

3-8/5 127.02.2024 г.

До Председателя на
Научното жури,
определено със заповед
№ 3-8/12.01.2024 г.
на изпълнителния директор на
„СБАЛХЗ-ЕАД“

СТАНОВИЩЕ

от Доц. Д-р Иван Димитров Тонев, дм,
от Специализирана болница за активно лечение на хематологични
заболявания – София, вътрешен член на Научното жури, определено със
заповед

№ 3-8/12.01.2024 г. на изпълнителния директор на „СБАЛХЗ-ЕАД“,
за дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“
в област 7. „Здравеопазване и спорт“
по професионално направление 7.1. Медицина и
научна специалност „Хематология и преливане на кръв“

на Д-р Красен Василев Венков

Форма на докторантурата: самостоятелна форма на обучение

Научна Организация: СБАЛХЗ - ЕАД

Тема: „Честота, разпространение и клинична значимост на EVI1 свръхекспресията при пациенти с остра миелоидна левкемия“

Научен ръководител: Проф. д-р Георги Георгиев Михайлов, дм, СБАЛХЗ - ЕАД

Научен консултант: Проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, дм, СБАЛХЗ - ЕАД

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени и

заемане на академични длъжности в СБАЛХЗ-ЕАД, ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ. Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита от разширен научен колегиум на първичното звено на Клиниката по хематология, към СБАЛХЗ-ЕАД.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Красен Василев Венков е български гражданин, роден на 23.09.1991г. Завършил е висшето си образование по медицина в Медицински университет – София през 2016г.

Има специалност по Клинична хематология от 2022г.

Д-р Красен Венков успешно е положил Европейски хематологичен изпит („Преминат“) през 2021г. и Изпит на Европейската Група за трансплантация на кръв и костен мозък (ЕВМТ) през 20.03.2022г.

Владее писмено и говоримо английски език.

От т 01.02.2017г. до 02.07.2018г. работи като лекар-специализант по нефрология – от 01.02.2017г. до 02.07.2018г. – УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. От месец септември 2018г. до 15.05.2020г. работи като лекар-специализант по Клинична хематология във Второ отделение по Клинична хематология към СБАЛХЗ-ЕАД. От 18.05.2020г. до 31.05.2022г. работи като лекар-специализант по Клинична хематология в Отделение за трансплантация на хемопоетични стволови клетки – СБАЛХЗ-ЕАД, а от 01.06.2022г. и до момента – като лекар със специалност „Клинична хематология“ в същото отделение. От месец април 2020 година е асистент към СБАЛХЗ – ЕАД и обучава български и чуждестранни студенти.

Кандидатът е отговорен, работлив и изпълнителен лекар, и работи добре в екип.

Има практичен подход към работата и преподаването на студенти.

Член е на Българския лекарски съюз, Българското медицинско сдружение по хематология, Европейската група за трансплантация на кръв и костен мозък (ЕВМТ) и Европейската хематологична асоциация (ЕНА).

Представеният дисертационен труд съдържа 130 страници, 82 фигури и 17 таблици.

Цитирани са 171 литературни източника, като всички (171) са на латиница. Основната структура на дисертацията включва общоприетите раздели, в приемливо съотношение между тях. Включените в дисертацията пациенти, изследвания, лечение и проследяване са извършени в СБАЛХЗ – ЕАД, гр. София.

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

Избраната научна тема е посветена на проучване на честотата на разпространение на свръхекспресията на EVII, нейното влияние като независим прогностичен фактор върху преживяемостта на пациенти с остра миелоидна левкемия, проследявани и лекувани в СБАЛХЗ и възможни диагностични и терапевтични подходи, с цел подобряване на тази преживяемост.

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) продължава да е злокачествено заболяване, което без лечение води неминуемо до фатален изход. Изследването за отделни цитогенетични и молекулярно – биологични маркери позволява по-добро отграничаване на групите пациенти по отношение на тяхната прогноза, като същевременно нейното лечение при прилагане на всички световно утвърдени съвременни методи, дори с употребата на навлезлите в последните години прицелни молекули, продължава да е предизвикателство. Сред многото молекули, за които има данни, че участват в патогенезата на левкемията все още не е напълно изяснена ролята на EVII – генът, за чиято свръхекспресия има данни, че влошава прогнозата на пациентите с ОМЛ.

Представеният дисертационен труд е първи опит за проучване в България, с практическо значение за установяване на реалната честота на EVII свръхекспресията сред български пациенти, нейната прогностична клинична значимост както за цялата популация лекувана в СБАЛХЗ, така и за отделни възрастови групи и има принос към българската медицинска литература и практика.

4. Познаване на проблема

Във всички раздели на дисертационния труд личат добро познаване на проблема, задълбочени познания върху съвременните данни за разпространение на EVII свръхекспресията сред пациентите с остра миелоидна левкемия, различни механизми, чрез които тя би могла да участва в левкемогенезата и възможното нейно въздействие върху чувствителността към терапия, включително и чрез алогенна трансплантация върху общата преживяемост пациентите – носители на тази мутация.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

В раздел „Материали и методи“ материалът на дисертацията включва ретроспективен анализ на 203 възрастни (над 18 години) пациенти с остра миелоидна левкемия, проследявани и лекувани за близо 10 годишен период в СБАЛХЗ-ЕАД, което подпомага значимостта на резултатите и дава възможност за прецизно провеждане на проучването. Диагнозата им е базирана на критериите на Световната здравна организация (СЗО, World Health Organisation, WHO) 2016, а рисковите групи са стратифицирани на базата на ELN 2017. Провежданото индукционно лечение, консолидационно лечение и прилаганите аlogenни и проследяване е съгласно утвърдените медицински стандарти.

Методите на проучването са добре подбрани, като избора на качествен PCR позволява възпроизводимост на данните, каквато, както докторантът е посочил, не може да бъде постигната с количествен PCR. Използвани са положителни и отрицателни контроли за по-голяма сигурност на резултатите. Добре са подбрани статистическите методи за анализ, използвани в проучването. Някои от получените резултати водят до допълнителен статистически анализ по подгрупи, за по-пълно изпълнение на поставените задачи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

а) Литературният обзор заедно с въведението е изложен върху 52 стр. Той е оформен компетентно и базиран на цитирани 136 литературни източници, като авторът демонстрира задълбочено проучване на проблема. От цитираните източници 38 са публикувани през последните пет години, а още 22 са от последните десет години, което потвърждава актуалността на проучваната материя. Същевременно обзорът е твърде подробен, с приложени множество фигури и таблици от цитираните източници, които нямат пряко отношение към поставените по-късно цел и задачи на настоящата работа.

В обзора подробно са представени съвременните данни за структурата на EVI1 гена и протеина, механизмите на регулация и експресия. Описано е детайлно участието на EVI1 в левкемогенезата, както и взаимодействията му с различни фактори на клетъчна матурация, диференциация, апоптоза и стимулация, които биха могли да обяснят клиничния ефект при наличие на EVI1 свръхекспресия. Разгледани са възможни терапевтични подходи за

подобряване на резултатите от лечение и преживяемостта на пациентите, чрез включване на прицелна терапия срещу различни механизми на взаимодействието на EVI1 с процесите на пролиферация, диференциация и апоптоза. Структурата на обзора корелира с поставените цел и задачи.

б) Целта „Да се докаже ролята на EVI1 свръхекспресията като независим прогностичен фактор ... сред български пациенти с остра миелоидна левкемия...“ е точно формулирана.

За осъществяването и са поставени шест ясно формулирани **задачи**, като етапите в проучването следват тяхното изпълнение и еволюцията в терапията на пациентите.

в) Резултати

Получените след статистическия анализ на данните **резултати** са описани много подробно на 38 страници. Онагледени са с много таблици и графики, което дава допълнителна яснота на описанието и потвърждава достоверността на материала.

Забележката ми към тази част е, че таблиците и графиките не са достатъчно ясно обособени, което затруднява четенето им, но това е по-скоро техническа грешка, която не е от съществено значение за стойността на дисертацията.

Получените резултати съответстват на поставените по-рано задачи като следват тяхната хронология и логика. Установена е честотата на EVI1(+) във внушителна група български пациенти с ОМЛ, както и връзките на този маркер с други клинично-лабораторни параметри. Доказано е ясно неблагоприятното влияние на маркера по отношение на постигане на CR след индукция, с което се потвърждава по-голямата резистентност към терапия, по-високата индукционна смъртност, несвързана с рецидив, която е силно изразена особено при EVI1(+) пациенти под 60 години, при спрямо EVI1(-) такива. Демонстрирана е сигнификантно по-ниска обща преживяемост, както на всички болни с EVI1(+), така и в подгрупата до 60 години, в сравнение с тези, които са EVI1(-). Доказана е по-ниската преживяемост на болните с EVI1(+) в междинно- и високорисковата подгрупи по ELN, както и независимата роля на EVI1(+) да определя по-висок риск от смърт при пациенти в тези рискови групи. Доказано е, че в изследваната група пациенти без трансплантация 5-годишната преживяемост на тези с EVI1свръхекспресия е 0%, като същевременно при тях риска от рецидив е значително по-висок. В крайна сметка се доказва ролята на EVI1(+) като независим и сигнификантен прогностичен фактор, обуславящ намален шанс за обща преживяемост при пациенти с ОМЛ. Доказана е ролята на качествения PCR като метод за детекция на EVI1(+), който достатъчно

добре дефинира пациентите с ОМЛ в две ясно обособени по прогноза групи – такива със свръхекспресия на EVI1 гена и такива без свръхекспресия, при които ОМЛ е със съответните биологични и клинични особености.

г) **Обсъждането** на резултатите е компетентно и задълбочено описано, като ясно съпоставя постигнатите от дисертанта резултати с известното до момента.

д) Изводи

Изведени са 7 извода, брой, адекватен на общоприетите за такъв тип проучване, които са в съответствие с получените резултати и отговарят на поставената цел и задачи.

7. Приноси на дисертационния труд

Докторантът е посочил 4 приноса с оригинален характер и 4 с потвърдителен. *Приемам всички посочени приноси и значимостта им за медицинската практика.* За първи път в България е установена честотата и разпространението на EVI1(+) при пациенти с ОМЛ. Препоръчвам на кандидата да продължи проучването на EVI1 свръхекспресията, като включи групи и от други хематологични центрове в България, което може би ще позволи достигането на статистическа значимост на част от данните, при които тя не е постигната в рамките на дисертацията. Търсенето на възможни подходи за подобряване на преживяемостта на пациентите с остра миелоидна левкемия, чрез установяване по-рано на признаци на рецидив и възможното приложение на таргетни терапии е възможен принос, с който дисертантът може да допринесе за по-добри резултати в проследяването и лечението на пациенти не само в България.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите от изследователската работа на д-р Венков са отразени и в четири публикации. Той представя и едно съобщение, изнесено на научен форум. Във всички публикации д-р Венков е първи автор, доказателство, че дисертационният труд е негово лично дело.

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

Д-р Венков е първи автор във всички публикации, свързани с дисертацията. Резултатите от нея представляват първо проучване за честотата на разпространение на EVII свръхекспресията в значителна група български пациенти, както ролята на тази свръхекспресия като предиктивен и прогностичен маркер в различни етапи от лечението на пациентите.

10. Авторефератът е представен според изискванията на Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени и заемане на академични длъжности в СБАЛХЗ-ЕАД, ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ и отразява в достатъчна степен основните резултати, постигнати в дисертацията.

12. Критични бележки и препоръки

Забележките ми към работата на д-р Красен Венков са предимно технически – фигурите и таблиците, особено в главата с резултатите не са добре отделени от основния текст, което затруднява тяхното възприемане. В обзорната част има много включени графики и таблици, които ненужно увеличават нейния обем.

Бих препоръчал на д-р Венков да разшири публикувания материал с пациенти от други български хематологични клиники, както и при възможност да доразвие алгоритъм за включване на изследването на EVII свръхекспресията, при диагнозата и проследяването на пациенти с ОМЛ, с което може да подобри прогнозата при тази група пациенти.

13. Заключение

В заключение, считам, че представеният дисертационен труд е актуален, съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос за хематологията в България. По структура, съдържание и обем отговаря на критериите и правилника за условията и процедурите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в СБАЛХЗ-ЕАД.

Дисертационният труд показва, че докторантът Красен Василев Венков притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Хематология и преливане на кръв и демонстрира качества и 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, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“* на д-р Красен Василев Венков в докторска програма по Хематология и преливане на кръв.

27.02.2024 г.

Изготвил становището:

VVV
/Доц. д-р Иван Димитров Тонев, дм/