

Рецензия

от проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.

Медицински университет „Параскев Стоянов“, Варна

Конкурсът е обявен в ДВ брой 83 от 03.10.2023 г. за академичната длъжност „професор“ в областта на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Онкология“ за нуждите на Катедра „Онкология“, Факултет „Медицина“ при МУ-Варна.

I. Кратки биографични данни

Доцент Николай Владимиров Цонев завършва средно образование ПМГ „Св. Климент Охридски“ – град Силистра с профил Биология. През 2002 г. завършва Икономически университет – Варна - бакалавър икономист, специалност Стокознание. През 2009 г. се дипломира като лекар в МУ – гр. Варна, специалност „Медицина“.

През 2010 г. започва работа (като специализант) в клиниката по Медицинска онкология, МБАЛ „Св. Марина“ – Варна. За периода 2010/2015 г. работи като лекар специализант онкология – Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Света Марина“. През 2015 г. има призната специалност „ – „Медицинска онкология“. От 2016 г. е лекар онколог към Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Света Марина“. От 2018 г. е ръководител на Клиника по медицинска онкология, а от 2019 г. е ръководител на направление „Онкологични клиники“ към УМБАЛ „Света Марина“.

През 2013 г. е назначен като хоноруван асистент в катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ към Медицински университет – Варна, от 2017 г. е редовен асистент към МУ Варна, а от 2018 г. е главен асистент, като през същата година (2018 г.) – доцент

към катедра по “Пропедевтика на вътрешните болести”. От 2020 г. е доцент към катедра „Онкология“. От 2019 г. е ръководител на направление „Онкология и редки заболявания“ към научноизследователския институт на МУ – Варна.

През 2016 г. получава титла “Доктор“ по научна специалност Медицинска онкология на тема: „Микрорибонуклеинови киселини miR-17, miR-21, miR-29a и miR-92 като потенциални маркери за оценка на риск от рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с карцином на колон“.

Доцент Николай Цонев има редица участията в различни мастеркурсове на Европейското Училище по онкология (ESO), както и курсове за продължаващо медицинско обучение към ESMO и др. сред които са Qualification Course/Seminar on Organization, management and conduct of a clinical trial, November 2012, специализиран курс за Антиангиогенезно лечение, Белгия (2014), Антиангиогенна терапия при рецидивирал платина-чувствителен карцином на яйчник и Мастерклас по Молекулярна Онкология, Прага, Чехия през 2015.

Член е на ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology) и е индексирани автор на J-Stage (Japan science and technology information aggregator).

Представя научна продукция на над 50 международни научни форуми.

II. Анализ на предоставените за конкурса материали

Доцент Николай Цонев участва в конкурса със следната научна продукция:

1. Предоставя диплома за придобита ОНС „Доктор“ по съответната специалност.
2. Предоставя диплома за придобита специалност „Онкология“.
3. Предоставя диплома за придобита АД „Доцент“ по съответната специалност.
4. Предоставя 12 пълнотекстови публикации, равностойни на монографичен труд, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация.

5. Предоставя общо 33 публикации и доклади, които са публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация.
6. Предоставя общо 12 публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни токове.
7. Участия в международни и национални научни конгреси и представяне на собствена изследователска продукция на тях – 56 участия, като най-значими са:
 - „Levels of miR-17, miR-21, miR-29a and miR-92 as recurrence markers after adjuvant chemotherapy in Nx lymph node status colon cancer patients“, ESMO, Copenhagen, Denmark, 2016;
 - “Time perception as a novel ultra-short screening tool for distress in cancer patients”, ASCO, Chicago, USA, 2018;
 - “Unexpected discordance in 5-year OS rates between Nx colon cancer patients and those in stages II plus III”, ESMO, Barcelona, 2018;
 - „Evaluation of genetic variants in miR-146-a, miR-618, and miR-181b as risk factors of colorectal cancer in Bulgarian patients“. ESMO, 2020;
 - „Regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy and safety in chemorefractory metastatic colorectal cancer patients: A single Bulgarian centre retrospective study“. ESMO, Barcelona, 2020;
 - „Plasma levels of hsa_circ_0001445 and hsa_circ_0007915 may indicate the presence of metastatic disease in patients with colorectal cancer“. ESMO, 2021;
 - „Higher muscle mass is associated with better response to concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients“. ESMO, 2021;
 - „Impact of travel burden on overall survival in patients with lung cancer“. ASCO, Chicago, USA, 2022;
 - „Translationally controlled tumor protein as a prognostic marker in metastatic colon cancer“. ASCO, Chicago, USA, 2023;

- „PI3KCA mutation prevalence and outcome among patients with metastatic breast cancer in Bulgaria treated with first-line endocrine therapy“.
ASCO, Chicago, USA, 2023;
- 8. Участие в значими научни проекти - „Изследване на единични нуклеотидни полиморфизми в некодиращи РНК-и при пациенти с колоректален карцином с цел идентифициране на нови диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери за българската популация“, Фонд „Наука“, Позиция: Експерт, „Изследване влиянието на специфични карбоксилестеразни инхибитори върху ефективността на химиотерапията с Capecitabine“. Период: 19.12.2019 – 20.12.2021. Организация: МУ-Варна. Позиция: Експерт, Изследване нива на експресия на имунохистохимични маркери за некроптоза при карцином на млечна жлеза. Период: 19.12.2019 – 20.12.2021. Организация: МУ-Варна. Позиция: **Научен ръководител.**
- 9. Ръководство на успешно защитили докторанти – трима.
- 10. Справка за IF – общо 1276.168.

III. Анализ на дисертационен труд

Тема: „Микрорибонуклеинови киселини miR-17, miR-21, miR-29a и miR-92 като потенциални маркери за оценка на риск от рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с карцином на колон“.

Прогнозата при пациенти с карцином на колона, които са оперирани радикално и провели адювантна химиотерапия е различна за отделните болни, и зависи от редица фактори. На този етап „златен стандарт“ е клиникопатологичната класификация TNM и стadiaте на заболяването, определени чрез тази система. Въпреки това прогнозата при различните болни в един и същ стадий не е еднаква, като други клинични, хистопатологични и биомолекулярни маркери също могат да дадат допълнително стратифициране на групите по прогноза. През последните две десетилетия голям брой протеини, биомолекулярни и генетични маркери са били обект на интензивни проучвания. Досега 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., като те притежават някои особености, които ги правят подходящи за биомаркери.

Сред най-значимите приноси на работата са:

- За първи път в България и света се изследват плазмените нива на miR-17, miR-21, miR-29a и miR-92 като потенциални биомаркери, които да предсказват рецидив до една година след провеждане на адювантна химиотерапия при радикално оперирани пациенти с карцином на колона.
- За първи път в световен мащаб се докладва, че експресионните нива на miR-17, miR-21 и miR-92 в групата на Nx пациентите са със статистическа значимост и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с карцином на колона.

IV. Приноси на по-значими научни трудове:

1. Circulating Histones to Detect and Monitor the Progression of Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023

Течните биопсии са минимално инвазивен метод за откриване и мониторинг на рак, който може да идентифицира свързани с рака промени на ниво нуклеозоми или хистони както и модификации в кръвта, слюнката и урината. Хистоните основният компонент на нуклеозомата са от съществено значение за уплътняването на хроматина и модулирането на генната експресия. Все повече доказателства сочат, че циркулиращите хистони и хистонови комплекси, които се освобождават при клетъчна смърт или от активиране на имунните клетки, могат да действат като обещаващи биомаркери за откриване и лечение на рак.

2. Impact of travel burden on clinical outcomes in lung cancer. *Support Care Cancer.* 2022, Jun;30(6):5381-7.

В ретроспективно проучване се установяват значителни разлики в общата преживяемост на пациенти с рак на белия дроб в зависимост от разстоянието и времето за пътуване до

онкологично заведение. Въпреки сходни клинични и патологични характеристики (пол, стадий при първоначална диагноза, хистологичен подтип), средната обща преживяемост е значително по ниска в тези подгрупи пациенти с по-висока тежест при пътуване.

3. Single Nucleotide Polymorphisms in microRNA Genes and Colorectal Cancer Risk and Prognosis. *Biomedicines*. 2022;10(1):156.

Съществува нарастващ интерес към единични нуклеотидни полиморфизми SNPs в гените на микроРНК miRNAs, които могат да бъдат свързани с развитието на колоректален рак, като те могат да дадат прогноза за заболяването и/или прогноза за отговор към лечението. Освен това, тези miRNAs SNP могат да служат като нови, ниско инвазивни биомаркери.

4. New Circulating Circular RNAs with Diagnostic and Prognostic Potential in Advanced Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec;22(24):13283.

Циркулярните РНК circRNAs са група от специални ендогенни дълги некодиращи РНК, които са стабилни в кръвообращението и по тази причина са подходящи като нови биомаркери за колоректален рак. Установено е прогностично значение на hsa_circ_0001445 при пациенти с метастатичен КРК.

5. One minute time interval estimation as a novel potent indicator of emotional concerns in cancer patients prior to starting chemotherapy. *Curr Psychol*. 2021, Aug;40(8):3997-4003.

Проучването изследва потенциалната връзка между оценката за възприятието за време и проблемите, които водят до дистрес при пациенти с рак преди започване на химиотерапия. Оценката на времето е определена проспективно при 375 химионаивни пациенти със солидни тумори чрез субективна оценка от болните колко бързо е изтекла една минута в сравнение с действителното време. Създаден е тест, който е лесен за изпълнение, спестяващ време, ненаатрапчив, ултракъс инструмент за скрининг, който е подходящ дори за пациенти, които не желаят да разкрият емоционалното си състояние чрез директни въпросници.

6. Circulating miR 618 Has Prognostic Significance in Patients with Metastatic Colon Cancer. *Curr Oncol*. 2021, Apr;28(2):1204-15.

Проучването оценява прогностичната роля на циркулиращата miРНК 618 при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво mCC и дали miR 618 генът rs 2682818 (единични

нуклеотидни полиморфизми (SNP)) е свързан с податливостта на рак на дебелото черво и с нивата на експресия на зрял a miR 618. Изследвани са 104 пациенти с mCC преди старт на химиотерапия. Данните предполагат, че циркулиращата miRNA 618 може да бъде полезна като прогностичен биомаркер в mCC. Пациентите с генотип AC rs 2682818 имат намален риск от рак на дебелото черво в сравнение с пациентите с генотипове CC и AA.

7. Sarcopenia and high NLR are associated with the development of hyperprogressive disease after second line pembrolizumab in patients with non small cell lung cancer. *Clinical and Experimental Immunology*. 2020 Dec 1;202(3):353

Ретроспективно проучване с цел да оцени честотата на хиперпрогресивно заболяване (HPD) след лечение от втора линия с пембролизумаб при пациенти (n 167) с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, чиито тумори експресират Programmed cell death ligand 1, а също така и за установяване на хематологични и образни биомаркери, свързани с неговото развитие. Данните предполагат, че високият NLR 2 преди имунотерапията и наличието на саркопения са потенциални рискови фактори за развитието на HPD.

8. Fast time perception is associated with high levels of anxiety in cancer patients prior to starting chemotherapy. *BioSci Trends*. 2020 Feb;14(1):35.

Известно е, че диагностицирането на тревожността е предизвикателство поради липсата на обективни биомаркери и диагнозата се основава само на симптоми. Проучването предлага потенциален маркер за тревожност за първи път, като са необходими са допълнителни проучвания за да потвърдят получените резултати.

9. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non small cell lung cancer. *BioSci Trends*. 2020 Feb;14(1):48 55.

Цел на това мултицентрично ретроспективно проучване е да се оцени предиктивната и прогностична стойност на съотношението неутрофили към лимфоцити (NLR), съотношението тромбоцити лимфоцити и тяхната динамика при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, които са лекувани с пембролизумаб като втора линия. Данните предполагат, че NLR е потенциален предиктивен маркер, който може да идентифицира пациенти, подходящи за имунотерапия като лечение за втора линия.

10. One minute time interval estimation as a novel ultrashort tool for distress screening.
Support Care Cancer. 2019 Jun;27(6):2031-7.

Оценката за възприятие на времето е нов мощен индикатор за високи нива на дистрес при пациенти с рак. Този тест е лесен за изпълнение, спестяващ време и ненаатрапчив инструмент за ултракъс скрининг, който е подходящ дори за пациенти, които не желаят да разкрият своето ниво на дистрес чрез директни въпросници.

V. **Учебно-преподавателска дейност** – от 2013г. доцент Николай Цонев води практическите упражнения по специалност „Пропedeutика на вътрешните болести“ към МУ Варна с обща натовареност от 180 часа годишно. От 2023 г. води лекционни курсове и практически упражнения по онкология.

Предоставените научни материали, участия в научни форуми, справки за преподавателска дейност на доцент Николай Владимиров Цонев напълно отговарят на изискванията за придобиване на академична длъжност „Професор”, определени в правилника на развитие на академичния състав в Медицински университет „Проф. П. Стоянов”- Варна. Поради гореизложеното давам своята положителна оценка, като предлагам на почитаемото научно жури да гласува позитивно за избора му на академична длъжност „Професор”.

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н./