



СТ А Н О В И Щ Е

от

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р-363 / 12.01.2024 г.

ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛ ПЕЙЧЕВ ПЕЙЧЕВ, ДМ, МЗМ

ръководител на катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“

при Фармацевтичен Факултет на МУ Пловдив

за

- дисертационен труд на тема: „**Фармакогенетични маркери, асоциирани с лекарствения метаболизъм при пациенти с онкологични заболявания**“,
- автор **д-р НЕЛИ НЕДЯЛКОВА МИТЕВА-МАРЧЕВА** – редовен докторант в катедра „Педиатрия и медицинска генетика „Проф. д-р Иван Андреев“ МФ, МУ Пловдив
- научен ръководител: **Проф. д-р Вили Кръстева Стоянова, дм**
- за присъждане на образователната и научна степен: '**ДОКТОР**'
- област на висше образование: **7. Здравеопазване и спорт**
- професионално направление: **7.1. „Медицина“**
- Докторска програма: **Медицинска генетика**

Общо представяне на процедурата

Настоящото становище е изготвено в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилник за приложение на Закона за развитие на академичния състав (ППЗРАС), Правилника на Медицински Университет – Пловдив за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности, и съгласно Заповед № Р-3700/13.12.2023 г. за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

Представеният комплект материали от кандидата на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл. 134. (Изм. с Решение на АС от 25.01.2019 г.) от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в медицински университет – Пловдив и включва следните документи:

- Европейски формат автобиография с подпис;
- Списък на публикации и участия в научни форуми с подпис;
- Документи за участие в научни форуми (конгреси, конференции и др.);
- Дисертационен труд;
- Автореферат, оформен съгласно изискванията;
- Препис-извлечение от протокол на заседание на разширен Катедрен съвет (Протокол №12/25.10.2023 г.) с положително решение за готовност за защита на дисертационния труд; Решение на Факултетен съвет на Медицински факултет (№8/29.11.2023 г.).

Публикациите и участията на кандидата в научни форуми имат значима научна стойност. Изданията, в които са публикувани осигуряват публичност на научните постижения сред широк кръг специалисти от различни области на медицината: фармакология, клинична фармакология, ендокринология, вътрешни болести, диетология и други.

Следва представяне на кандидата.

Кратко представяне на кандидата и кариерно развитие

Д-р Нели Митева-Марчева завършва медицина в МФ на МУ Пловдив през 2015 година. От същата година започва специализация по педиатрия в МУ Пловдив, а през 2019 г. успешно придобива специалност по педиатрия. На следващата година тя започва специализация по медицинска генетика. Д-р Митева-Марчева е високо квалифициран специалист в областта на детските болести. Тя владее английски, руски и испански езици, което ѝ позволява да се включва в международни научни конференции и мобилности. Притежава значителни компютърни умения и комуникативност.

Актуалност на темата

В областта на медицинските науки се разглежда нов концептуален подход, известен като персонализирана медицина, която акцентира върху точно фокусирана терапия, предназначена за специфична подгрупа пациенти, използвайки молекулярни биомаркери за улесняване на процеса на избор на лечение и проследяване на неговите резултати. Този подход притежава потенциал за подобрене на клиничните и здравни резултати, намаляване на нежеланите лекарствени реакции и рационализиране на разходите за неефективна или излишна терапия.

Дисертационният труд на д-р Митева-Марчева се фокусира върху анализа на фармакогенетични варианти (единични нуклеотидни полиморфизми), свързани с метаболизма на химиотерапевтични агенти, използвани за лечение на пациенти с колоректален карцином, недребноклетъчен рак на белите дробове и рак на млечната жлеза, с

цел постигане на по-ефективна и по-безопасна терапия. На база социалната значимост, високата честота на ракови заболявания и повишената смъртност от тях, изследването на нови подходи в лечението на онкологични пациенти се явява съвременно и изключително актуално предизвикателство.

Познаване на проблема

Литературният обзор представлява всеобхватен анализ, предоставящ специфични структурирани данни по темата на дисертационния труд. Изключително подробно е изследвано приложението на фармакогенетиката и фармакогеномиката в контекста на напредъка в областта на персонализираната медицина, където се фокусира върху иновативната концепция за точно определяне на диагноза, проследяване на болестния процес и установяване на ефективно лечение, основаващо се на индивидуалния геном на конкретния пациент. Представено е значението на генетичните биомаркери при онкологични заболявания и е обърнато внимание на молекулярните стратегии, използвани за тяхната идентификация. Обстойно са разгледани фармакологичните агенти, включени в режимите за химиотерапевтично лечение на рак.

Детайлната информация, предоставена в обзора, е способствала за точното формулиране на целта на дисертационната работа, а именно изследване на герминативните фармакогенетични варианти, свързани със специфични аспекти на лекарствения метаболизъм при пациенти, страдащи от онкологични заболявания. Поставените задачи в дисертацията се характеризират с логична и последователна структура, отговаряща на общата цел на научното изследване.

Структура на дисертационния труд

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, от които 33 са публикувани през последните 5 години.

Методика на изследването

В проучването са участвали 50 пациенти, страдащи от различни онкологични патологии, както и 40 здрави лица. От общия брой от 50 пациенти, 26 са с поставена диагноза колоректален карцином, 13 с недребноклетъчен белодробен карцином и 11 с рак на млечната жлеза.

За провеждането на анализите са приложени съвременни молекулярно-генетични методи, подбрани и описани в подробности. Тези методи включват изолация на свободноклетъчна или геномна ДНК с последващо секвениране (NGS). Използван е изчерпателен таргетен панел, обхващащ 484 гена, асоциирани с метаболизма на химиотерапевтиците при пациенти с онкологични заболявания.

С цел оценка на честотата на генетичните вариации, открити сред изследваните пациенти, тази информация е сравнена както с честотата на такива вариации сред групата от 40 здрави индивиди, така и с глобалната честота на генетични вариации в група, нестрадаща от злокачествени заболявания, като са използвани адекватни статистически методи – Fisher's exact test и Z-score при определен интервал на доверителност с p-value 0.05.

Резултати

Генетичните данни, произтичащи от извършените научни изследвания, са съпоставени и организирани съответно в 7 групи. Въз основа на генетичните варианти, свързани с метаболизма на химиотерапевтичните препарати, пациентите са класифицирани в седем различни категории. Първата група включва тридесет и пет пациенти, подлежащи на терапия с платина-съдържащи химиотерапевтици, при които са идентифицирани единадесет фармакогенетични герминативни мутации в седем 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*, *SLCO1B3 c.334T>G*, *SLCO1B3 c.699G>A*, *ERCC2 c.2251A>C*, *ERCC2 c.934G>A*. Втората група включва двадесет и шест пациенти, подложени на лечение с пиримидинови аналози (5-Fluorouracil/Сареситабин), при които са открити четиринадесет варианта в десет гена, свързани 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 двадесет и един пациенти, на които е приложена терапия с фолинова киселина (Leucovorin), и при тях са намерени три варианта в два гена - *MTHFR 1286A>C*, *MTHFR c.665C>T*, *ERCC2 c.2251A>C*. В четвъртата група има единадесет пациенти, лекувани с EGFR инхибитори, при които е установен само един вариант в гена *EGFR*, свързан с метаболизма на тези химиотерапевтици - *c.1562G>A*. Петата група съдържа петнадесет пациенти, получавали химиотерапия с таксани, при които са идентифицирани пет варианта със значимо фармакогенетично значение в четири гена - *SOD2 c.47T>C*, *ABCB1 2677T>G*, *SLCO1B3 c.334T>G*, *SLCO1B3 c.699G>A*, *ERCC2 c.2251A>C*. Последните две групи включват едни и същи осем пациенти, подложени на терапия с Cyclophosphamide и Farmorubicin, при които са установени седем

фармакогенетични варианта в седем гена, свързани 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 c.1196A>G*. Ефективността и токсичността на терапията са оценени в съответствие с последните критерии в областта на онкологията - СТСАЕ.

Съпоставена е честотата на фармакогенетичните варианти между двете групи изследвани – болни и здрави; между изследваните болни и здравите в световната база данни GnomAD, както и е сравнена честотата между българската и световната популация. Идентифицирани са фармакогенетични варианти с различни честоти сред онкологичните пациенти в сравнение със здравите индивиди от българската популация и със здравите от световната база данни, както при сравняване между българската и световната популация. Наблюдават се три герминативни фармакогенетични варианта в три различни гена, които имат повишена честота сред онкологичните пациенти в сравнение със здравите българи: *SLC22A2 c.808T>G*, *DPYD c.2194G>A* и *XRCC1 1196A>G*. Също така се откриват четири варианта в четири гена, които се срещат по-често при пациентите в сравнение със здравите индивиди в световната база данни: *SLC22A2 c.808T>G*, *DPYD c.2194G>A*, *XRCC1 1196A>G* и *EGFR c.1562G>A*.

Съответно, открити са и два фармакогенетични варианта с по-ниска честота сред пациентите в сравнение със здравите: *XPC c.2815C>A*, *XPC c.1496C>T*, и един вариант – *ERCC2 c.934G>A*, спрямо здравите в GnomAD.

В дисертационния труд д-р Митева съпоставя и честотата между българската популация и световната. Генетичните варианти, които се наблюдават с по-висока честота сред българската популация в сравнение с глобалната, са 6 в шест различни гена: *MTHFR c.665C>T*, *DPYD c.2194G>A*, *XPC c.2815C>A*, *EGFR c.1562G>A*, *XRCC1 1196A>G* и *ERCC2 c.2251A>C*. Освен това са открити четири генетични варианта в четири гена, които се срещат с по-ниска честота сред българската популация в сравнение със световните бази данни: *MTHFR 1286A>C*, *DPYD c.85T>C*, *ABCG2 c.421C>A* и *ERCC2 c.934G>A*.

В допълнение, резултатите от изследването показват, че течната биопсия представлява чувствителен и подходящ метод за детекция на фармакогенетични варианти. В последния раздел "Дискусия" са анализирани и обсъдени получените резултати, които са сравнени с актуалната литература в областта. Този анализ подчертава високата професионална компетентност на докторантката, която не само използва съвременни иновативни методи и технологии в своята научна работа, но и проявява дълбоки познания в областта и умение да анализира научни резултати.

На основата на получените резултати са изведени шест извода, които коректно отразяват съдържанието на дисертационната работа. Тези заключения са в съответствие със задачите, поставени в началото на изследването, и се извличат като логично следствие от поставената научна цел на проучването.

Резултатите от проведеното проучване имат важна практическа насоченост – възможност за включване на установените с повишена честота варианти в генетичен панел за предоставяне на пациентите с онкологични заболявания преди започване на лечението с цел избор на най-подходящ медикамент в най-адекватна доза и с минимален риск от НЛР.

Във връзка с дисертацията са публикувани 3 статии, в които д-р Митева-Марчева е водещ автор. Резултатите са докладвани и на 2 международни и 1 национален конгреси.

Нямам съществени критични забележки към дисертационния труд.

Представеният дисертационен труд е в съответствие с изискванията и коректно представя съдържанието на дисертацията. Той е изключително информативен и предоставя подробен обзор на резултатите и достиженията, получени по време на изследването. Този дисертационен труд представлява ценен източник за познаване и анализ на постигнатите резултати и приносите на изследването.

Заключение

Д-р Митева-Марчева представя за защита отлично оформен дисертационен труд. Със своите постижения тя напълно удовлетворява изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ – Пловдив за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”.

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 Жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен ‘Доктор’* на д-р Нели Недялкова Митева-Марчева в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”; професионално направление 7.1. „Медицина”; научна специалност „Медицинска генетика”.

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

10.01.2024 г.

Подпис:

Пловдив

Проф. д-р ЛЮДМИЛ ПЕЙЧЕВ, дм, мзм