

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р **Лъчезар Колев Сурчев**, дмн,
професор по анатомия, хистология и цитология,
Катедрата по анатомия, Тракийски университет – Стара Загора,

включен в състава на научното жури съгласно Решение с Протокол № 1 от заседание на НС на ИЕМПАМ от 15.01.2025 г и със заповед № НО-05-05 – 2 от 21.01.2025 г на Директора на ИЕМПАМ и определен за написване на становище относно

дисертационния труд на **Д-р Росен Александров Спасов**, задочен докторант в Секция „Патология“ на ИЕМПАМ на БАН на тема **„Проучване върху експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур като основа за терапевтична стратегия“**, представен за присъждане на образователната и научна степен **„ДОКТОР“** по научната специалност 01.06.26. Морфология в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, по професионално направление 4.3 Биологически науки

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ в ИЕМПАМ на БАН..

1. Информация за дисертанта

Д-р Росен Александров Спасов, роден на 14 септември 1966 г. в София, завършва медицина с образователно-квалификационна степен „магистър“ през 1996 г. От 1997 г. до сега работи последователно и едновременно като лекар-ординатор и началник в Отделение по клинична патология на МБАЛ „Д-р Н.Василиев“ гр.Кюстендил, лекар-ординатор, асистент и лекар-консултант в Отделение по клинична патология на УМБАЛ „Лозенец“, началник на отделение по клинична патология на СБАЛ по онкология „Св.Мина“ гр. Благоевград. Настоящият труд е представен от него като задочен докторант в Секция „Патология“ на ИЕМПАМ на БАН.

2. Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 136 страници. Те са разпределени както следва: въведение – 3 страници; литературен обзор – 50 страници; цел и задачи – 1 страница; материали и методи – 11 страници; резултати и обсъждане – 40 страници; обобщение – 3 страници; изводи – 1 страница; приноси – 1 страница; научен актив – 2 страници; библиография, включваща 224 литературни източници, от които 1 на кирилица и 223 на латиница. Онагледяването е чрез 52 фигури (10 схеми, 28 светлинномикроскопски снимки, 13 хистограми, 1 графична скала) и 8 таблици. Не е спазено изискването собствените резултати да са най-голямата част от дисертацията, тъй като дори и заедно с обсъждането са по-малко от твърде големия литературен обзор.

Избраната тема „Проучване върху експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур като основа за терапевтична стратегия“ изглежда много амбициозна и модерна. Тя е безспорно и съвсем актуална с оглед на перспективата за все по-широко и прицелно приложение на имунотерапията за лечение на онкологичните заболявания. Това личи и от факта, че от общо цитираните в библиографията 224 заглавия 163 са на публикации след 2015 г, т.е. в последните десет години. Добре избран е и обектът на изследването, а именно карциномът на пикочния мехур (КПМ). Той е второто най-често срещано злокачествено заболяване на пикочните пътища в световен мащаб, като предизвиква 549 000 нови случая и приблизително 200 000 смъртни случая годишно. Това отразява дългогодишния интерес на докторанта към туморната морфология и в частност към широката палитра от нейни промени при различните клинични случаи на карцином на пикочния мехур. Идеята да се проучи специално експресията на лиганда PD-L1 на рецептора на програмираната клетъчна смърт PD-1 в тъкан от карцином на пикочния мехур също е много добра. Това е свързано с ясната необходимост модерното имунологично лечение на онкологичните заболявания да бъде прицелно въздействащо чрез инхибитори на имунни контролни точки по туморните клетки. В тази област докторантът навлиза още при започване на работата му в Лабораторията по обща и клинична патология и съдебна медицина на УМБАЛ ”Лозенец”. Впоследствие той задълбочава тези изследвания като задочен докторант в Секция „Патология“ на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при БАН. Резултатите са публикувани и неколккратно представяни на специализирани анатомични конгреси и конференции.

Добре поставеното заглавие на труда обаче не корелира напълно с направените в него изследвания, тъй като проучването върху експресията на PD-L1 реално представлява само малка част от собствените резултати.

Прегледът на литературата е тематично разделен на подглави и теми като обхваща доста обширно информацията за мембранните протеини PD-1 и PD-L1, апоптоза, канцерогенеза, туморни антигени и имунотерапия, епидемиологични и клинично-морфологични характеристики на карцинома на пикочния мехур, както и за съвременни терапевтични стратегии и инхибитори на имунните контролни точки при карцином на пикочния мехур. От една страна това показва добрата литературна осведоменост на докторанта по всички страни на този сложен клинично-морфологичен проблем. От друга страна, обаче, литературният обзор е прекалено разтеглен с оглед общия обем на дисертацията. Много голяма част от него, например поне темата „Рискови фактори и карцином на пикочния мехур“, която е 11 страници, спокойно може да бъде отстранена от дисертацията. Тя няма нито конкретна връзка с проведеното изследване, нито се използва нататък за някакво обсъждане.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно. За изпълнение на целта са очертани седем основни задачи, изискващи качествени и количествени изследвания. Задачи 1 и 3, обаче, се припокриват. Задача 7 е без посочена ясна връзка с целта на дисертацията.

Главата „Материали и методи“ представя детайлна информация за обработката на тъканните проби до получаването на светлинномикроскопските препарати и техния качествен и количествен анализ. Обектът на изследването, туморни тъкани от 110 диагностицирани уротелни карцинома на пикочния мехур, 1 саркоматоиден вариант на карцином на пикочния мехур, 5 метастатични лимфни възела, 9 костни и мекотъканни метастази и клетки от туморни клетъчни линии, е удачно подбран с оглед на проучването. Прилагани са имунохистохимични методи за визуализиране на експресията на PD-L1, CD8, CD68, Ki67, тест за определяне на пролиферативната активност на третирани клетки. Извършен е и статистически анализ на честотата на туморните находки.

3. Оценка на получените резултати и тяхното обсъждане

В дисертационния труд има обща глава „Резултати и обсъждане“. В нея собствените резултати са разпределени както следва: 8 страници са посветени на за честотно разпределение на карцинома на пикочния мехур, 12 страници – на туморната инвазия, 8 страници – на изследване на експресията на PD-L1, 9 страници – на експресията на CD8 и CD68, 3 страници – на изолиране на ДНК от туморни тъкани. Тези последни три страници за изолиране на ДНК са посветени на методично описание на изолиране на ДНК и затова би трябвало да се прехвърлят в края на главата „Материали и методи“.

Има пропуски в означаването на илюстративния материал и библиографията. Липсна таблица 5, а са налице две таблици с номер 6. Някои от фигурите не са цитирани в текста – например фигури 38, 40 – 47. Много от цитираните библиографски източници са цитирани нееднородно, някои с липсващи по един, два или повече от задължителните елементи. Цитирането им в текста също е нееднородно, предимно само с името на първия автор и годината, независимо от броя на авторите.

Обсъждане в обичайно възприетия в научните среди смисъл на съпоставяне на собствените резултати с тези на други автори липсва. В цялата обща глава „Резултати и обсъждане“ има само 5 изречения с цитирани автори, които могат да бъдат сметнати за съпоставяне. Това е странно пред вид написаната в края на литературния обзор „Въпреки множеството проведени проучвания, предизвикателства при използването на PD-L1 като биомаркер за прилагане на ICIs при КПМ остават.“

В главата „Обобщение“ се посочва търсенето на по-успешни терапевтични подходи за лечение на карцинома на пикочния мехур, включително имунотерапия и съответни клинично-патологични методи за оценка на тяхната ефективност. В тази насока е важно настоящото изследване на експресията на трансмембрания протеин на програмираната клетъчна смърт PD-1, неговият лиганд PD-L1 и ролята им в избягването на антитуморния имунен отговор. Експресията на PD-L1 е хетерогенна в тумора и показва различия между първичния тумор и метастазите. Затова е важна и задълбочената патоморфологична оценка на туморите като основа на успешна

персонализираната лечебна стратегия. Това прави получените данни важни за практиката.

4. Оценка на получените приноси

В резултат от проведените изследвания са изведени 2 оригинални научни приноса и други 3 приноса с потвърдителен характер. Създадена е колекция от туморни тъкани от 110 карцинома на пикочния мехур с различна степен на диференциация и дълбочина на инфилтративен растеж в мускулните слоеве, метастатични лимфни възли и костни метастази. Получени са статистически данни за разпределението по възраст, пол, степен на диференциация, степен на туморна инвазия и стадий на заболяването на първичните и рецидивиралите карциноми на пикочния мехур, диагностицирани в Отделението по клинична патология на УМБАЛ „Лозенец“ за периода 2016-2020 г.

5. Оценка на научния актив

Съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИЕМПАМ - БАН във връзка с дисертационния труд са приложени 3 научни публикации, едната в български източник, другите две в чуждестранни. В едната публикация д-р Спасов е първи автор. Представени са три участия на научни форуми.

6. Оценка на автореферата

Авторефератът е в обичаен обем, подходящо структуриран и добре оформен. В него са обобщено представени основните раздели на дисертационния труд.

7. Заключение

Представеният дисертационен труд на д-р Росен Александров Спасов на тема „Проучване върху експресията на PD-L1 при уротелен карцином на пикочния мехур като основа за терапевтична стратегия“ е съвременно и актуално проучване на важен както за клиничната практика, така и за фундаменталната морфологична наука проблем. Този труд е с логична постройка и ясна цел. Въпреки изброените доста недостатъци и пропуски налице има получени и документирани резултати. Те представят два оригинални и три потвърдителни научни приноса. Тези факти, както и изпълнените изисквания за необходимите качествени и количествени критерии съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИЕМПАМ – БАН ми дават основание да препоръчам на почитаемото Научно жури да присъди на д-р Росен Александров Спасов образователната и научна степен „ДОКТОР“.

18.03.2025 г

Изготвил



/проф. д-р Лъчезар Сурчев, дмн/