

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд, озаглавен „ Експресия на маркери за автофагия и некроптоза при дебелочревен карцином” с автор Д-р Надежда Тодорова Стефанова, докторант в самостоятелна форма на обучение за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”

от проф.Д-р Христо Николов Чучков, д.м.н., к.м.н., преподавател в катедрата по патология, анатомия и съдебна медицина при Медицинския факултет на Софийския Университет „Св.св. Кирил и Методий” – гр.София

Озаглавеният по-горе дисертационен труд представлява съвременна научна разработка върху два основни маркера за автофагия и некроптоза, проследени и в корелация с клинично-патологичните характеристики на 107 пациенти с карцином на дебелото черво. Той разширява клинично-патоанатомичните познания на този вид злокачествено заболяване и може да доведе до съществен принос в практическия подход при лечение на заболелите пациенти. Преди всичко, обаче, е неговият теоритичен принос във вариациите на използваните маркери за автофагия и некроптоза при различията в локализацията на тумора, типът на неговия разтеж и инвазия при съответна стромна и десмопластична реакции.

Дисертационният труд е разработен в рамките на класическата схема за този вид описание на научно изследване в следната последователност и обем: въведение- 2 стр., литературен обзор – 47 стр., цел и задачи- 1 стр., материал и методи- 11 стр., резултати заедно с обсъждането им и съответните фигури и статистически таблици – 78 стр., заключение и изводи – по 1 стр.

Въведението има познавателен характер относно двете основни терминологии – автофагия и некроптоза, но в същото време съвсем основателно дисертантката загатва липсата на едноточни резултати и недостатъчния брой клинично-морфологични проучвания, свързани с изясняване ползата от използване на двата основни маркери

Литературният обзор е много задълбочен, подробен и подчертано съвременен /близо 85 % от публикациите на 324-автори са от последните

10 години/. Проследяване епидемиологията на процеса, етиологията и рисковите фактори, свързани с генезата на туморния процес и неговите параметри в патохистологичната характеристика, издават високата специална морфологична култура на дисертанта и положеният максимален труд. Дисертантката описва много задълбочено и с вещината на опитен изследовател мненията при досегашните изследвания, касаещи трите основни форми на клетъчна смърт при колоректалния карцином /апоптоза, некроптоза и автофагия/, като прави впечатление акцентът, който тя критично поставя при разглеждане от другите автори на молекулно-генетичните нарушения и тяхната роля при злокачествените тумори и по-конкретно тези, свързани с колоректалния карцином. В тази връзка по-подробно тя проследява литературните данни относно експресията на маркера Beclin I по отношение на автофагията и некроптозата чрез маркера RIP 3. Интерес представлява и сравнителната характеристика на тези два маркера при проследяването им от други автори, сравнени с клинично-патологичните показатели и в генерален аспект с общата преживяемост на пациентите.

От друга страна намирам, че подробните описания на вариациите в маркерните характеристики при други карциноми са излишни допълнения, въпреки че тези факти биха подпомогнали други изследователи в сходни преценки и съпоставки.

Като корекции в тази част на труда бих посочил още прекаленото използване на съкращения, някои от които като KRAS, BRAF и други дори не са разяснени. Този факт би затруднил познавателното им значение особено за по-младите патоанатоми. Също така, намирам за необичайно и неправилно преводът и разясняването на съкращенията на стр.5 на английски език. Дисертацията е представена на български език и съкращенията трябва да бъдат обяснени на същия език.

Литературният обзор завършва съвсем уместно с обща изводна характеристика от направения литературен преглед и създава правилната предпоставка за поставяне на основната цел и нейното изпълнение в поставените задачи. Целта е ясно дефинирана и отговаряща на заглавието, но от стилна гледна точка бих разменил наименованието дебелочревен карцином с карцином на дебелото черво.

Задачите също са правилно и ясно формулирани. Бих предложил на дисертантката при евентуално отпечатване на труда да вмъкне и обобщи задачи 4 и 6 в предишните.

Материалът за изследванията е разработен и посочен по възможно най-детайлния описателен начин и създава отлични впечатления за логично проследяване на патологичния процес и връзката му с взетите под внимание маркери. Много правилно са описани и акцентуирани основните критерии за категоризиране на отделните параметри като локализация на тумора, хистологичните стадии и връзката им с туморната диференциация, туморният растеж според достъпната в литературата общоприета класификация и подразделенията при стромната и десмопластична реакции. Въведеният имунопероксидазен метод е проследен достатъчно подробно за правилно изпълнение. В същата прецизна последователност са оценени нивата на експресия на двата маркера и нивата в мутационния статус. Подготовката за достоверни резултати е направена при приложение на статистически методи, включващи дисперсионен, вариационен, корелационен, регресионен, експресионен анализи, и особено важно за достоверността и корелациите между маркерите и клинично-патологичните характеристики са направените анализи на преживяемостта и прогнозата за всяко положително явление в хода на заболяването и лечението.

Резултатите и последващите обсъждания са разгледани в един общ дял на дисертацията. Много подробно и аналитично са проследени всеки един от морфологично-патологичните критерии и мутационно-генетичният статус при всеки един от двата маркера. Това е показано на фона на общата преживяемост на пациентите. В това отношение съвсем коректно дисертантката прави аналогията с данните от литературния обзор в същата последователност. Онагледяването с цветни фигури е много-добро. Статистичните методи са приложени с голяма опитност и твърде подробно, което при толкова много показатели и тяхната сравняемост издава продължителен и трудоемък процес. Според авторката акцентът от експресията на първия маркер / Beclin I/ зависи преди всичко от локализацията, диференциацията на тумора и съдовата му инвазия, а не толкова от пола, възрастта, проследените два стадия,

туморния растеж или степента на изразеност на некрозите и мутационния статус. В това отношение тя показва оригинални резултати, сравнени с другите автори, при които отсъстват данни относно автофагията и туморната локализация. Дисертантката не противоречи на различията в литературните данни на другите автори относно различията в експресията на маркера /ниска или висока/, свързани с преживяемостта на пациентите. Тя също потвърждава че пътищата за експресия на маркера са в зависимост или от алелната делеция на маркера или от неблагоприятни за туморните клетки условия като хипоксия и повишена киселинност. Имайки предвид тези различия на маркерната проявеност тя правилно насочва вниманието, корелирано със стойността на туморния маркер при приложението практически на туморната терапия на колоректалния карцином особено при пациентите, лекувани с химиотерапия.

В същия порядък на изложение на собствените резултати и тяхното обобщаване при различните клиничко-патоморфологични резултати установяваме при разглеждане на втория маркер RIP3. Авторката убедително доказва, че високата цитоплазмена експресия на маркера за некроптоза е свързана с експанзияния туморен растеж. От друга страна тя доказва, че високото ниво на маркера в туморната тъкан е придружено от слаба имунна реакция. В същото време дисертантката се отличава от другите автори с наличните резултати, че високата ядрена експресия на маркера корелира със силно изразена имунна реакция, за разлика от цитоплазмено-изразения маркер, който корелира със слабо изразена имунна реакция. И този факт също придава значението на оригинален принос на дисертантката. При комплексната оценка на цитоплазмената експресия на маркера върху общата преживяемост и то също във връзка с клиничко-морфологичните параметри тя потвърждава онези литературни данни, които отчитат, че имунната реакция има протективна роля относно туморния растеж. Авторката заема категорична позиция, че слабата имунна реакция оказва отрицателно влияние върху общата преживяемост.

Сравнителният анализ между двата маркера позволява на авторката да очертае четири групи от пациенти, показали различия при степента на преживяемост и ниските или високите стойности на маркерите. От една страна тези факти създават компликации при приложението на

практическите методи на терапия с оглед на голямото разнообразие от клинични и морфологични показатели, но при една задълбочена преценка от лекуващите лекари те могат да доведат до много по-добри резултати за преживяемост и имат определена теоритична и практическа стойност, която отличава дисертационния труд от литературните единични изследвания. Тази оценка е най-големия принос на дисертантката.

Интерес предизвиква и едно от заключенията на авторката, която отчита, че националността на пациентите има също значение при оценката на рисковите фактори свързани с колоректалния карцином.

Много добро впечатление прави заключението на авторката относно сложните и противоречиви съотношения, наблюдавани при този вид злокачествени туморни образувания и процесите на автофагия, некроптоза и апоптоза. Приемам като много достойно нейното заключение, че случаите, върху които тя гради основните си заключения, са все още недостатъчни, за да се приемат категорични изводи. В същото време, нейно оригинално постижение е факта, че от литературна гледна точка това е първото комплексно изследване с толкова много показатели и статистична обработка.

Оценявам напълно положително и правилно направените шест извода, както и подчертаните от нея скромно оценени научни приноси с оригинален и практическо-приложен характер.

Проследявайки квалификационното и научно развитие на Д-р Надежда Тодорова Стефанова оценявам нейния дисертационен труд като много актуален и притежаващ отлично документиран и стойностни научни качества. Във връзка с документацията на предварителни научни данни Д-р Стефанова е взела участие до настоящия момент в 14 научни статии, в три от които резултатите са свързани с дисертационния труд. Освен това тя е взела участие в шест научни конференции и три научни проекта на Медицинския Университет във Варна. Значение за нейната квалификация имат специализациите в чужбина по молекулярна патология и курсове по хомеопатия. Изявите ѝ като преподавател са високо оценени от нейните ръководители.

Като имам предвид нейните приноси, ясно очертани в дисертационната разработка за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“, както и нейната квалификационна характеристика, препоръчвам на почитаемите членове на утвърденото от Ректора и Академичния съвет на Варненския Медицински Университет научно жури, да одобри и даде положителен вот на доверие на Д-р Надежда Тодорова Стефанова за получаване на научната и образователна степен „ДОКТОР“.

3.01.2018 г.

Гр.София

Рецензент:



/проф.д-р Хр.Чучков,к.м.н.,д.м.н./