



СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Делян Делев, дм

Ръководител катедра по Фармакология и клинична фармакология,

Медицински факултет, МУ - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7. *Здравеопазване и спорт*; 7.1. *Медицина*
докторска програма *Медицинска генетика*.

Автор: д-р *Нели Недялкова Митева-Марчева*

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Педиатрия и медицинска генетика

Тема: Фармакогенетични маркери, асоциирани с лекарствения метаболизъм при пациенти с онкологични заболявания.

Научен ръководител: Проф. д-р *Вили Кръстева Стоянова, дм*

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н. ст. – научна организация)

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 3 публикации.

Бележки и коментар по документите – нямам

Представяне на докторанта с акцент върху биографични данни във връзка с процедурата.

Д-р Нели Недялкова Митева-Марчева завършва образователно-квалификационна степен Магистър по специалност „Медицина“ в Медицински университет Пловдив през 2015 година. 2019 година придобива специалност Педиатрия. От 2020 г. към момента е специализант по Медицинска генетика. От 2019 г. е асистент към "Катедра по педиатрия и медицинска генетика" на МУ-Пловдив. Зачислена е като докторант на самостоятелна подготовка със заповед Р-393/16.03.2022 г. Членува в следните организации: БЛС, Българско дружество по генетика и геномика на човека и Дружество на кардиолозите в България. Участва в 3 научни проекта. Владее английски език (C1), руски и испански език (B1). Покрила е необходимия брой кредити от докторантското училище 102 при минимум 86.

2. Актуалност на тематиката

Персонализираната медицина е нова концепция за таргетна терапия на определена група пациенти, която за избор на лечение и мониториране на ефекта от терапията използва молекулярни биомаркери. Таргетната терапия има потенциал за подобряване на медицинските резултати, намаляване на нежеланите лекарствени реакции при пациентите и намаляване на разходите за неефективно или ненужно лечение. Геномните анализи предлагат огромни възможности за персонализирано лечение и за постигане на по-добри терапевтични ефекти.

Дисертационният труд на д-р Нели Митева е посветен на проучване на фармакогенетични фармакогенетични варианти, свързани с метаболизма на химиотерапевтиците, използвани за лечение на пациенти с колоректален карцином, недребноклетъчен белодробен карцином и рак на млечна жлеза с цел по-ефективна и по-безопасна терапия. Като се има предвид социалната значимост, високата популационна честота на раковите заболявания и високата смъртност от тях, търсенето на нови подходи при лечението на пациенти, страдащи от злокачествени заболявания, е несъмнено актуално.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор е изчерпателен, с конкретни данни по дискутираната тема. Направен е подробен анализ на приноса на фармакогенетиката и фармакогеномиката за развитие на персонализирана медицина, чиято основна концепция е поставяне на прецизна диагноза, мониториране на болестния процес и определяне на ефективно лечение на базата на индивидуалния геном на пациента.

Задълбочено и информативно са представени значението на генетичните биомаркери при злокачествени тумори, както и молекулярните подходи за тяхното идентифициране. Детайлно са разгледани групите медикаменти, влизащи в химиотерапевтичните режими при лечение на рак.

Задълбочените познания по темата са допринесли за точно формулиране на целта на дисертационния труд: да се проучат герминативните фармакогенетични варианти, свързани с лекарствения метаболизъм при пациенти с онкологични заболявания. Задачите са логично и последователно поставени и съответстват на целта на проучването.

4. Методика на изследването

В изследването са включени общо 50 пациенти с онкологични заболявания и 40 здрави индивиди. От 50-те пациенти 26 са диагностицирани с колоректален карцином, 13 с недребноклетъчен белодробен карцином и 11 с рак на млечна жлеза.

Анализите са извършени с подходящо подбрани и подробно описани съвременни молекулно-генетични методи – таргетно и пълно екзомно ДНК секвениране от ново поколение (NGS) след изолиране на геномна или свободноклетъчна ДНК. За ДНК секвениране е

използван изчерпателен таргетен панел за солидни тумори, включващ 484 гена, които са свързани с фармакогенетика при пациенти с онкологични заболявания.

Честотата на генетичните варианти, установени при изследваните пациенти, е сравнена с тази на 40-те здрави индивиди, както и със световната честота на група без злокачествени заболявания в световна база данни чрез използване на подходящи статистически методи – Fisher's exact test и Z-score при интервал на доверителност за p-value 0.05.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд съдържа ясно обособени раздели, представени на 149 стандартни страници, структурирани както следва: съдържание – 3 стр., списък на използваните съкращения – 7 стр., въведение – 2 стр., литературен обзор – 44 стр., цел и задачи на дисертационния труд – 1 стр., материали и методи – 9 стр., резултати – 29 стр., дискусия – 21 стр., изводи – 1 стр., приноси – 1 стр., 2 приложения – 4 стр. и цитирана литература – 26 стр. Библиографията обхваща 197 източника.

Данните от извършените генетичните изследвания са подходящо систематизирани. С цел оценка на клиничното значение на генетичните варианти, асоциирани с метаболизма на химиотерапевтиците на база сходство в режимите, пациентите са групирани в 7 групи. Първата група обхваща 35 пациенти, лекувани с платина съдържащи химиотерапевтици, при които са установени 11 фармакогенетични герминативни варианта в 7 гена – MTHFR 1286A>C, MTHFR c.665C>T, XPC c.2815C>A, XPC c.1496C>T, SLC22A2 c.808T>G, ABCC2 c.1249G>A, GSTP1 c.313A>G, SLC01B3 c.334T>G, SLC01B3 c.699G>A, ERCC2 c.2251A>C, ERCC2 c.934G>A. Втората група включва 26 пациенти, провели лечение с пиримидинови аналози (5-Fluorouracil/Сареситабине), при които са открити 14 варианта в 10 гена, асоциирани с метаболизма на химиотерапевтиците – MTHFR 1286A>C, MTHFR c.665C>T, DPYD c.2194G>A, DPYD c.1627A>G, DPYD c.496A>G, DPYD c.85T>C, CYP1B1 c.1294G>C, ABCG2 c.421C>A, ABCB1 c.2677T>G, ABCC2 c.1249G>A, GSTP1 c.313A>G, TP53 c.215C>G, XRCC1 c.1196A>G, ERCC2 c.2251A>C. Третата група обхваща 21 пациенти, лекувани с фолинова киселина (Leucovorin), като при тях са установени 3 варианта в 2 гена – MTHFR 1286A>C, MTHFR c.665C>T, ERCC2 c.2251A>C. В четвъртата група пациентите са 11, лекувани с EGFR инхибитори, при които е установен само един вариант в EGFR гена, свързан с метаболизма на тези химиотерапевтици – c.1562G>A. Петата група включва 15 пациенти, провели химиотерапия с таксани, с установени при тях 5 варианта с фармакогенетични значение в 4 гена – SOD2 c.47T>C, ABCB1 2677T>G, SLC01B3 c.334T>G, SLC01B3 c.699G>A, ERCC2 c.2251A>C. Последните две групи включват едни и същи 8 пациенти, провели терапия с Cyclophosphamide и Farmogubucin, при които се установяват 7 фармакогенетични варианта в 7 гена, асоциирани с метаболизма на химиотерапевтиците – CYP1B1 c.1294G>C, ABCG2 c.421C>A, ABCC2 c.1249G>A, GSTP1 c.313A>G, ATM c.5557G>A, TP53 c.215C>G, XRCC1 1196A>G. Направена е оценка на степента на токсичност според най-новите критерии в областта на онкологията – CTCAE.

Във всяка група е оценена честотата на герминативните варианти при изследваните пациенти със злокачествени заболявания и е сравнена с групата на 40-те здрави индивиди, както и с тази на групата здрави (без онкологични заболявания) в световната база данни GnomAD. Направена е сравнителна оценка на честотата на генетичните варианти между изследваните пациенти+здравни от българската популация (общо 90) и световната база данни (отново включваща онкологично болни и здрави). Определени са фармакогенетичните варианти с по-висока и по-ниска честота сред онкологичните пациенти спрямо изследваните здрави индивиди от българската популация и спрямо здравите от световната база данни, както и на българската спрямо световната популация. Установени са 3 герминативни фармакогенетични варианта в 3 гена с повишена честота сред пациентите спрямо здравите българи – SLC22A2 c.808T>G,

DPYD с.2194G>A, XRCC1 1196A>G, и 4 варианта в 4 гена спрямо здравите в световната база данни – SLC22A2 с.808T>G, DPYD с.2194G>A, XRCC1 1196A>G, EGFR с.1562G>A. С по-ниска честота при пациентите спрямо здравите са открити 2 варианта в 1 ген – XPC с.2815C>A, XPC с.1496C>T, а спрямо неонкологично болните в GnomAD – 1 варианта в 1 ген – ERCC2 с.934G>A. Откритите варианти с по-висока честота сред българската популация спрямо световната са 6 в 6 гена – MTHFR с.665C>T, DPYD с.2194G>A, XPC с.2815C>A, EGFR с.1562G>A, XRCC1 1196A>G, ERCC2 с.2251A>C, а с по-ниска – 4 варианта в 4 гена – MTHFR 1286A>C, DPYD с.85T>C, ABCG2 с.421C>A, ERCC2 с.934G>A. С направеното проучване течната биопсия се оказва чувствителен и подходящ метод за откриване на фармакогенетични варианти.

Резултатите са дискутирани и съпоставени с литературните данни в последния раздел „Дискусия“. Демонстрирана е творческата зрялост на докторантката, която се представя не само като изследовател, отлично владеещ съвременни иновативни технологии и методи, но и като личност със задълбочени познания по проблема и способност да анализира научни резултати.

Въз основа на получените резултати са изведени 6 извода, които правилно отразяват съдържанието на дисертационния труд. Те съответстват на поставените задачи и са следствие от формулираната цел на настоящото проучване.

Дисертацията е разработена на много високо ниво, а получените резултати могат да бъдат използвани за решаване на проблеми от практическа значимост: герминативните фармакогенетични варианти, установени с повишена алелна честота сред българската популация, могат да се включат в генетичен панел, предоставян на пациентите с предстояща химиотерапия за избор на точен медикамент в подходяща доза и минимален риск от НЛР. Във връзка с дисертацията са публикувани 3 статии, в които д-р Нели Митева-Марчева е водещ автор. Резултатите са докладвани и на 6 международни конгреса. На базата на дисертационния труд авторът формира 6 приноса, а именно:

Приноси с научен характер

1. За първи път е изследвана честотата на герминативни фармакогенетични варианти, асоциирани с метаболизма на химиотерапевтичните режими, сред българската популация.

2. Течната биопсия е високочувствителен метод за откриване на герминативни фармакогенетични варианти.

3. Установени с по-ниска честота в българската популация спрямо световната са 4 герминативни фармакогенетични варианта, определящи токсично действие при химиотерапия, в 4 гена, а с по-висока честота – 6 герминативни фармакогенетични варианта в 6 гена.

Приноси с приложен характер

1. Герминативните фармакогенетични варианти, установени с повишена алелна честота сред българската популация, могат да се включат в генетичен панел, предоставян на пациентите с предстояща химиотерапия за избор на точния медикамент в подходяща доза и минимален риск от НЛР.

2. Секвенирането на свободноклетъчна ДНК е чувствителен метод за изследване на герминативни фармакогенетични варианти, определящи токсично действие при химиотерапия.

3. Обогатена е ДНК банката от пациенти с недребно клетъчен белодробен карцином, колоректален карцином и рак на млечната жлеза в Катедра по педиатрия и медицинска генетика,

Медицински университет – Пловдив, предоставящи възможност за по-мащабни бъдещи проучвания.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представени са 3 публикации, от които 2 с импакт фактор и 1 в рецензиран сборник. И на трите д-р Митева-Марчева е първи автор, което доказва личното ѝ участие в проведеното дисертационно изследване, както и че формулираните приноси и получени резултати са нейна лична заслуга. Докторантът представя и 6 участия в научни форуми. Нямам съществени критични забележки.

7. Автореферат

Авторефератът (66 стр.) е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа 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 Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Нели Недялкова Митева-Марчева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Педиатрия и медицинска генетика, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Убедено подкрепям придобиването на ОНС „Доктор“ от кандидата.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на д-р Нели Недялкова Митева-Марчева в докторска програма по Педиатрия и медицинска генетика.

18.12. 2023 г.

Изготвил становището: 

(доц. д-р Делян Делев, дм)

Заличено на основание
Чл.5 §1, 6. "В" Регламент (ЕС)2016/679