
Opponensi vélemény

Dr. Molday Judit

**„Differenciáldiagnosztikai, prognosztikai és prediktív
szöveti biomarkerek vizsgálata tüdőrákban”**

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Moldvay Judit (Jelölt) tudományos munkásságának legfontosabb paraméterei:

- első szerzős teljes folyóiratcikkek száma: 37, ezek összes hivatkozása 425,
- utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma: 19, ezek összes hivatkozása: 40,
- összes hivatkozás: 819, független hivatkozás: 724,
- Hirsch index: 14,
- g index 29.

A PhD fokozat elnyerését (1999) követően 78 közleményben szerző, ezek összes hivatkozása: 652.

A tudománymetriai adatok az MTA doktori fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek eleget tesznek.

Tartalmi megjegyzések

Az értekezésben összefoglalt kutatási eredmények részben hazai, részben nemzetközi együttműködés keretében születtek.

Jelölt a disszertációban bemutatott 23 vizsgálatban több mint 4600 tüdőrákos beteg szövettani mintáit és/vagy klinikopatológiai paramétereit elemezte. A vizsgált problémakör a modern onkológia fontos, aktuális kérdése.

Az értekezés összességében nemzetközi mércével mérve is magas tudományos színvonalú, számos új megállapítást tartalmaz, az alkalmazott módszerek korszerűek, a következtetések mértéktartóak.

Vizsgálatai során modern képalkotó eljárásokat (CT, MR, FLAIR-fluid attenuation inversion recovery), valamint immunhisztokémiai vizsgálatok során több mint 40 különböző antitestet, mRNS expresszió során valósidejű PCR-t, EGFR status meghatározásnál EGFR génmutáció analízist, KRAS mutáció meghatározásnál mikrofluidika alapú restrikciós fragmentum kimutató rendszert alkalmazott, végül a frissen lefagyasztott vér- és boncolási tumorminták teljes genom szekvenálását végezte. Az értekezés alapjául szolgáló 23 közlemény közül Jelölt 13 esetben első vagy utolsó szerző.

A fentiek alapján az értekezés eredetisége, korszerűsége és tudományos értéke megkérdőjelezhetetlen.

Formai megjegyzések

A disszertáció felépítése az MTA értekezések követelményeinek megfelel.

Az értekezés érdemi része 200 oldal terjedelemben foglalja össze Jelölt munkásságát. A tartalomjegyzék, a rövidítések jegyzéke jól áttekinthető, az irodalomjegyzék 446 hivatkozást tartalmaz.

Az értekezés pontos, alapos munkára utal, ennek ellenére a „Rövidítések” jegyzékéből néhány rövidítés értelmezése kimaradt.

Az MTA értekezés 75 ábrát és 32 táblázatot tartalmaz - önállóan is értelmezhető ábra és képmagyarázatokkal ellátva. A táblázatok és ábrák jól áttekinthetők, jó minőségűek, ez alól talán két gyengébb minőségű táblázat (12. és 23. táblázat) jelent kivételt.

Nem érdemi kritikaként említendő, hogy a táblázatok-ábrák egyrésze magyar, másik része angol nyelvű.

Az egyes prognosztikai és prediktív biomarkerek vizsgálata során a tájékozódást jobban segítené, ha Jelölt külön táblázatokban feltüntette volna a multivariáns és univariáns eredményeket, így könnyebben át lehetne tekinteni, hogy mely biomarkerek, prognosztikai és prediktív tényezők tekinthetők valóban független és egyváltozós tényezőknél.

A tartalmi részek tagolása jól követhető, az egyes fejezetek arányosak, a nyelvezet könnyen érthető, a szövegben csupán néhány elütést fedeztem fel.

Kérdéseim a Jelölthöz:

1. Vizsgálataik során igazolták, hogy tüdőrákban egyes fehérjék expressziója fokozott agyi áttétképző potenciállal társul. Hogyan építhető be a mindennapos klinikai gyakorlatban ez a megfigyelés és miben módosíthatja a tüdőrákos betegek jelenlegi ellátását?
2. Kimutatták, hogy centrális tüdő adenocarcinomában korábban jelennek meg a távoli szervi áttétek, a pleurális áttétek pedig főként alsó lebenyből származó daganatból származnak. Mivel magyarázható a lokalizáció és a fenti áttétek összefüggése?
3. Mivel magyarázható, hogy tüdő adenocarcinomában „brain only” metastasis esetén hosszabb a betegek teljes túlélése?
4. Igazolódott, hogy „brain only” metastasis esetén a tüdőrákok gyakrabban perifériás elhelyezkedésűek és szignifikánsan hosszabb az agyi áttét megjelenéséig eltelt idő. Mivel magyarázható a lokalizáció és a „brain only” metastasis összefüggés?
5. Elsőként írták le, hogy tüdő adenocarcinoma agyi áttéteiben a daganat körüli mononukleáris gyűrű (mononuclear ring=MR) összefügg a túléléssel. A mononukleáris gyűrű milyen további vizsgálatait tartaná szükségesnek, és ennek milyen gyakorlati jelentősége lehet az agyi áttéttel rendelkező tüdőrákos betegek mindennapos ellátásában?
6. Kimutatták a ciszplatín kezelés tüdőrákra gyakorolt mutagén hatását, és igazolták, hogy ciszplatín kezelést követően a betegek jelentős arányában csökken a tumorsejtek PD-L1 expressziója. Ennek az információnak birtokában, valamint az elsődleges daganat és a különböző szervi áttétek genomszekvenciáinak elemzésével megalkották a daganatevolúció modelljét. Hogyan hasznosíthatók ezek az eredmények a tüdőrákok citotoxikus kemoterápiája során?
7. Tüdőrákban a PD-L1 expresszió meghatározására a klinikai gyakorlatban több különböző antitest használata is lehetséges. Milyen szempontok alapján választották az SP-142-es antitestet? Van-e személyes tapasztalat és különbség az SP-142 antitest és egyéb, PD-L1 expresszió meghatározására alkalmas antitest közötti szenzitivitás-specifitás, klinikai hatékonyság terén?
8. A disszertáció részletesen vizsgálja és tárgyalja a tüdőrákok molekuláris célzott terápiájának és immunterápiájának prediktív markereit, azonban nem tér ki a

betegek még mindig jelentős hányadában alkalmazott hagyományos citotoxikus kemoterápiák prediktív markereivel. Mi ennek a magyarázata? A kemoterápiák megválasztása esetén milyen betegszelekciós módszer alkalmazható a mindennapos klinikai gyakorlatban?

9. Elsők között igazolták, hogy a thyroid transcription factor-1 (TTF-1) protein expresszió alkalmas lehet a primer és áttéti tüdő adenocarcinomák differenciálására. Ez a megfigyelés hogyan illeszthető be a mindennapos klinikai gyakorlatba?

Az értekezés új megállapításai közül az alábbiak elfogadását javaslom (az ismertetett 9 pontból):

1. Elsők között igazolták, hogy a thyroid transcription factor-1 (TTF-1) protein expresszió alkalmas az elsődleges és áttéti tüdő adenocarcinomák elkülönítésére.
2. Elsőként igazolták, hogy egyes claudinok expressziós különbsége differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bír, az overexpresszió pedig terápiás jelentőségű is lehet. Ezzel összefüggésben elsőként mutatták ki, hogy tüdő laphámrákban a fokozott claudin-1 expresszió a kedvező prognózis markere.
3. Elsőként mutatták ki, hogy centrális tüdő adenocarcinomában korábban jelennek meg a távoli szervi metastasisok, míg „brain only” áttét esetében a primer tüdőrákok gyakrabban perifériás elhelyezkedésűek és hosszabb a betegek teljes túlélése.
4. Igazolták, hogy nem-kissejtes tüdőrákban a β -catenin vesztés és delokalizáció a rossz prognózis egyváltozós, független előrejelzője.
5. Elsőként írták le primer tüdőrákban a komplex PD1- és PD-L1 expressziót. Igazolták, hogy a kemoterápiát követően a betegek jelentős részében csökken a tumorsejtesk PD-L1 expressziója, aminek fontos terápiás következménye lehet a mindennapos gyakorlatban.

Összefoglalás

Dr. Moldvay Judit (Jelölt) a benyújtott MTA doktori értekezésében több mint 4600 tüdőrákos beteg szövettani mintáival és/vagy klinikopatológiai paramétereivel kapcsolatos vizsgálatok eredményeit összegzi.

Jelölt a PhD fokozat megszerzését követően jelentős tudományos munkát fejtett ki.

A doktori értekezés minden szempontból megfelel az MTA doktori fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek.

A fentiekben ismertetett válaszra váró kérdések nem érintik érdemben az értekezés lényegét-értékét.

Dr. Moldvay Judit értekezésének nyilvános vitára bocsátását és számára az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2021. január 31.

Prof. Dr. Herszényi László
c. egyetemi tanár
MTA doktora