



До Председателя на Научното жури,
на основание протокол №1 /21.07.2021

СТАНОВИЩЕ

ОТ

**ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА БОНЧЕВА АНГЕЛОВА, ДМ,
РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА „МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА“, МУ-ВАРНА**

ОТНОСНО:

Дисертационен труд на тема „Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с миелодиспластичен синдром“

на д-р **Мерилин Ерол Ефраим**, докторант в самостоятелна форма на обучение във Втора Катедра по Вътрешни болести, МУ Варна, зачислен по докторска програма по „Хематология и преливане на кръв“ професионално направление 7.1 Медицина за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

Научен Ръководител: Доц. д-р Илина Димитрова Мичева, дм

Със Заповед № 109-303 /16.07.2021 г на Ректора на Медицински Университет Варна, съм избрана за член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на д-р **Мерилин Ерол Ефраим**.

Документите по дисертацията за присъждане на образователна и научна степен "доктор" са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на МУ Варна. Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

Дисертационният труд на д-р Мерилин Ерол Ефраим е изработен във Втора катедра по вътрешни болести на МУ – Варна и Клиника по клинична хематология към УМБАЛ „Св.Марина“ Варна.

Д-р Мерилин Ефраим е родена през 1983 г. в Шумен, където през 2002г. завършва средното си образование. През 2008 г. завършва магистратура по медицина в Медицински университет „Проф.д-р Параскев Стоянов“ Варна и работи 2 години в Център за спешна медицинска помощ, Провадия. От м. октомври 2010г и понастоящем тя работи в Клиника по клинична хематология на Университетска болница „Света Марина“ Варна, като в този период (2015) придобива специалност по хематология. От същата 2015 г е назначена и за

асистент към МУ Варна, а от април 2019г е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка за срок от 3 години (до април 2022). В автобиографията няма информация за проведени специализации и курсове у нас/чужбина и участия в научни проекти.

Представеният за защита дисертационен труд е **структуриран** съгласно приетите изисквания: обем 178 нестандартни страници (211 страници, заедно с библиография) и прегледно илюстрирана с 28 таблици и 82 фигури. В списъка на литературата са включени 243 източника, от които 92 (37,8%) от последните 10 години (2011-2020) Дисертацията се състои от: Въведение, Обзор, Цел, задачи и работна хипотеза, Изследователски материал и методи, Собствени резултати от проучването, Дискусия, Заключение, Изводи, Приноси, Публикации по темата, Библиография, Приложение на клинична карта на участник в проучването – 1 стр).

В библиографската справка липсват източници на кирилица,

В **заглавието** на темата „Клинико-биологични и *генетични* маркери в рисковата стратификация на пациенти с МДС“ генетичните фактори са отделени, макар че те също са биологични (по-точно „Клинини и биологични маркери“). Допускам, че извеждането ѝм като акцент се дължи на тяхната значимост в скалите за стратификация на риска – известен факт е, че цитогенетичният профил е един от 3 базисни показателя в оценката на риска. В литературния обзор, авторът цитира, че „Биологичните фактори - цитогенетичен и молекулярен профил, статус на метилиране и microRNA профил“ са и една от 3те основни подгрупи на прогностични фактори на МДС.

Дисертационният труд засяга **актуална** тема свързана със хематологично нарушение, отличаващо се със забележителна пъстрота в „клинична картина, цитогенетични находки и ход на протичане“ и оттук с различия в преживяемостта на пациента. В този смисъл важно значение имат прогностични фактори, определящи риска от прогресия, преживяемостта и трансформацията в ОМЛ.

Литературния обзор впечатлява с обема си (60 страници, т.е. 1/3 от общия обем на дисертацията, с кратко заключение), в който авторът правилно систематизира и представя научната информация по разработваната тема, на места, с излишни детайли. По мое мнение работата би спечелила, ако в тази глава са включени проучвания (статус) от в нашата страна по използвана стратификация и/или библиографски източници на кирилица. Съществува българска дисертация по клиничното и прогностично значение на еволюция в цитогенетичните нарушения и клонална еволюция в оценка на риска при 105 болни с МДС и 248 с ОМЛ. Те биха подпомогнали **хипотезата** за „добавяне, към утвърдените прогностични скали и анализ на някои *допълнителни* клинични и биологични фактори може да се окаже от ключова роля за стратификацията на риска при МДС за по-точната стратификация на риска, преживяемостта и риска от трансформация“.

Целта на настоящия дисертационен труд е „да се проучи и анализира влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинико-биологични и *генетични* в пълния текст на дисертацията) и с пациента (възраст, ECOG и коморбидитети), за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ.

Основните задачи са шест наброй. Особен интерес за мен предизвиква 2 и 6 задача свързани с ролята на генетичните фактори за преживяемост (прогноза) и до известна степен 3 и 4 задача, свързани с хипотеза за участие на допълнителен фактор „коморбидност“ и „уязвимост“ като възможност за подобряване рисковата стратификация при МДС. *В тази връзка смятам, че охарактеризиране на пациентите (задача 1) може да представи и по цитогенетични и молекулярно-генетични показатели (1.6 и 1.7)*

Задача 1. Да се направи **характеристика на пациентите** с МДС според:

- 1.1. демографските показатели;
- 1.2. системите за класификация;
- 1.3. скалите за оценка на риска;
- 1.4. скалата за клинична „уязвимост“ и коморбидните индекси;
- 1.5. основните лабораторни показатели.

Задача 2. Да се направи анализ на **преживяемостта** според:

- 2.1. демографските показатели;
- 2.2. класификациите и скалите за оценка на риска;
- 2.3. лабораторните показатели;
- 2.4. цитогенетичните показатели.

Задача 3. Да се оцени и анализира преживяемостта според **скалите за коморбидност** и „уязвимост“ и да се съпостави спрямо **системите за класификация и скалите за рискова стратификация** при МДС.

Задача 4. Да се оцени **връзката** между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС.

Задача 5. Да се изследва и анализира **трансформацията на МДС в ОМЛ** и да се оцени преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията.

Задача 6. Да се изведат **фактори с благоприятна и неблагоприятна прогноза** по отношение на преживяемостта в ОМЛ.

Раздел **Материал и методи** е представен в ограничен обем от 5 страници. Смятам, че изследваният контингент пациенти (219), диагностицирани в период от 10 години е достатъчен за *ретроспективното* проучване. Подборът е адекватно описан по показатели за включване. В тази връзка е изготвена индивидуална пациентска карта (Приложение 1). Тя би трябвало да предхожда раздел „Библиография“ и да бъде структурирана по групи на показателите, за да може лесно да се използва в клиничната практика при проучвания на пациенти с МДС. Такава последователност, *структуриране* по значимост, и *конкретен брой* изследвани пациенти са необходими и за всяко специализирано лабораторно изследване (трепанобиопсията е само манипулация за добив на костен мозък за целите на морфологично и имунохистохимично изследване). За генетични изследвания се изисква съобщаване на търсен ефект от цитогенетика и соматична мутация *JAK V617F*) – известно е, че по-скоро наличието на амплификация *c-MYC*, *MLL* и *AML* гените в кариотипа на болни с МДС и ОМЛ и тризомия 8, 11,21 е еволюционно събитие с прогностично значение.

Изследователските методи (клинични, лабораторни, статистически) посочват *мултидисциплинарния характер* на дисертационния труд със същественото участие *висококвалифициран екип* от лабораторни специалисти и оборудване за постигане на набелязаната цел. Те са добре познати, системно използвани и утвърдени в медицинската практика.

Впечатляващ е броят на статистическите методи за различните изследвания (7), което е предпоставка за добра статистическа достоверност на изследваните/получените данни.

Разделът собствени **Резултати от поручването** (73 страници) е детайлно описан и онагледен с таблици и фигури в съответствие с поставените задачи. Изведени са множество резултати, някои от които със стойност на изводи, които биха могли да намерят място в официалния раздел „Изводи“. Адекватно е използването на имунологични /имунохистохимични и генетични изследвания, макар кариотипните нарушения и прогностични фактори за преживяемост (задача 2.4 и задача 6) да са по-схематично представени (за рисковата стратификация е важна оценката – самостоятелни/съпровождащи аберации, инициращи, еволюционни клонове). Обяснимо малко място е отделено на приложението на молекулярно-генетичните изследвания като прогностичен фактор - отчитането на резултати от изследването на 17 болни за мутационен товар - Jak2^{V617F} статус е артефициално и не дава възможност за статистическа обработка с последваща дискусия, подобно на показателят FLT3 статус при 29 болни.

Като цяло, резултатите, получени след прецизна статистическа обработка, са теоретично и практически значими, дори в случаите, при които не се установява очакваната сигнификантна разлика.

В раздел **Дискусия** (23 стр) докторантът дава аргументирано обяснение на разглежданите показатели, като показва добри познания в анализа на данни от лабораторни изследвания и подчертан принос в съпоставка на оценъчни скали и търсене на значението на допълнителните фактори за подобряване стратификацията на пациенти с МДС и прогноза. Подходящо би било съпоставянето на данни в цитирания от мен дисертационен труд, където „хромозомни аномалии в каротипа са открити при 40 от 105 (38,1%) от български пациенти с МДС“ с 1ви извод „Сравнителният анализ на честотата и структурата на хромозомните аберации при новодиагностицирани болни с МДС и ОМЛ е в съответствие с тези данните на мултицентрови проучвания в Европа“.

Докторантът прави логична взаимовръзка на всички компоненти на поставените задачи, а не се фокусира само върху статистическите данни от изследванията.

Изводите са в корелация с получените резултати. Целта на разработката е не само да обобщи и оцени общоприети критерии за стратификация на български пациенти с МДС, но и да включи допълнителни фактори от *клиничната медицина* чрез анализ на всички *скали за коморбидност / „уязвимост“* и тяхната връзка с рисковата стратификация. Представянето на изводите е приемливо, макар да считам за по-удачно то да бъде в съответствие с поставените задачи (пациентска характеристика, преживяемост, скали за коморбидност и „уязвимост“, риск от трансформация в ОМЛ, прогностични фактори по преживяемост и трансформация). Има възможност за допълване на извод 1 с реално получени резултати; разглеждане на 2ри, 3ти, част от 4ти и 9 извод в контекста на риск от трансформация в ОМЛ; редакция на 10 извод.

Приносите са разделени в 2 групи.

Със сериозна заявка са приносите (4 бр) с *оригинален* характер: за България (3) и за света (1). По мое мнение, принос 1 „За първи път в България е проведен анализ при голяма

група пациенти с МДС на демографските, клиничко-лабораторните и цитогенетичните показатели“ е неточен поради горещитирания научен труд със сериозни епидемиологични, съпътстващо лабораторни и особено цитогенетични показатели при МДС и ОМЛ. Допускам, че причината е дефицит във възможностите за литературна справка в българската научна база данни. Не бих могла да взема отношение по принос 4 дали „За първи път в света е проведен паралелен анализ на всички скали за определяне на коморбиден индекс при пациенти с МДС и тяхната корелация със системите за класификация и рисковата стратификация“, което дава изключително висока стойност на настоящия дисертационен труд.

С *потвърдителен* характер са още 4 приноса, като последният „Установена е необходимостта от оценка на коморбидитетите, асоциирани с риска от прогресия на заболяването...“ е всъщност най-оригиналният и търсен допълнителен фактор според работната хипотеза на докторанта.

По **научната** си разработка д-р Ефреим е представила 3 публикации: сп. Scripta scientifica medica (2018); сп. Варненски медицински форум (2021) и сп. Мединфо (2021), като в последните две е първи автор от двама. Като допълнителен актив по тематиката на дисертационния труд (извън изискуемите по правилник 3 пълнотекстови публикации за рецензиране), намирам и заглавие на 1 статия „Роля на коморбидитет и индекс на „уязвимост“ в прогностичната оценка на МДС“ (под печат в сп. Хематология) и 1 участие „Нов подход в оценката на цитогенетичния риск при пациенти с МДС“ на IX Национален конгрес по хематология в Плевен, (2012).

Авторефератът е написан на 100 страници и съответства на дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки – коментари са представени по съответните раздели.

Заклучение: Дисертационният труд демонстрира познанията на докторанта не само в областта на клиничната хематология (където тя е утвърден специалист), но и в статистическия анализ на класификации и база данни от биологични маркери за целите на тяхното практическо приложение. Разработката е актуална, публикационната активност отговаря на наукометричните критерии на правилника за академично развитие на МУ-Варна за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“, поради което препоръчам на научното жури да присъди научно-образователна степен „доктор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“ на д-р **Мерилин Ерол Ефраим**.

12.08. 2021 Член на НЖ:  **ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА АНГЕЛОВА, ДМ**