

3-8#2 / 16.02.2024г.

До Председателя на научно жури,
определено със Заповед № 3-8/12.01.2024 г.

на Изпълнителния директор

при СБАЛХЗ – ЕАД

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Лиана Тодорова Герчева – Кючукова, д.м.,
Началник на Клиника по клинична хематология при Acibadem CityClinic
УМБАЛ „Токуда“

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“,

Професионално направление: „Здравеопазване и спорт“

Научна област: „Медицина“

Научна специалност: “Хематология и преливане на кръв”, шифър 03.01.39

Автор: д-р Красен Василев Венков

Форма на докторантурата: самостоятелно обучение

Научна организация: Научен съвет при СБАЛХЗ – ЕАД

Научен ръководител: проф. д-р Георги Георгиев Михайлов, д.м.

Научен консултант: проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, д.м.

Тема: *Честота, разпространение и клинична значимост на EVII свръхекспресията при пациенти с остра миелоидна левкемия*

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект документи е в съответствие с правилника на НС при СБАЛХЗ - ЕАД за придобиване на ОНС „Доктор“. Освен дисертационния труд и автореферата, докторантът е приложил текст (но не репринти) на 4 публикации в български издания, при всяка от които е първи автор. След проверка за автентичност в база данните на съответните списания приемам начина на представяне на публикациите. Една от публикациите е свързана индиректно с разработвания дисертационен труд. Представил е също едно, индиректно свързано с дисертационния труд резюме от участие в Национален конгрес по хематология. Броят на публикациите покрива необходимия минимум за пристъпване към защита на разработената докторантура.

2. Кратки биографични данни на докторанта

Д-р Красен Венков е възпитаник на МУ – София, където завършва с отличие. През 2018 г. започва специализация по клинична хематология в СБАЛХЗ – София. Работи в отделение за трансплантация на хемопоеични стволови клетки. През 2021 г. преминава Европейски хематологичен изпит, а през 2022 г. – изпит на ЕАВМТ. Същата година придобива специалност „Клинична хематология“. Владее писмено и говоримо английски език.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи на дисертационния труд

Аберантната експресия на ecotropic viral integration site-1 (EVII+) при острата миелоидна левкемия (ОМЛ) се асоциира с много лоша прогноза. Механизмите на въздействието на EVII свръхекспресията върху левкемогенезата са само частично изучени и недобре обяснени. EVII играе различни патофизиологични роли, включващи независеща от заобикалящите фактори патогенетична намеса в появата на левкемичния клон, но също епигенетични нарушения и резистентност към провежданата терапия. Специфични левкемични таргети на EVII са ERG и cyclin D1, което допринася за терапевтичния неуспех при EVII-асоциирана ОМЛ. В България до този момент липсват проучвания за прогностичното значение на EVII в стратификацията на риска при пациентите с ОМЛ.

4. Познания по проблема

Авторът е представил подробен литературен обзор, засягащ молекулярни, функционални и патофизиологични характеристики на EVII, както при нормалната хемопоеична верига, така и при развитие на ОМЛ. Обсъдена е прогностичната роля на свръхекспресията му, асоциацията му с други генетични маркери и възможните терапевтични подходи при EVII(+)-ОМЛ. Богатството на информация, поднесена в литературния обзор показва задълбочено проучване от докторанта на достъпните литературни данни.

5. Методика на изследването

Използваните методи за изследвания и статистическата обработка при провеждане на настоящото проучване са адекватни, прецизирани и отговарят напълно на изискванията за изпълнение на поставените задачи. Голяма част от дисертационния материал е обект на ретроспективен анализ, което е наложило трудоемки, допълнителни усилия от страна на докторанта с оглед актуализиране на класификационните и рисково-стратификационни показатели.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Въведението е кратко и логически очертава необходимостта от проучване на статуса на EVII в българската популация пациенти с ОМЛ, както и въвеждане на по-прецизна рискова стратификация, която да помогне за подобряване на лечението и удължаване преживяемостта на болелите.

Литературният обзор е изчерпателен, включва най-новите данни за структурата и функцията на EVI1 гена и протеина, ролята им в левкемогенезата, като се подчертават двулуките им ефекти – стимулиране на клетъчната пролиферация, но блокаж на диференциацията. Обсъждат се механизмите за развитие на химиорезистентност, възможността на EVI1 да редуцира нивото на протеин p53. Описани са подробно механизмите на дисрегулация на EVI1 в малигнените клетки, свързани най-вече с промени в хромозома 3, включително атипични пренареждания в 3q. Обсъждат се възможните терапевтични подходи при EVI1(+)ОМЛ, базирани върху очакваната резистентност към стандартния индукционен режим. Анализирани са резултатите от 5 големи проучвания върху честотата, разпространението и асоциацията на EVI1 с други генетични аберации, в които процентът EVI1 свръхекспресия варира от 9 до 19, твърде хетерогенно разпространение в отделните популации. Акцентира се върху обобщението, че EVI1 свръхекспресията е зависима от аномалии в региона на хромозома 3q26, транслокации MLL, del7 хромозома и у по-честа при вторична ОМЛ. Задълбочено са анализирани досегашните данни за прогностичната ѝ роля. Обзорът обхваща 57 стр., онагледен е с 41 фигури и 8 таблици. Данните са базирани върху 127 литературни източника. Написан е на ясен, литературен български език и завършва с обобщение на дискутабилните данни от досегашните публикации. По този начин е изграден плавен преход към целта и задачите на докторския труд.

Поставената цел е ясно определена, а именно да се докаже, че EVI1 свръхекспресията е независим прогностичен фактор, определящ по-ниска обща преживяемост в кохорта български пациенти с ОМЛ. Постигането на целта се обвързва с изпълнение на 6 конкретни задачи: изследване на честотата на EVI1 свръхекспресията при българска кохорта пациенти с ОМЛ; установяване на корелации с други клинични, флоуцитометрични, цитогенетични и молекулярни параметри; уточняване влиянието на EVI1 свръхекспресията върху честотата на постигане на пълна ремисия след интензивна индукция и за ранната смъртност, свързана с терапията; влияние на EVI1 свръхекспресията върху общата преживяемост на всички EVI1(+) болни, специфично при тези до 60 годишна възраст и при пациенти в междинно- и високорисковата групи по ELN; мястото на ало-ТХСК в лечението на пациентите с EVI1(+) ОМЛ и доказване ролята на качествената PCR реакция като метод за детекция на групата пациенти с EVI1(+) ОМЛ.

Разделът „**Материал и методи**“ е представен в 6 страници. Ретроспективно са проучени 203 пациенти на СБАЛХЗ, лекувани между 2010 и 2020 г. (вкл. преди докторантът да започне работа в лечебното заведение). Използвана е класификацията на СЗО 2016 г., вкл. за пациентите, диагностицирани преди въвеждането ѝ. Рисковата стратификация е осъществена спрямо критериите на ELN 2017. Подробно е описана използваната методика за определяне на EVI1 свръхекспресията, като е мотивиран подборът на качествен PCR. Данните са обработени със съвременни статистически методи.

Разделът „**Резултати**“ обхваща 38 страници и включва обособени параграфи, следващи логично поставените задачи. Интерес представлява регистрираната висока честота на EVII свръхекспресия при българската пациентска кохорта, като не се установява значима разлика в двете възрастови групи. Подчертава се по-високата индукционна смъртност и по-кратка преживяемост в пациентската група със свръхекспресия на EVII (6 пъти по-продължителна медиана на преживяемост при EVII-). Доказва се по-ниска честота на CR в групата EVII(+) пациенти и ролята на маркера като независим прогностичен фактор. Получените резултати позволяват да се заключи, че свръхекспресията на EVII не влияе само на ранната смъртност, а генерално влошава прогнозата на пациентите, преживели индукционна химиотерапия. Интересен е фактът, че EVII(+) се явява независим фактор за повишен риск от рецидив след ало-ТХСК. Резултатите са много добре онагледени с 40 фигури и 9 таблици.

В раздела „**Обсъждане**“ авторът задълбочено сравнява получените резултати с публикации в различни литературни източници и в заключение подчертава сигнификантното прогностично значение на EVII(+) като независим фактор за по-кратка преживяемост и повишен риск от ранна и обща смъртност. Приема качествената полимеразно-верижна реакция за достатъчен метод с допълнителна прогностична стойност.

Изводите са конструирани логично и следват поставените задачи. Приемам изведените изводи като точно обобщаващи резултатите от дисертационния труд.

7. Приноси и значимост на дисертационния труд

Приемам така обобщените приноси.

8. Преценка на публикациите

Представените публикации са с добро качество, дисертантът е водещ автор при всички от тях, което потвърждава личното му участие в разработката им.

9. Лично участие на докторантката, оригиналност и автентичност на дисертационния труд

Докторантът няма участие в лабораторния компонент на дисертационния труд, но личното му участие покрива всички клинични данни на пациентите, включително преработване на класификациите и стратификациите на риска.

10. Автореферат

Приемам приложения към дисертационния труд автореферат, написан стегнато и ясно. Авторефератът е добре онагледен с 34 фигури и 8 таблици.

11. Критични бележки и препоръки

Основната критична забележка е процентно малкото лично участие на докторанта в диагностиката, наблюдението и лечението на пациентския пул. Обработката на данните, обаче, е прецизна и показва уменията на д-р Венков към аналитичен анализ и извеждане на най-значимите изводи. Препоръчвам дисертантът да разшири проучванията върху острите левкемии.

12. Лични впечатления

Не познавам лично д-р Красен Венков, тъй като пряко не съм работила с него. Имайки предвид старанието и пунктуалността при настоящата разработка, считам, че разполага със значим потенциал за бъдеща научна дейност.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните резултати

Препоръчвам като млад и амбициозен хематолог д-р Красен Венков да продължи своите проучвания върху острите левкемии. Вярвам, че може да бъде автор или съавтор в екипно разработени проекти, чиито резултати биха обогатили досегашните ни познания.

14. Заключение

Дисертационният труд *„Честота, разпространение и клинична значимост на EVII свръхекспресията при пациенти с остра миелоидна левкемия“* отговаря на изискванията на закона за развитие на академичния състав на Р. България и съответния правилник за прилагането му в СБАЛХЗ – София. Съдържа оригинални и потвърдителни теоретични/ научно-приложни приноси. Предвид изложеното дотук, убедено давам своята положителна рецензионна оценка и препоръчам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност 03.01.39 „Хематология и преливане на кръв“ на д-р Красен Василев Венков.

София

16.02.2024 г.

Рецензент:

(Проф. д-р Лиана Годорова Герчева – Кючукова, д.м.)