

Становище

**от Проф. Д-р Иван Щерев Донев, д.м.
Професор към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
МУ “Проф. Д-р Парашкев Стоянов” - Варна**

**Относно дисертационен труд на тема:
„Прогностични и предиктивни фактори при бъбречноклетъчен карцином“**

Автор: д-р Снежана Стоянова Спасова-Няголова

Със Заповед №Р-109-399/02.07.2018 г. на Ректора на Медицински Университет – Варна съм избран за член на Научно жури и представям становище по дисертационния труд на д-р Снежана Спасова.

Становището е изготвено според изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Варна.

- **Биографични данни**

Д-р Снежана Стоянова Спасова-Няголова завършва средно образование в СОУ „Йордан Йовков“ - гр. Тутракан с профилирано изучаване на Биология и Математика. През 2005 г. се дипломира в Медицински Университет – Плевен, специалност „Медицина“. В периода 2006 - 2008 г. работи като лекар-ординатор в Отделение по обща и клинична патология и в Детско отделение в МБАЛ – Тутракан. През 2009 г. е назначена като редовен асистент в Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология - МУ-Варна и в Клиника по обща и клинична патология в МБАЛ „Св. Марина“ - Варна. През 2013 г. придобива специалност Обща и клинична патология.

- **Актуалност на разработваната тема**

Бъбречноклетъчният карцином представлява 90% от туморите на бъбрека и около 1/3 от тях са с налични метастази към момента на диагностицирането. Локалният БКК протича сравнително благоприятно, но съществува риск за

рецидив и прогресия на заболяването. Лечението на пациентите с метастазирал БКК е все още предизвикателство, въпреки използваните от 2005 г. различни таргетни терапии. Настоящата работа е насочена към групата на пациенти с карцином на бъбрека в метастатичен и неметастатичен стадий, като се оценяват морфологични белези в хистологичната картина на туморите. В групата на туморите в метастатичен стадий се оценява прогностичната и предиктивна стойност на маркерите Neuropilin-1 (NP-1) и Yes-associated protein (YAP-1).

Методологичната основа, както и заложените подгрупови анализи по клиничко-морфологични и имунохистохимични фактори, анализирани с добре подбран пакет от статистически инструменти са предпоставка за достоверни резултати.

В изследването са включени 148 пациента с бъбречноклетъчен карцином разделени в две групи: 98 без метастази и 50 с метастази. Направен е сравнителен анализ на двете групи по отношение на големина на тумора, степен на диференциация, туморна некроза, саркоматоидна компонента и ангажиране на бъбречна вена.

При пациентите в групата с метастази е изследвана имунохистохимичната експресия на маркерите Neuropilin-1 и YAP-1. Neuropilin-1 има роля на ко-рецептор при свързването на VEGF и неговите рецептори и така участва в процеса на ангиогенеза. Освен в ендотелните клетки той се експресира още и при клетки на имунната система и епителни клетки - бенигнни и туморни. YAP-протеинът е част от т.нар. Hippo-път. Основните функции на Hippo-пътя при физиологични условия са свързани с това да се ограничава растежът на тъканите при възрастни и да се променят клетъчната пролиферация, диференциация и миграция в развиващите се органи. При нормални условия на работещ Hippo-път се осъществява негативната регулация на транскрипционния ко-активатор Yes-асоцииран протеин (YAP). От скоро е ясно, че при някои видове тумори е установена повишена експресия на YAP. Установяването на експресия на NP-1 и YAP-1 и тяхната роля при БКК все още не е напълно изяснена и броят на морфологичните и клинични проучвания посветени на тези сравнително отскоро познати молекули е малък. В този аспект работата е особено интересна и актуална и резултатите от нея потвърждават необходимостта от допълнително детайлно изследване и въвеждането на тези маркери в практиката.

• Структура на научния труд

Дисертацията е добре структурирана, с представени всички основни части:

- Въведение
- Литературен обзор (34 стр.). Литературният обзор е съвременен, добре подреден, написан компетентно, на високо научно ниво и с добре обоснована необходимост от извършване на това изследване. Цитирани са литературни източници от последните години (включително и от настоящата 2018 г.)

- Цел и задачи (2 стр.). Формулирани са 5 основни и конкретни задачи, които отговарят на поставената цел.
- Материали и методи (7 стр.). Подробно е обяснена структурата на дисертацията. Компетентно и разбираемо са представени както използваните материали, методи, реактиви, начин на оценка и интерпретация, така и статистическите методи.
- Резултати (34 стр.). В 16 таблици и 43 фигури, съпроводени с разбираем текст, дисертантът е представил получените резултати. Спазена е последователността на поставените задачи и е следван замисъл на научната разработка.
- Обсъждане (20 стр.). Много ясно д-р Спасова излага съвременните познания по въпроса и своето тълкувание.
- Изводи (2 стр.). Д-р Спасова е формулирала 10 извода, в съответствие с поставените задачи, даващи отговор на основните научни въпроси.
- Приноси и публикации във връзка с темата. Формулирани са 3 приноса с оригинален характер и 5 приноса с практическо-приложен характер.
- Публикациите са 3 пълнотекстови статии и 3 научни съобщения, като на всички д-р Спасова е първи автор.
- Книгопис (28 стр.) - 221 източника, вкл. и на кирилица.

• Оценка на резултатите

Получените резултати са значими, оригинални, научно обосновани, с бъдеща възможност за приложение в практиката и напълно публикуеми. Това свидетелства не само за добрата теоретическа подготовка на дисертанта, но и за практическите му умения за анализ и професионална интерпретация на получените резултати. Последните звучат убедително и позволяват да бъдат сравнявани с тези на цитираните в литературния обзор автори. Резултатите са представени в отличен графичен вид, с таблици и графики. Изписването им е според стандартните изисквания към дисертационния труд. Всички данни са обработени с модерна статистическа програма, а получените от дисертанта резултати в следствие са подложени на съдържателно професионално обсъждане и служат в извеждането на изводите. Успешното решаване на поставените задачи в дисертационния труд на д-р Снежана Спасова се проектират в посочените приноси. От тях става ясно, че с използваните в дисертацията научни методи и средства целта на докторантурата е постигната. Особено важни приноси на дисертацията сочат, че повишената експресия на Neuropilin-1 и YAP-1 при пациенти с метастатичен БКК се асоциира с повишен риск за смъртност и намалена преживяемост.

Използвана литература е тематично максимално близка до дисертационния труд и дава достатъчно пълна и точна картина за състоянието на проблема, като всички заглавия са цитирани в дисертацията. Съдържанието и съкращенията са изведени в началото на дисертацията и позволява ориентирането в цялостната структура на научния труд.

- **Оценка на приносите**

Приносите са оригинални, с голямо научно значение (за първи път в България се изследват нивата на експресия на ко-рецептора Neuropilin-1 и на пролиферативен маркер YAP-1 в първичното огнище при болни с бъбречноклетъчен карцином в метастатичен стадий).

- **Заклучение**

Дисертационният труд на д-р Снежана Спасова-Няголова представлява интелигентно и новаторско изследване на прогностичните и предиктивните възможности на морфологичните и имунохистохимичните особености на туморите на бъбрека. Дизайнът на проучването е съвременен, конкретен и научно обоснован. Всичко това ми дава основание да изразя своето **положително** становище и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Снежана Спасова научно-образователна степен „Доктор“.

Гр. Варна

3.08.2018

/проф. д-р И. Донеv, д.м./

