

Vélemény dr. Patócs Attila „Molekuláris mechanizmusok a hormonrendszer daganataiban” c. MTA doktori értekezéséről

A Disszertáció a Molekuláris Endocrinológia enciklopédiája amely a Gláz Edit-Rácz Károly iskolából nőtt ki és vált mára önálló nemzetközi hírű kutatássá Patócs Attila MTA Lendület kutatócsoportjával. A disszertáció meglehetősen kihívás a bíráló számára, mivel igen terjedelmes. Csak a Bevezetés fejezet 64 oldal, ehhez képest az Anyag és Módszerek fejezet még visszafogottnak tekinthető, 20 oldal, azonban igen részletes, amelynek alapján valamennyi módszer reprodukálható. Az Eredmények fejezet együtt szerepel a Megbeszéléssel és igen terjedelmes több mint 80 oldal amelyet hatalmas mennyiségű, több mint 600 irodalmi hivatkozás kísér.

Ritkán találkozunk olyan disszertációval amely Célkitűzései 28 pontba vannak rendezve. Az első nagyobb pont a főleg hazai beteganyagon örökletes endocrin daganatszindrómákért felelős gének mutációinak vizsgálata MEN1, MEN2, Cowden és VHL szindrómákban. A másik nagy kérdéskör a mellékvesekéreg adenomák patogenezisének elemzése különös tekintettel a CYP21A2 21-hidroxiláz és a GR genetikai variánsainak szerepére. A harmadik nagy kérdéskör a mIR-ek mintázatának elemzése hipofízis daganatokban és mellékvesekéreg daganatokban. Ezen vizsgálatok elvégzésére nemzetközileg is egyedül állóan nagy saját beteganyag állt rendelkezésre az SE 2.sz. Belgyógyászati klinikáján. Az MTA Lendület kutatócsoportban a molekuláris genetika teljes módszertani palettája rendelkezésre állt az újgenerációs szekvenálásig bezárólag.

A disszertáció 37 közleményen alapul amelyek közül 20 dolgozatban első vagy utolsó szerző a jelölt így ezekben az új eredményekhez történő hozzájárulása egyértelműen meghatározó volt. Az új eredményeket a jelölt 30 pontban foglalta össze, a fentiek alapján az első/utolsó szerzős közleményekben publikált eredményei ezek közül 18. Az új eredmények közül 4 módszertani természetű: két új molekuláris biológiai módszert dolgozott ki a GRBcII (UE14) és a CYP21A2 (UE15) gének polimorfizmusainak kimutatására, létrehozott egy GRb-t fokozottan expresszáló colorectális sejtvonalat (UE18) és a sejtciklus egyes fázisainak meghatározására új áramlási citometriai módszert dolgozott ki (UE26).

Megállapította hogy a mellékvese daganatokban a menin mutációknak csekély a szerepük.(UE8) A MEN1 szindrómához társuló mellékpajzsmirigy adenomákban a menin eltűnik a sejtmagból és ez a jelenség a sporadikus tumorok közel negyedében is kimutatható aminek leggyakoribb oka a MEN1 mutációja.(UE30) MEN2 szindrómában patogén RET

mutációkat azonosított illetve tisztázta ezek prognosztikus szerepét is.(UE2,9,10) Örökletes pheochromocytoma/paraganglioma (PGL) szindrómákban a SDHD mutációkat talált és az SDHD G12S polimorfizmusát a MEN2A-hoz társultnak találta. (UE5) Kimutatta hogy a gyermekkori PGL-ben SDHD mutációk vannak és a rosszindulatú daganatokat az SDHB mutációk okoznak. (UE11) VHL szindrómában új patogén VHL mutációt írt le. (UE4)

Kérdés: A VHL szindrómákban megfigyelt ún. patogén VHL mutációk egyben érzékenyítenek angiogenezis gátló szerek iránt is ahogy azt a világossejtes veserákban látjuk?

Kimutatta hogy a GRN363S polimorfizmusnak szerepe van a hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenomák patogenezisében. (UE13) Bemutatta hogy a C4Bq0 CNV-je és a CYP21A2 haplotípusai befolyásolják a mellékvesekéreg ACTH-válaszát. (UE16) A mellékvesekéreg hormontermelő daganataiban a GR izoformái expresszálódnak és a GRb a kortizol termelő tumorokban a legmagasabb. (UE17) Kimutatta hogy a mellékvesekéregben a napszaki ritmusért az óragének ritmikus expressziója felelős. (UE21)

A hormonálisan inaktív hipofízis daganatokban (NFPA) a WEE1 expresszióinak fontos patogenetikai szerepe van és a miR128a, -516a, -155 fontos szerepet játszik a szabályozásban. (UE23) Az NFPA MIR profilozásával és azok célpontjainak elemzésével megállapította hogy ebben a daganatban a TGFb jelpálya funkciózavara jellemző. (UE24) Az NFPA-ban a CDC25A/C fokozottan expresszálódik aminek oka az ezeket szabályozó MIR-ek csökkent expressziója. (UE25)

Kérdés: A mellékvesekéregrákokban emelkedett keringő miR483-5p mellékvesekéreg hiperplázia vagy mellékvesekéreg malignitási marker-e? (Specificitás, szenzitivitás kérdése)

A disszertáció első/utolsó szerzős eredeti 20 publikációja közül 5 D1-es, 4 pedig Q1-es folyóiratban jelent meg. Az Új Eredmények pontjai közül ezek a 15,18 és 26. módszertani pontokat és a 8, 15-17, 23 és 30-as új megfigyeléseket tartalmazták, így ezek képezik a Disszertáció legnagyobb tudományos értékeit. Mindezek alapján javaslom a Disszertáció nyilvános vitára tűzését és az MTA doktora cím odaítélését.

dr. Tímár József