

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р КРАСИМИР ИВАНОВ, Д.М.Н.

ЧЛЕН НА НАУЧНО ЖУРИ

ИЗБРАНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-567/19.12.2023

НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

ОТНОСНО: дисертационния труд на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, специалност – Онкология, на тема „Експресия на маркери за туморна реверсия при колоректален карцином“ с научен ръководител доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова д.м.

Биографична справка на кандидата:

Д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова завършва средно образование в Природо-математическа гимназия „Добри Чинтулов“ – гр. Сливен с профил биология, химия и немски език. През 2016 г. завършва с отличен успех медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. След дипломирането си работи в амбулатория за първична извънболнична медицинска помощ и е хоноруван-асистент към Втора катедра по Вътрешни болести, УНС – Гастроентерология, хепатология и хранене. От октомври 2018 г. работи като лекар-специализант в Клиника по Медицинска онкология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и е като редовен асистент към Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести на МУ- Варна, англоезично обучение. От 2020 г. е преназначена в новосформираната Катедра по Онкология, като през същата година е зачислена и като редовен докторант към нея. Владее английски и немски език. Член е на European Society of Medical Oncology (ESMO).

В световен мащаб колоректалният карцином (КРК) заема трето място по честота сред злокачествените новообразувания при човека и представлява около 10% от всички видове злокачествени солидни тумори. Въпреки напредъкът е лечението му през последното десетилетие, все още 5-годишната преживяемост при пациенти в IV клиничен стадий не надвишава 10%.

Развитието на КРК е многостъпален процес, който е повлиян от редица ендогенни и екзогенни фактори. Изучавайки патогенезата на злокачествените солидни тумори се поставя въпроса за изучаване и обратния на него процес – туморна реверсия. Туморната

реверсия е сложен биологичен процес, при който някои от неопластичните клетки загубват частично или напълно малигнения си фенотип.

Един от основните участници е процеса на туморна реверсия е **Translationally controlled tumor protein (TCTP)**.

В дисертационния труд на д-р Пенкова е потърсена връзката между нивата на експресия на маркера за туморна реверсия TCTP в първичния тумор при пациенти с хистологично верифициран КРК и някои клинично-патологични характеристики на изследваната група пациенти – пол, възраст, степен на диференциация на тумора, RAS мутационен статус, както и с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.

Характеристики на представения за рецензия дисертационен труд:

Дисертационния труд е представен в обем, от 117 страници и е онагледен с 18 таблици и 17 фигури. Научният труд има следната структура: „Въведение“ - 2 страници, „Литературен обзор“ – 58 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 1 страница, „Пациентска популация и методи на изследване“ – 11 страници, „Резултати“ - 12 страници, „Дискусия“ – 4 страници, „Заключение“ – 1 страница, „Изводи“ – 1 страница, „Приноси на дисертационния труд“ – 1 страница, „Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд“ – 2 страници (Представени са 5 научни публикации, от които 3 са публикувани в международни издания). Литературния обзор съдържа 273 заглавия на латиница и 1 кирилица.

В **литературния обзор** д-р Пенкова е представила актуални данни по отношение на епидемиология на КРК, както за България, така и за Европа и света. Подготвила е задълбочен анализ на етиологията, патогенезата на КРК, изследването на предиктивни и прогностични фактори, и новите подходи в лечението на КРК. Процесът на туморна реверсия е разгледан детайлно и систематично, като са представени най-важните участници в процеса и тяхното влияние в развитието не само на КРК, но и на други злокачествени солидни тумори. Особено внимание е отделено на запознаването с основният медиатор в процеса на реверсия в именно – TCTP. В детайли е представена неговата структура, биологична функция и ролята му процесите на канцерогенезата и туморната реверсия.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно - да се идентифицира потенциалната стойност на TCTP като нов прогностичен биомаркер при пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином. За реализиране на зададената цел, докторантът си е поставил следните **задачи**:

1. Селектиране на пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином преди започване на системна лекарствена терапия.
2. Да се съберат основните клинично-патологични характеристики на пациентите, както и отговорът им към проведената системна лекарствена терапия.

3. Изследване на ядрените и цитоплазмените нива на експресия на ТСТР в клетките от първичния тумор
4. Анализирание на корелациите между ядрените и цитоплазмените нива на експресия ТСТР и различни клинично-патологични характеристики на пациентите.
5. Анализирание на прогностичния потенциал на ядрената и цитоплазмената експресия на ТСТР по отношение на преживяемостта без рецидив, преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.
6. Сравнение на получените данни у изследваната пациентска популация с натрупаните данни от световната литература.

Резултати:

В дисертационния труд са представени резултати от проведеното ретроспективно едноцентрово клинично изпитване, в което са селектирани 74 пациенти с хистологично верифициран КРК, проследени в рамките на една година – януари 2015 г. до декември 2015 г. Докторантът е синтезирал и добре онагледил с таблици и фигури разпределението на селектираните пациенти в зависимост от техните клинично-патологични характеристики: пол, възраст, пърформанс статус, RAS мутационен статус, локализация и степен на диференциация на тумора.

Анализът на резултатите от изпитването не открива корелация между нивата на експресия на ТСТР в първичния тумора и пола, възрастта, пърформанс статуса, локализация на първичния тумори и стадия при диагностицирането. В хода на изследването е установена сигнификантна разлика в преживяемостта без прогресия за групата с ниска ядрена експресия на ТСТР в сравнение с групата с висока ядрена експресия на ТСТР. Съществена разлика е отчетена и по отношение на общата преживяемост в двете групи, като при пациентите с ниска ядрена експресия е отчетена значително по-дълга обща преживяемост в сравнение с групата с висока ядрена експресия на ТСТР. Систематизираните резултати от изследването показват, че високите ядрени нива на експресия на ТСТР са независим прогностичен фактор за по-лоша преживяемост без прогресия и обща преживяемост.

Дискусията върху анализиранияте резултати подчертава тяхната значимост. Направено е сравнение между получените резултати и резултати от други подобни изпитвания в световен мащаб. Дисертантът подхожда самокритично, като изтъква някои ограничения в настоящото изследване и дава насоки за бъдещи разработки.

Изводи: Синтезирани са 7 на брой ясно формулирани извода, които точно и кратко обобщават резултатите от дисертационния труд и отговарят напълно на поставените цели и задачи. Дисертантът е посочил приносите на дисертационния труд не само в България, но и в световен мащаб.

Авторефератът представя сбита информация на основните точки от дисертационния труд – материали и методи, цел и задачи, резултати, дискусия, приноси и изводи на дисертационния труд. Приложени са и научните публикации и съобщения свързани с дисертационния труд.

Кратки бележки и препоръки:

В настоящото изпитване дисертантът е селектирал относително малка група пациенти (74), а това от своя страна налага допълнителни проучвания. Въпреки това анализиранияте резултати с голяма вероятност предполагат, че нивото на експресия на ТСТР в първичния тумор е нов независим прогностичен биомаркер при пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином. Вярвам, че дисертантът ще има възможност да допълни и разшири познанията и приносите в областта на разгледаната тема в следващите години.

Заключение:

Дисертационният труд на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова на тема: „Експресия на маркери за туморна реверсия при колоректален карцином“ представя резултати и заключения с оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна.

Дисертационния труд показва, че дисертантът д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова е придобил задълбочени теоретични познания и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното давам убедително своята положителна оценка на дисертационния труд.

Предлагам на високо уважаваното Научно жури, да присъди на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова образователна и научна степен „ДОКТОР“.

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

проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.