



Рецензия

от доц. д-р Радина Стефанова Иванова, дм
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, МФ, МУ-София

относно дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Кони Ванчо Иванова, редовен докторант към Катедра «Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология», Медицински факултет- Тракийски университет, на тема „Молекулни фактори за развитието и прогнозата на карцинома на щитовидната жлеза“ с научен ръководител проф. д-р Мая Владова Гълъбова, дм и научен консултант проф. д-р Жулиета Борисова Геренова, дм.

Предложеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Молекулни фактори за развитието и прогнозата на карцинома на щитовидната жлеза“ от д-р Кони Ванчо Иванова е актуален. Доброкачествените и злокачествените тумори на щитовидната жлеза заемат важно място в ендокринната патология. Тиреоидният карцином (ТК) е най-честото малигнено заболяване на ендокринната система, отличаващ се с голямо разнообразие от хистологични видове и подвидове. През последните години в редица проучвания се акцентуира върху големия брой клинично-морфологични фактори, оказващи влияние върху развитието и прогнозата на ТК. Възрастта и пола, туморният размер и стадий на развитие, екстранодалното разпространение, както и далечните метастази, са част от добре проучените параметри. Особен напредък в този аспект бе постигнат в проучването на диагностичната и прогностична стойност на множество клетъчни, молекулни и генетични фактори. С нарастване на честотата на тиреоидния карцином в световен мащаб, връзката между развитието и прогнозата на неоплазмите на щитовидната жлеза и различните молекулни и генетични фактори е обект на усилена дискусия в ендокринната онкопатология. Въпреки засиленият интерес в изучаването на молекулните фактори за развитието и прогнозата на тиреоидния карцином, все още има редица неразрешени проблеми, свързани с тяхната специфичност и чувствителност, което от своя страна ограничава употребата им в клиничната практика.

В тази насока е и дисертационният труд на д-р Кони Ванчо Иванова. Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията за структура и обем на МФ към Тракийския Университет-Стара Загора. Написан е на 155 страници, като е добре оформен в следните основни раздели: Въведение (2 страници), Литературен обзор (52 страници), Цел и задачи (1 страница), Материал и методи (16 страници), Резултати (44 страници), Дискусия (17 страници), Изводи (2 страници), Приноси (1 страници) и Библиография (20 страници).

Литературният обзор е добре структуриран и синтезира състоянието на научното знание към този момент. Разглежда въпросите за епидемиологията на ТК, основните му хистологични характеристики, като основно място заемат натрупаните данни в литературата за ролята на отделните молекулни фактори (TGF- β и TGF- β рецептора, Smad4 и Smad 7 протеините, VEGF, цитокини), както и на макрофагите, дентритните и многоядрените гигантски клетки за развитието и прогнозата на отделните видове тиреоиден карцином. В края на литературния обзор са обобщени най-важните решени и нерешени въпроси относно приложението на тези маркери в практиката. Библиографията съдържа 241 литературни източника, от които 4 на български език. Литературната справка е актуална като над половината от цитатите са от последните 10 години.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно, а именно да се изследва експресията на различни клетъчни и молекулни маркери, както и връзката им с прогресията и прогнозата при пациенти с рак на щитовидната жлеза. Определени са 5 задачи, които отговарят напълно на поставената цел.

В проведеното ретроспективно-проспективно проучване са извършени хистологични, имунохистохимични и генотипни изследвания при 112 пациенти с рак на щитовидната жлеза, оперирани в хирургичните клиники на УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“ за периода 1998-2015 г. Проучените ТК са класифицирани според критериите на съвременната хистологична класификация на СЗО, 2004. Извършени са имунохистохимични изследвания с редица клетъчни и молекулни маркери като TGF- β , TGF- β RII, Smad4, Smad 7, VEGF, CD1a, CD31, CD68, CD83 върху парафинови срези от туморната тъкан. Влиянието на GSTP1 Ile105Val полиморфизма като рисков фактор за карцином

на щитовидната жлеза е изследвано при 49 тумора и 133 контролни лица без данни за тиреоидно заболяване от района на Стара Загора чрез изолиране на геномна ДНК и прилагане на PCR-RFLP техника. Изполваните методи за статистически анализ, както и морфологичните методи на изследване са адекватни на поставените цел и задачи, като са спазени всички необходими условия за провеждането им. За обработката на данните е използван съвременен софтуерен пакет SPSS.

Получени са оригинални резултати, отразени на 44 страници, онагледени с 52 фигури и 8 таблици. Необходимо е да се отбележи, че за нашата страна това е първото проучване на имунохистохимичната експресия на молекулни фактори, имащи отношение към патогенезата/респективно диагнозата и прогнозата на тиреоидния карцином. За първи път е определена честотата и степента на експресия на трансформация растежен фактор TGF- β 1, неговия рецептор – TGF β RII, на протеините SMAD4 и SMAD4, както и на съдово-ендотелния растежен фактор – VEGF при болни с тиреоиден карцином. При ПТК, експресията на TGF- β 1 в туморната цитоплазма е значимо по-изразена в сравнение с тази на протеините Smad4 и Smad7. От друга страна, експресия на TGF β RII в туморната цитоплазма, който е маркер за дисбаланс в имунната експресия на протеина, се установява в малък брой случаи. Проучването на инфилтрацията на CD68+ макрофаги при тиреоидните тумори показва корелация между повишената експресия на TGF- β 1, Smad4 и Smad7 и техния брой в туморната строма.

Специално внимание заслужават описаните многоядрени гигантски клетки (MGC) във фоликулите при ПТК, както и установената връзка между тяхното наличие и туморния стадий. При имунохистохимичното проучване на VEGF, резултатите показват значимо по-честа експресия при ПТК в сравнение с нискодиференцирания и анапластичен ТК. Този резултат допуска, че при ПТК VEGF играе важна роля в ранните етапи на канцерогенезата като подпомага растежа на тумора чрез образуването на нови съдове. Значим научно-теоретичен принос на дисертантката е и определянето на честотата и степента на експресия на незрелите (CD1a- позитивни) и зрели (CD83-позитивни) дендритни клетки при случаите с ПТК. Установява се обратна връзка между експресията на VEGF и плътността на незрелите и зрелите дендритни клетки в

туморната строма, като броят на последните е най-голям при VEGF-отрицателните тумори. Резултатите от генотипирането по еднонуклеотидния GSTP1 Ile105Val полиморфизъм показват над 10 пъти по-висок риск за развитие на рак на щитовидната жлеза в носителите на вариантния G алел, съдържащ генотипове (AG + GG) в сравнение с хомозиготите по другия алел- AA генотип. Получените резултати са добре интерпретирани и съпоставени с тези на други автори в раздела дискусия, включващ 9 страници.

Направените 8 извода отговарят в пълна степен на получените резултати. Посочените приноси са с предимно научно-теоретичен характер.

Авторефератът към дисертационния труд на д-р Кони Иванова отговаря на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени на Тракийския Университет-Стара Загора.

Във връзка с дисертационния труд, дисертантът има 4 реални публикации в научни списания, една от които в списание с импакт фактор. Д-р Иванова е първи автор в две от тях, което е доказателство за водещата ѝ роля в проведените изследвания. Изнесени са 4 научни съобщения на национални и международни научни форуми, като 2 от абстрактите са също публикувани в списание с импакт фактор.

В заключение, въз основа на гореизложеното дисертационният труд на д-р Кони Ванчо Иванова е актуален и завършен, с получени оригинални резултати относно експресията на някои клетъчни и молекулни маркери с прогностично значение за тиреоидния карцином. Той отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав у нас и на условията и реда за придобиване на научни степени на Медицинския Факултет към Тракийския Университет-Стара Загора. Затова с пълна убеденост препоръчвам на уважаемите членове на Научно жури по провеждане на защитата да присъдят на д-р Кони Ванчо Иванова образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

12.6.2017 г.

/ Доц. д-р Р. Иванова, дм

