

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Живко Владимиров Пешев, д.м.
доцент в Катедрата по обща и клинична патология МУ- Пловдив

ОТНОСНО: Дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен
„доктор“ от

Д-р Надежда Тодорова Стефанова

На тема: **Експресия на маркери за автофагия и некроптоза при
дебелочревен карцином**

Научен ръководител: доц. д-р Мария Цанева, д.м.

Представеният за рецензиране дисертационен труд е предназначен за обсъждане от научно жури, определено със Заповед № Р-109-394/13.11.2017 г. на Ректора на Медицински Университет – Варна и Решение от заседание на Факултетен съвет на Факултет „Медицина“ при МУ Варна (Протокол № 40/09.10.2017 г).

Становището е изготвено съобразно изискванията на:

- Закона за развитие на академичния състав в Република България;
- Правилника за прилагане на ЗРАСРБ;
- Правилника за развитие на академичния състав в МУ- Варна и специфичните изисквания за придобиване на научната степен „Доктор“

Колоректалният карцином е социално значимо заболяване с нарастваща заболяемост и смъртност. В света той е на трето място сред мъжете и на второ при жени по брой новозаболенели, смъртността е най-висока в Централна и Източна Европа и се отнася за двата пола.

Изключително важно за клиничната практика е наличието на повече прогностични/предиктивни маркери, които да дадат информация за очаквана чувствителност/резистентност към съответна цитостатична/биологична терапия. Предиктивната стойност на експресията на *Bcl-1* в първичния тумор е важна за отговор към 5-FU базираната първа линия химиотерапия. *Bcl-1* е ключов ген в процеса на автофагия - процес, при който се разграждат клетъчни органели и протеини, поддържа се клетъчния биосинтез в условия на нарушено хранене или метаболитен стрес. Свърхекспресията на *Bcl-1*, основния индуктор на автофагията, е свързана с лоша прогноза и метастази при пациенти с колоректален карцином. Автофагията като биологичен процес е свързан с туморогенезата и възможностите за потискане на туморния

растеж. Анализът на клетъчната сигнализация в процесите на автофагия може да определи нови терапевтични цели за повлияване на туморогенезата. . Некроптозата е вид алтернативна клетъчна смърт, която се наблюдава при екстрацелуларна апоптотична стимулация в клетки с потисната апоптоза. Тя играе важна роля в туморогенезата.

Дисертационният труд съдържа 187 стандартни страници и е онагледен с 25 таблици и 64 фигури. Литературната справка включва 324 литературни източника, от които 4 на кирилица и 320 на латиница.

Литературният обзор в труда очертава различните аспекти в проучването на съвременен проблем в патологията – нови предиктивни и прогностични маркери за автофагия и некроптоза при пациенти с КРК.

Целта на дисертационния труд е добре формулирана, а задачите произтичащи от нея следват един добре организиран и последователен процес на научно търсенекато всяка от тях завършва с обсъждане на постигнатите резултати.

Резултатите от извършените задачи са представени последователно, като всички те са изключително богато онагледени с фигури, таблици и снимков материал, като снимките са с висока резолюция, прилежно обозначени и описани което ги прави и силно информативни.

Статистическият анализ е извършен прецизно и в достатъчен обем.

Обсъжданият дисертационен труд е първото по рода си научно изследване у нас с комплексна клиничко-морфологична, молекулно-генетична и имунохистохимична характеристика на автофагията и некроптозата при пациенти с КРК.

Това дава възможност да се оцени потенциалната прогностична стойност на високата експресия на Beclin-1 /маркер за автофагия/ и на ниската цитоплазмена и високата ядрена експресия на RIP3 /маркер за некроптоза/ за ниската обща преживяемост при пациенти с дебелочревен карцином. Разработването на нови терапевтични схеми изисква и да се определят ясно клиничко-морфологичните прогностични маркери, скалите им за оценяване и влиянието им върху формите на клетъчна смърт.

Уточнен е и профилът на пациентите с повишен риск за смърт от КРК на базата на клиничко-морфологичните характеристики, имунохистохимичната експресия на Beclin-1 и RIP3.

В края на дисертацията са представени 6 извода, адекватно формулирани от проведеното обсъждане и даващи отговори на поставената цел и задачи на извършеното научно изследване.

Авторефератът е в обем 64 стр и представя в сбит вид основните изучавани проблеми, резултати и изводи, представени в дисертационния труд. Представен е и списък на публикациите на кандидата, свързани с темата на дисертацията – 3 публикации – 2 в български и 1 в престижно чуждестранно списание.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Надежда Стефанова е посветен на нова и актуална тема. Кандидатът си е поставил ясни, добре дефинирани цели и задачи, които са реализирани добросъвестно, прецизно и задълбочено. Направените теоретични изводи са коректни и обосновани. Дисертацията *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и специфичните изисквания отразени в съответния Правилник на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Надежда Тодорова Стефанова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат, за *присъждане образователната и научна степен 'доктор' на д-р Надежда Тодорова Стефанова* в докторска програма по «Патологична анатомия и цитопатология».

22.01.18


доц. д-р Ж. Пешев, дм