Bírálat
Dr. Bödör Csaba
„Onkohematológiai kórképek korszerű genetikai jellemzése" c.
MTA Doktora értekezéséről

Dr. Bödör Csaba, a Jelölt 122 oldalas, igényesen kivitelezett doktori értekezésben foglalta össze eddigi tudományos tevékenységének kiemelkedő eredményeit. A dolgozat anyaga a Jelölt 10 angol nyelvű, valamint további 3 magyar nyelvű első vagy utolsó szerzős közleményére épül. A közlemények összesített IF-a 78,795, a dolgozat 2020-as beadásáig 550 független idézetet kaptak. A Jelölt további 9 első vagy utolsó szerzős angol, illetve magyar nyelvű összefoglaló közleményt, valamint egy angol nyelvű könyvfejezetet sorol fel, amelyekben a kutatási munkájának eredményeit összegezte.

I. A dolgozat formai értékelése:

A dolgozat egy alaposan összeállított, számos alpontra lebontott „Tartalomjegyzék"-kel indul (2-4. oldal), majd ezt követi a „Rövidítések jegyzéke", amelynek terjedelme meghaladja a 3 oldalt (5-8. oldal). Tekintve, hogy a szakma a betegségek, a kóroki gének, valamint az alkalmazott metodikák nevének nagy részét rövidítve használja, teljes mértékben indokoltnak tartom ennek a hosszú „Rövidítések jegyzéké"-nek az összeállítását és számomra ez a Jelölt rendkívüli precizitását jelzi.

Ezt követően a Jelölt 35 oldalon (9-44. oldal) adja meg a tématerület háttér információit. Két és fél oldalban (9-10-11. oldalak) ad rendkívül tömör és egy szemléletes ábrával és táblázattal kiegészített általános bevezetést az onkohematológiai betegségek kialakulásáról, ill. azok osztályozásáról.

A „Bevezetés" két fő részre tagolódik: a lymphoid (12-28. oldal) és a myeloid (30-44. oldal) malignitások két fő témakörére, és ezeken belül azokra a konkrét kórképekre fókuszál a Jelölt, amelyekben a vizsgálatait végezte. A vizsgált kórképek pathogeneziséről, diagnosztikájáról, prognózisáról, valamint kezelési lehetőségeiről rendkívül mértéktartó módon, jól érthetően adja meg a Jelölt az alap információkat. Az érthetőséget magas színvonalú, korrekten feliratozott, szemléletes ábrák is segítik. Ezekből összesen 17 van a „Bevezetés" részben és talán egyedül az 5. ábrán bemutatott génfelhő formabontó egy MTA doktori értekezésben. Ugyanakkor az én tetszésemet elnyerte, az hogy a Jelölt ily módon szemléltette az egyes gének szomatikus mutációinak jelentőségét follicularis lymphomában. A „Bevezetés" rész erényeként mindenféleképpen kiemelném, hogy az egyes témák bemutatása mindig egy nagyon jól felépített „rávezetéssel" végződik, amelyben a Jelölt megmutatja saját elvégzett munkájának indokoltságát.

A Jelölt a 45. oldalon 9 rövid pontban megfogalmazva adta meg „Célkitűzéseit".

A 46-63. oldalakon, 18 oldal terjedelemben ismertette a Jelölt a 12 évnyi kutatómunkája során alkalmazott módszereit. Ezek között vannak klasszikus pathológiai vizsgálómódszerek, úgy mint immunhisztokémiai analízis, ugyanakkor a vizsgálati módszerek és az azok eredményeit analizáló bioinformatikai eszközök nagyrészt napjaink legkorszerűbb genetikai/genomikai palettájáról kerültek ki. Erre a részre is jellemző a Jelölt mértéktartása a terjedelmet illetően, valamint kiemelném a szemléltető négy darab ábra és a négy darab táblázat ugyancsak igényes összeállítását.

Az „Eredmények" rész 47 oldal terjedelmű. Az elvégzett vizsgálatok eredményeit 5 alfejezetben mutatja be a Jelölt. Ebben a részben is kiemelném a Jelölt terjedelembeli mértéktartását – nem magyarázza túl, hanem nagyon célratörően, könnyen értelmezhetően mutatja be eredményeit. A könnyű érthetőséget nagymértékben elősegítik az igényesen kivitelezett ábrák ebben a fejezetben is. Külön kiemelném, hogy minden egyes ábra, grafikon magyar nyelven feliratozott. A Jelölt igényességét mutatja az is, hogy a magyar nyelvű MTA doktora értekezésbe nem csak átemelte az angol nyelvű közleményekben megjelentetett ábrákat – amint azt sok dolgozatban láthatjuk – hanem azok feliratozását a dolgozat nyelvével megegyezően magyarra fordította. Nagyon tetszett az is, hogy szürke háttérrel kiemelve néhány pontban összefoglalta minden egyes alfejezet végén összefoglalta kiemelt megfigyeléseit.

A Jelölt 9 oldalban (112-120. oldal) adja meg eredményeinek diszkusszióját, ez a „Megbeszélés" fejezet. Itt már nem bontja mondandóját alfejezetekre, egy-egy sorközzel jelzi az öt fő tématerület diszkussziójának határát. Végezetül további másfél oldalban (121-122. oldal), 12 rövid, tömör megállapításban összegzi új tudományos eredményeit. A dolgozatot a Jelölt kiterjedt irodalmi ismereteire utaló 245 cikket felsoroló „Irodalomjegyzék" zárja.

A formai értékelés összefoglalásaként megállapítom, hogy a Jelölt, Dr. Bödör Csaba rendkívül igényesen, a klasszikus MTA doktora értekezés tagolását követő dolgozatban foglalta össze eredményeit. Nyelvhelyessége, fogalmazása kiváló, elütést, hibát gyakorlatilag nem lehet azonosítani a munkában.

II. A *tartalmi értékelést* az öt tématerület bontásában adom meg, ezzel együtt teszem fel a kérdéseimet is (***kövér dőlt betűkkel kiemelve***).

1-2 tématerület: A follicularis lymphoma (FL) transzformációja és az EZH2 mutációk feltérképezése FL-ban

A Jelölt genomikai vizsgálatai lehetőséget adtak arra, hogy megmutassák a közös progenitor klón elmélet valódiságát, valamint bizonyítsák annak jelentőségét az FL progressziójában és transzformációjában. A Jelölt figyelme ebben a betegségben elsősorban az EZH2-es nevű hiszton metiltranszferáz szomatikus mutációinak vizsgálatára fókuszált és számos olyan megfigyelést tett, amely a világirodalomban elsőként került közlésre.

Mi az elsődleges oka az FL pathogenezisében meghatározó transzlokációnak, amely a V(D)J rekombináció hibás működése során jön létre (Bevezetés 15. oldal)? Mi a hibás működés lényege? DNS-ben kódolt vagy epigenetikai okra vezethető vissza?

Mi lehet a magyarázat arra, hogy az EZH2 génben kizárólag az úgynevezett SET doménben (Eredmények 74. oldal) figyelhetők meg mutációk és a doménen belül is az 5' régióban?

A Jelölt és munkacsoportja elsőként határozta meg az EZH2 gén FL-ben megjelenő szomatikus mutációinak valódi gyakoriságát. Mindezzel nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy a valós mutációs ráta alapján bizonyítottá váljék az, hogy a specifikus EZH2 gátlók célzott terápiás modalitások lehetnek FL-ben. Kérdésem az, hogy ***a Jelölt meglátása szerint - eddigi kutatómunkájára és irodalmi ismereteire hagyatkozva - milyen rezisztencia mechanizmusok fognak kialakulni EZH2 specifikus gátló szerek***

alkalmazása során, milyen útvonalaknak az aktiválását látja a legvalószínűbbnek a rezisztencia kialakulása folyamán?

3. <u>tématerület: Krónikus lymphocitás leukémia (CLL)</u>

A Jelölt munkája ezen a tématerületen belül a CLL ibrutinib kezelésése során kialakuló rezisztencia mechanizmusok genetikai okainak azonosítására fókuszált: sikerrel térképezték fel a klonális evolúciót, új, a rezisztenciával összefüggésbe hozható BTK és PLCgamma2 mutációkat fedeztek fel, valamint a térbeli konvergens evolúció jelenségét is bizonyították CLL-ben.

A Jelölt a 22. oldalon ír arról, hogy a monoklonális B sejtes lymfocytosis a 40 év feletti lakosság tizenkét százalékában előfordul. Kérdésem az, hogy ***ezt a viszonylag magas gyakoriságot összefüggésbe tudták-e már hozni valamilyen fertőző betegséggel/betegségekkel a korai életévekben?***

A Jelölt a 84. oldalon leírja, hogy az ibrutinib kezelés során már 10 és fél hónappal a relapsust megelőzően detektálhatók voltak a rezisztencia mechanizmussal asszociált BTK és a PLCgamma2 gén mutációk. ***A Jelölt meglátása szerint ezeknek a mutációknak a detektálása a tényleges relapsus bekövetkezte nélkül is elegendő indikációt jelent vagy majd jelenthet a jövőben terápia váltásra?***

A munka egyik nagyon értékes részének tartom az ibrutinib kezelés hatására kialakuló rezisztencia térbeli klonális evolúciójának leírását és egy beteg esetében ennek rendkívül részletes dokumentálását (kiemelkedően szemléletes az ezzel kapcsolatos 45. ábra a 86. oldalon). A kérdésem ezzel kapcsolatosan az, hogy a ***Jelölt látja-e annak a lehetőségét, hogy a betegek ilyen részletességű követése a klinikai gyakorlat minden napos részévé váljon?***

4. <u>tématerület: Driver mutációk feltérképezése Ph- krónikus myeloproliferatív neopláziákban</u>

A Jelölt által kutatott negyedik nagy tématerület a Philadelphia kromoszóma negatív (Ph-) myeloproliferatív neopláziák (MPN) kialakulásának hátterében álló driver mutációk azonosítása volt. Ezt a munkát kiterjedt hazai kollaborációban végezte. Az is megállapításra került, hogy ennek a kollaboratív munkának az eredményeként szinte a teljes hazai Ph- MPN betegpopulációnak a genetikai vizsgálatát kompletten elvégezték.

A Jelölt munkájának fókusza ebben a fejezetben a 2013-ban azonosított calreticulin (CAL) génre irányult, amelyet nagyon részletesen vizsgált és leírta esszenciális thrombocytopeniában (ET), illetve primer myelofibrózisban (PMF) a gén mutáció mintázatát és a variáns allél frekvencia terhelést.

A munka kiemelkedő részeként értékelem, hogy a Jelölt kidolgozta CAL mutációk fehérje szintű kimutatásának módszerét, és nagy mintaszámon alkalmazta az eljárást. Az Anyagok és módszerek részben az 56. oldalon leírja a Jelölt, hogy mutált CAL specifikus monoklonális antitesttel végezték a vizsgálataikat. Kérdésem az, hogy ***ez a monoklonális antitest melyik CAL mutációra specifikusan került előállításra? Vajon lehet-e magyarázata a 97. oldalon bemutatott festődés intenzitásbeli eltéréseknek az, hogy a CAL fehérje egy bizonyos epitopját érintő mutáns ellen előállított ellenanyag az eltérő mutációkat hordozó fehérjéket eltérő intenzitással jelöli és festi meg?***

5. <u>tématerület: Csíravonalbeli genetikai eltérések azonosítása familiáris myeloid onkohematológiai kórképekben</u>

A Jelölt munkássága elsősorban hematoonkológiai kórképekben detektálható szomatikus mutációk kóroki jelentőségének feltárására irányult, dolgozatának ötödik alfejezetében azonban arról számolt be, hogy az általa és a munkacsoport által kidolgozott molekuláris genetikai és molekuláris citogenetikai módszerekkel négy hazai és egy angol család vizsgálata során három családban azonosítottak hajlamosító csíravonalbeli genetikai variánsokat.

A „Bevezetés"-ben a Jelölt említi hogy a csíravonalbeli eltéréseket hordozó hematoonkológiai esetek azonosítása eltérő klinikai viselkedésük, a család tünetmentes hordozóinak azonosítása, valamint a kezelés megválasztása szempontjából is fontos (44. oldal), amely eltérhet a sporadikus eltérés talaján kialakuló betegség terápiájától. Erre az emlődaganatok esetén már nagyon jó példát látunk: ez az ivarsejtvonalbeli BRCA1/2 mutációkat hordozó nőbetegeknél a szintetikus letalitás elvén működő olaparib kezelést alkalmazása. ***Van-e Jelöltnek tudomása arról, hogy hasonló megközelítéssel már hematoonkológiai kórkép(ek)ben is fejlesztettek ki, vagy fejlesztés alatt van olyan kezelés, amely a szintetikus letalitás elvét követi, és figyelembe veszi a páciens releváns ivarsejtvonalbeli genetikai eltérését?***

A Jelölt ennek a téma területnek a diszkutalása során kiemeli, hogy az ilyen esetek azonosításának egyik jelentős gyakorlati aspektusa a tünetmentes hordozó családtagok azonosítása a csontvelő donor keresés során (119. oldal). Ezzel kapcsolatos kérdésem az, hogy ***ismer-e a Jelölt a nemzetközi irodalomban olyan közlést, ahol örökletes hematoonkológiai kórkép esetén preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) segítségével tudták megelőzni a kóroki ivarsejtvonalbeli mutáció továbbörökítését?*** 2020 óta hazánkban is van lehetőség irányelv által szabályozott módon PGD eljárás kivitelezésére súlyos, genetikailag meghatározott kórképekben.

A 110-111. oldalon a Jelölt bemutat két családot, akik esetében az általuk alkalmazott molekuláris genetikai és molekuláris citogenetikai módszerek egyikével sem sikerült kóroki eltérést azonosítani és felveti annak a lehetőségét, hogy ezekben az esetekben genom szintű mutáció és kópiaszám analízis szükséges a családi halmozódást magyarázó csíravonalbeli genetikai eltérés azonosítására. ***Van-e példa a szakirodalomban arra, hogy örökletes hematoonkológiai kórképben akár hosszú nem kódoló RNS génben vagy miRNS génben azonosítottak kóroki mutációt teljes genom analízissel?***

Összefoglalva: Dr. Bödör Csaba MTA doktori értekezése több mint tíz évet felölelő, magas színvonalú és koherens kutatómunkájának összegzését tartalmazza. A dolgozatban Dr. Bödör Csaba egyértelműen bizonyította, hogy a hematoonkológiai kórképekben végzett kutatásaival olyan megállapításokat tett, amelyekkel szignifikáns módon hozzájárult ezeknek a kórképeknek a pathogenezisének megértéséhez, valamint a szomatikus mutációk detektálásán alapuló terápiafejlesztésekhez, a rezisztencia mechanizmusok genetikai hátterének tisztázásához. A dolgozatban bemutatott eredmények összességét elegendőnek tartom ahhoz, hogy a munka nyilvános vitára bocsátható legyen, azt melegen támogatom.

Szeged, 2021. április 30.

Tisztelettel:

Prof. Dr. Széll Márta
tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora