

СТАНОВИЩЕ

от

**Чл. кор. Проф. Драга Тончева, дбн, Ръководител на Катедрата по
медицинска генетика**

научен ръководител на докторанта Д-р Наталия Чилингирова

Относно: дисертационния труд на тема “ РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ –
ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ“ за присъждане
на образователна и научна степен “ДОКТОР” в професионално направление: 7.1
Медицина, Научна специалност: Медицинска Онкология

Представената ми за становище дисертация е структурирана съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Дисертационният труд съдържа всички основни раздели – увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, дискусия, изводи и приноси, библиография.

Дисертационният труд обхваща 167 стандартни страници, от които 153 страници основен текст. Литературната справка обхваща 245 източника.

Актуалност на темата.

Белодробният рак е най-често срещаното онкологично заболяване в развитите страни и е водеща причина за леталния изход от онкологични заболявания при мъжете. Честотата на заболяването нараства непрекъснато и все по-често обхваща и жени. Въпреки иновативните подходи за диагностика и оперативно лечение и прилагането на нови терапевтични средства, 5-годишната преживяемост за последните три десетилетия остава ниска. Ранната диагностика, точното определяне на туморния стадий и изборът на оптимално лечение на болните представлява голямо предизвикателство за медицината.

Подбраната тема е актуална. В постгеномната ера включването на нови методични подходи е обещаващо за по-доброто разбиране на молекулната патогенеза на заболяването. Разкриването на молекулярно-биологични

нарушения е актуален проблем, свързан с търсене на специфично експресирани биомаркери, на нови терапевтични мишени при белодробния карцином и с развитието на персонализирана медицина.

Литературният обзор е представен подробно и достатъчно информативно. Разгледана е ролята на генома за развитието на рака, представени са различни типове мутации и тяхната функционална значимост. Описани са известните механизми за поява на генетични нарушения и създаване на предразположеност при някои редки наследствени заболявания като анемия на Fanconi, ataxia telangiectasia, xeroderma pigmentosum. Силно впечатление прави задълбоченото познаване на генетичната материя и компетентното обсъждане на мутации, свързани с чувствителност или резистентност към таргетни терапии, при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином. Докторантът свободно дискутира методичните подходи за генетични изследвания.

Целта е правилно формулирана и един от акцентите е „изследване на генетични сигнатури на туморите“. Поставените задачи съответстват на целта на дисертационния труд.

В методично отношение д-р Чилингирова е използвала различни съвременни подходи и методи, които са подходящо подбрани и подробно представени. За първи път у нас докторантката получава данни от екзонно секвениране на туморни проби от НДКБК с нова генерация секвенатор чрез анализиране на нарушения в гени от карциномен панел. Предимството на този съвременен генетичен метод е едновременно определяне на генетични изменения в голям брой гени (94 гени 284 полиморфни варианти), които са свързани с онкогенеза.

Методът позволява да се определят молекулни подтипове на НДКБК, да се получи информация за геномни промени в хода на туморната прогресия и да се определят варианти с фармакогенетично значение (полиморфизми >1%). Това са съвременни и адекватни секвенционни и аналитични методи, които позволяват постигане на поставената цел.

Генетичните анализи са проведени върху изолирани туморни ДНК-и от парафинови блокчета на 20 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб и след подписване на информирано съгласие. Получените ДНК последователности са сравнени с публикувани референтни последователности. Използвани са

различни бази данни за търсене на информация за функционалната значимост на мутациите и полиморфизмите: Human Gene Mutation Database (HGMD), търсачки PubMed, OMIM.

Резултатите от секвенционния анализ разкриват различни типове мутации - патологични мутации, при които се правят препоръки за поведение; вероятно патологични варианти, за които има данни в полза на патогенен ефект на измененията; варианти с неизвестно клинично значение, с противоречиви данни за патогенност; вероятно бенигнени варианти с доказателства срещу патогенен характер на измененията.

Данните от генетичното изследване са подходящо систематизирани и обработени и убедително доказват определени молекулярните подтипове на рака на белия дроб и изключителна хетерогенност при различните хистологични подтипове. Определени са ключови патологични мутации с изявена роля в туморната генеза и прогресия. Разкрити са генетични полиморфизми с фармакогенетично значение, които пряко корелират с отговора към терапията.

Получените резултати имат научно-приложно значение, тъй като за първи път е изследван туморния профил на белодробен карцином при български пациенти, установени са прогностични и предиктивни маркери за отговор към терапия.

Този дисертационен труд разкрива генетични полиморфизми, които могат да послужат за индивидуализирано лечение на пациентите и утвърждават персонализираната медицина като модерен терапевтичен подход.

Обсъждането е разгърнато адекватно на получените резултати и в съответствие с литературните данни от използваната библиография. Изводите съответстват на получените резултати.

Термините са използвани коректно, текстът е структуриран логически правилно, оформлението на дисертационната работа е стилно, фигурите и таблиците са с високо качество и прецизно обяснение.

Изводите, свързани с геномните анализи, са изведени логично от получените резултати и доказват хетерогенност на хистологичните подтипове на НДРБД, наличие в туморния геном на генетични полиморфизми с фармакогенетично значение и на водещи патологични мутации в туморното развитие. Един от основните приноси с научно-теоретичен характер е характеризиране на специфични генетични профили на НДРБД, съдържащи генетични

фаркамогенетични варианти, които могат да послужат за индивидуализирано лечение на пациентите.

Заклучение – като имам предвид актуалността на проблема, използваните съвременни техники, получените резултати, които представлява научен и приложен принос в изучаване геномната характеристика на белодробния карцином и молекулни механизми за терапевтично повлияване, определям дисертационният труд като успешно разработен, отговарящ на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

Във връзка с гореизложеното, оценявам високо резултатите на дисертанта и си позволявам да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Наталия Чилингирова образователна и научна степен “ДОКТОР” в професионално направление: 7.1 Медицина, Научна специалност: Медицинска Онкология.

15.01.2016, София

Рецензент: 

Чл. кор. Проф. д-р Драга Тончева, дбн

Ръководител на катедра по медицинска генетика, Медицински Университет, София