

Рецензия

от

Проф.д-р Красимир Димитров Иванов, д.м.н.

Ректор на

МУ „Параскев Стоянов“ Варна

Относно:Конкурс обявен в ДВ бр.77/26.09.2017г. 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 „Пропедевтика на вътрешните болести” , Факултет „Медицина” при МУ-Варна.

Документите подава кандидата –доц. д-р Иван Щерев Донев д.м. Роден на 05.06.1975г. в гр. Варна. През 1994г. завършва ЕГ „Гео Милев” гр. Добрич с отличен успех и 2000г. МУ- Варна с много добър успех. От края на 2000г. до 2005г. работи като ординатор в МБАЛ- Добрич в Кардиологично отделение. През 2005г. след спечелен конкурс става асистент в Катедрата по Пропедевтика на Вътрешни Болести МБАЛ „Света Марина”. Придобива специалност по Вътрешни Болести през 2007г. През 2008г. след спечелен конкурс в областта на онкологията става стипендиант на Японското правителство. През 2011г. в Медицинския Университет на град Каназава/Япония/ защитава дисертационен труд на тема „Транзиторната РІЗК инхибиция преодолява HGF-индуцираната резистентност към *gefitinib* при Недребноклетъчен Белодробен Карцином с активиращи *EGFR* мутации”. По време на докторантурата си д-р Щерев усвоява много нови и водещи методи в молекулярната онкология и участва с постери в два

симпозиума в Япония и един в Съединени Американски Щати. Също така изнася и лекция на 69th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Всичко това допринася за неговото израстване като специалист. Усвояването на новите и модерни методи и техники в молекулярната онкология дава възможност за въвеждането им в България и възможността за продължаване на научното развитие на катедрата. Това става видно от скоростта с която защитават двама докторанти под негово ръководство с международно признание- публикации в международни списания с импакт фактор и участие на ESMO 2016 в Дания. От 2013г. д-р Щерев е главен асистент, а от 2015г. е доцент в Катедрата по Пропедевтика на вътрешни болести. Бързото въвеждане на новостите в онкологията и таргетната терапия го нареждат в едно от челните места сред преподавателите в Катедрата по Пропедевтика на Вътрешни Болести. Доцент Щерев преподава на български и англоговорящи студенти по медицина. Рецензент е на водещи международни списания по онкология с импакт фактор: Cellular Physiology and Biochemistry, Karger, Clinical and Translational Oncology, Springer и Molecular and Cellular Biochemistry, Springer.

Доц. Щерев изпълнява всички необходими изисквания за участие в конкурс за академична длъжност „професор”, изброени в Правилника за академично развитие на Медицински университет „Параскев Стоянов”-Варна, а именно:

- 1.Предоставя диплом за придобита ОНС „Доктор” по съответната специалност.
2. Монографичен труд на тема „ОНКОЛОГИЯ: Клинични проучвания и най-популярната таргетна терапия, МУ Варна 2015 ”, представен за рецензия на две хабилитирани лица от МУ-Варна в нужния обем.
- 3.Представя оригинални 66 научноизследователски публикации, 2 монографии и 2 участия в глави на международен учебник.
- 4.Заема академична длъжност в МУ-Варна и двама лекари придобиват научно-образователна степен „доктор“ под негово ръководство.

Абстракти и статии, публикувани в чуждестранни научни списания с импакт фактор:

1. *Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. Takeuchi S, Wang W, Li*

Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S. (2012). The American Journal of Pathology

2. *Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. Donev IS, Wang W, Yamada T, Li Q, Takeuchi S, Matsumoto K, Yamori T, Nishioka Y, Sone S, Yano S. (2011) Clinical Cancer Research*

3. *The EGFR ligands amphiregulin and heparin-binding egf-like growth factor promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. Yasumoto K, Yamada T, Kawashima A, Wang W, Li Q, Donev IS, Takeuchi S, Mouri H, Yamashita K, Ohtsubo K, Yano S (2011) Clinical Cancer Research*

4. *Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer S Yano, IS Donev, W Wang, Q Li, S Takeuchi, T Yamada Cancer Research 71 (8 Supplement), 1730-1730*

5. *Therapeutic effect of HGF inhibitors against HGF-induced EGFR-TKI resistance in lung cancer harboring EGFR mutations S Yano, W Wang, Q Li, IS Donev, S Takeuchi, T Yamada, K Matsumoto, Cancer Research 70 (8 Supplement), 626-626*

6. *Hepatocyte growth factor induces resistance to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer T Yamada, K Matsumoto, IS Donev, Y Sekido, Y Nishioka, S Sone, Cancer Research 70 (8 Supplement), 629-629*

Всички тези статии и абстракти са публикувани в изключително авторитетни международни списания с общ импакт фактор над 50 и над 120 цитирания в световната медицинска литература което говори за актуалността и значимостта на научната продукция на доц. Щерев на световната онкологична сцена. Тези съобщения заедно с дисертацията на кандидата очертават следната тенденция:

а. За първи път в експерименталната онкология се докладва за HGF индуцираната резистентност към анти-EGFR агентите.

б. За първи път в експерименталната онкология се проучва ефектът на PI3K-инхибицията върху HGF-медирана резистентността на EGFR-мутирал белодробен аденокарцином към тирозин-киназни инхибитори.

в. За първи път в експерименталната онкология се съобщават *in vitro* и *in vivo* данни за преодоляване на HGF-индуцираната резистентност към *gefitinib* чрез експозиция на PI3K-инхибитора PI-103.

г. За първи път в експерименталната онкология се съобщават *in vitro* и *in vivo* данни за терапевтична полза от комбинирано приложение на PI3K-инхибитор и тирозин-киназен инхибитор при *EGFR*-мутирал белодробен аденокарцином.

7. *Serum Expression Levels of miR-17, miR-21 and miR-92 as Potential Biomarkers for Recurrence after Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Patients*, Donev I, Conev N, Konsoulova-Kirova A, Chervenkov T, Kashlov J, Ivanov K, *BioScience Trends*. 2016; 9(6):393-401.

8. *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* N.V. Conev, A. Konsoulova-Kirova, J. Kashlov, I. Tonev, I. Donev *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl_6): 125P. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw363.73>

За първи път в достъпната онкологична литература екипът на доц.Щерев съобщава за нови малки молекули (микроРНКи), чиято концентрация в серума след завършване на адювантната химиотерапия има способността да разграничи ранно болните (Nx нодален статус) с рецидив от тези без рецидив на болестта. Това е и една от малкото статии в достъпната литература, третираща същия проблем и за болните в II и III стадии, демонстрираща превъзходството на тези молекули над стандартния използван досега маркер – СЕА. Тези съобщения са публикувани в международни списания с импакт фактор над 11 и са цитирани над 10 пъти в световната онкологична литература.

9. *The Role of Pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography maximal Standardized Uptake Value in Predicting Outcome of Colon Liver Metastases and its Connection with Beclin-1 Expression*, Dimitrova E, Chausev B, Conev N, Kashlov J, Zlatarov A, Petrov D, Popov H, Stefanova N, Klisarosa A, Bratoeva K, Donev I *BioScience Trends*. 2017

10. *Serum levels of RIPK3 and troponin I as potential biomarkers for predicting impaired left ventricular function in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and normal troponin I levels prior percutaneous coronary intervention* Ivan S Donev, Javor K Kashlov Jordanka G Doneva, Veselin D Valkov, Arpine D Kirkorova, Peter I Ghenev, Nikolay V Conev, Temenuzhka R Radeva, Borislav D Ivanov, Zhaneta T Georgieva *BioScience Trends*. 2016

11. *RIPK3 Expression as a Potential Predictive and Prognostic Marker for 5-fluorouracil based Chemotherapy in Metastatic Colon Cancer Patients* Ivan Donev, M. Bogdanova et al. 2017

За първи път в достъпната онкологична литература екипът на доц. Щерев съобщава за потенциалната връзка между стойностите на SUVmax и маркера за автофагия – Beclin-1 в първичния тумор. Показва се прогностичната стойност на SUVmax в чернодробните метастази. За първи път се прави проучване върху нов тип клетъчна смърт-некроптоза в кардиологията и онкологията. Това са едни от първите данни в света, показващи важната роля на некроптозата в осъществяването на ефекта на цитотоксичната химиотерапия. Съобщава се за нов предиктивен и прогностичен маркер-RIPK3 при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий. Тези съобщения са публикувани в международни списания с общ импакт фактор над 4.

12. *Adjuvant Treatment in Colon Cancer* Ivan Shterev Donev¹, Nikola Kolev², Valentin Ignatov², Anton Tonev^{2*}, Aleksandar Zlatarov², Assia Konsoulova⁴, Elitza Entcheva³, Plamena Drenakova² and Krasimir Ivanov² 2016 <http://dx.doi.org/10.5772/64101>

13. *International scientific communications in the field of colorectal tumour markers*, WJGS 2017, Krasimir Ivanov, Ivan Donev

Направен е обзор на най-новите резултати от клиничните проучвания показващи новостите в онкологичното лечение при болни, провели радикално оперативно лечение. Направено е първото в България и едно от малкото в света наукометрични изследвания на туморните маркери в областта на колоректалната патология.

Абстракти и статии, публикувани в чуждестранни научни списания:

1. *Correlation Between Ki-67 Index, World Health Organization Grade and Patient Survival in Glial Tumors With Astrocytic Differentiation*, George S. Stoyanov, Deyan L. Dzhenkov, Martina Kitanova, Ivan S. Donev, Peter Ghenev 2017 *Cureus*

Направен е едноцентров ретроспективен имунохистохимичен анализ на 47 болни с глиални тумори. Това е едно от малкото изследвания в България, в които е изследвана и общата преживяемост на тези болни.

2. Protective Role of S-Adenosylmethionine Against Fructose-Induced Oxidative Damage in Obesity Kameliya Zh Bratoeva, Mariya A Radanova, Albena V Merdzhanova, Ivan S Donev 2017 Journal of Mind and Medical Sciences

3. S-adenosylmethionine as a modulator of hepatocyte survival in non-alcoholic fatty liver disease in rats. Bratoeva K., Shterev I., Tsaneva M., Bekyarova G. Annals of Nutrition & Metabolism, 63(s1), 1297, 2013 ISSN: 0250-6807

В този експериментален модел се прави връзка между фруктозо-индуцираното затлъстяване и оксидативния стрес в хипертрофиралата висцерална мастна тъкан и начините за неговото редуциране.

Трудове в областта на молекулярната биология в онкологията:

1. И. Донеv, Н. Цонев, А. Консулова, Т. Червенков, П. Ганев, Е. Димитрова, Д. Калев. Фосфатидил-инозитол 3-киназа: от молекулярната патология към клиничния прицел

2. И. Донеv, Н. Цонев, А. Консулова, И. Тонев, Т. Червенков, Е. Димитрова, Д. Калев. Оста HGF/MET: Механизми на туморна прогресия и лекарствена резистентност

3. А. Консулова, И. Щерев, Н. Цонев, Е. Димитрова, И. Тонев, Д. Калев. Механизми за придобита резистентност към тирозин-киназни инхибитори на епидермален растежен фактор при недребно клетъчен белодробен карцином: обзор на проблема със собствен принос

4. Преодоляване резистентността към терапията с анти-EGFR тирозинкиназни инхибитори - фокус върху osimertinib при T790M – позитивни болни с метастатичен недребно клетъчен карцином на белия дроб, Жасмина Михайлова и Иван Щерев, 2017 Медик АРТ

За първи път у нас се прави анализ на тирозин-киназните инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) – gefitinib и erlotinib -

са ефективни терапевтични възможности при недребноклетъчен белодробен карцином, който експресира соматични мутации в EGFR. Клинични проучвания трета фаза показват, че приложението им превъзхожда стандартната първа линия цитотоксична терапия, но в даден момент почти всички пациенти развиват резистентност към тях. През последните години са идентифицирани два типа механизми на резистентност към EGFR-ТКИ: вторична мутация в EGFR (Т790М) и амплифициране на MET-онкоген. Тези данни стоят в основата на клинични проучвания, целящи да преодолеят резистентността, медирана от хепатоцит-растежен фактор (HGF), при EGFR-мутирал белодробен аденокарцином. Продължителна *in vitro* експозиция с PI3K-инхибитор PI-103 ефективно потиска пролиферацията на EGFR-мутирали клетки в присъствие на HGF. Направен е и обзор на третата генерация ТКИ от предклиниката до най-новите данни от клиничните проучвания.

5. *2-year single center clinical experience in patients with colon cancer stage II and III receiving adjuvant chemotherapy* Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Shterev Donev, Eleonora Dimitrova, Miglena Kozhuharova, Margarita Georgieva, Assia Konsoulova-Kirova, Dimitar Kalev *Scripta Scientifica Medica*, vol. 47, No 2, 2015

6. *First line 5fu based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: one center experience results*, A.Konsoulova, I. Donev, N. Conev, S. Draganova, T. Chervenkov, N. Petrova, E.Dimitrova, P. Ghenev, Y.Kashlov, D. Kalev *Scripta Scientifica Medica*, 2015

7. *First line 5fu based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: one center experience results Tissue markers I*. Donev A.Konsoulova, N. Conev, S. Draganova, T. Chervenkov, N. Petrova, E.Dimitrova, P. Ghenev, Y.Kashlov, *Journal of IMAB ISSN: 1312-773X* 2016

8. Н. Цонев, И. Донев, Т. Червенков, А. Консулова, П. Ганев, Е. Димитрова, Д. Калев. Влияние на микрорубонуклеиновите киселини върху сигнални клетъчни пътища при колоректален карцином.

9. Н. Цонев, И. Донев, Т. Червенков, А. Консулова, П. Ганев, Е. Димитрова, Д. Калев *Експресия на Микрорибонуклеинови киселини при Колоректален Карцином: Възможности за нови биомаркери*

Направен е обстоен анализ на нови предиктивни и прогностични маркери в колоректалната патология. Рапортуван е потенциалът на експресията на NR-1 да предсказва ефекта на анти-ангиогенната терапия при болни с колоректален карцином в метастатичен стадий. За първи път в българската онкологична литература се прави подробен обзор на миРНК- малки РНК-молекули, изградени от около 21-25 нуклеотида, които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генна експресия чрез свързване с комплементарни 3'нетранслирани области(3'UTR) на информационна РНК.

1

01. Регулиране на клетъчната смърт при ракови заболявания-значение и терапевтичен ефект Varna Medical Forum 2017

12. Некроптоза 2017 на БАМО и Некроптоза Medical Forum 2017
Механизми и ролята ѝ при злокачествените тумори, Varna Medical Forum 2017

13. Автофагия при солидни тумори, 2016 БАМО и Автофагия – молекулни механизми и ролята ѝ в неопластичния процес Varna Medical Forum 2017

14. Vescin-1 като потенциален предиктивен маркер за 5-ФУ базираната химиотерапия при болни с метастатичен карцином на колона Списание на Българското Онкологично Дружество 2017

За първи път у нас се прави обзор на процеса автофагия в онкологията. В тези прегледи авторите се спират на някои основни пътища и регулатори свързани с клетъчната смърт и оцеляване, които осигуряват метаболитна устойчивост в туморите, водещи до резистентност към химиотерапия и неуспешно лечение на рака. Това са първите клинични статии в българската онкологична литература, третиращи значението на некроптозата в предклиничната онкология.

Монография

ОНКОЛОГИЯ Клинични проучвания и най-популярната таргетна терапия, МУ Варна 2015

Монографията е задълбочен анализ на наличните до момента доказателства за мястото на таргетната и системна терапия в основната цел на онкологията-да се увеличи общата преживяемост на карциномно болните. В тази монография (282 старници) се предоставя балансиран поглед върху клиничните проучвания, като се стреми да се подобри клиничното мислене и разбиране сред по-широка професионална аудитория. Днес стандартното лечение за много злокачествени заболявания е вече мултимодално и често включва молекулярни маркери или таргетна терапия. В монографията е наблегнато на нуждата да се развият нови методологии за клиничните проучвания, позволяващи най-ефикасното изследване на нови лекарствени средства. Освен темата за клинични проучвания, тук подробно се разглеждат възможностите на различните модерни молекулярни методи, необходими за избора на съвременната таргетна терапия. В тази монография са разгледани подробно проблемите и бъдещите насоки в най-популярната таргетна терапия в онкологията. Разгледани са и новите групи лекарства, които са обект на клинични изпитания в момента и скоро ще навлязат в клиничната практика, което допълнително прави тази монография актуална.

След внимателен прочит на богатия научно-теоретичен приносен опит в научните разработки на доц. Щерев, могат да се забележат и посочат неговите разностранни научни интереси, включващи голяма част от вътрешните болести и най-вече онкологията, в нейното най-съвременно лице-молекулярната биология на тумора, таргетната терапия и механизмите за резистентност към тирозин-киназните инхибитори и начините за това преодоляване. Прави впечатление добрата интердисциплинарна комуникативност на отделните звена в УМБАЛ „Св.Марина“ което улеснява бързото научно развитие на доц.Щерев- за период от две години след заемане на академичната длъжност доцент има над 25 публикации и двама лекари защитили докторска степен с международно признание. Много приятно бях изненадан от добрата работа между студент и преподавател-в лицето на доц.Щерев рефлектиращо в публикации в авторитетни списания още от студентската скамейка.

Доц. Иван Щерев Донев участва с пълен комплект от изискваните документи, чиято достоверност е проверена от комисия. Той е млад и

амбициозен лекар и напълно отговаря на всички изисквания, залегнали в закона и правилника за приложението му. Поради гореизложеното предлагам на научното жури да гласува положително за избора му за академичната длъжност „професор”.

гр.Варна

Проф.д-р Красимир Иванов д.м.н.

03.01.2018г.