвърждават статистически значима разлика в преживяемостта спрямо ISS стадия, но не и спрямо R-ISS стадия.

приноси на дисертационния труд:

Приносите са оформени очаквано в 2 групи. Първата група Приноси с потвърдителен характер са изложени и формулирани добре. Важни и ясни са и Приноси с приложен характер.

Като препоръка е добре да се отбележи, че е пропусната възможността да се състави един оптимизиран практичен подход на последователен FISH анализ в зависимост от честотата на генетични аномалии при НДММ пациенти.

Приемам формулираните от автора приноси.

аключение:

Представеният за рецензия дисертационен труд върху прогностичното значение на цитогенетични и молекулярно-генетични маркери при пациенти с НДММ е практически важен и актуален. Той отговаря на наукометричните критерии на правилка за академично развитие на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

Отправляя препоръка към колегите от Научното жури да присъди на д-р Валентина Димитрова Митева образователна и научна степен „доктор“.