

Opponensi vélemény

Dr. Bödör Csaba "Onkohematológiai kórképek korszerű genetikai jellemzése"

című MTA doktori értekezéséről

A genomika forradalmi fejlődése minden tudományágat megérintett, többeket annyira intenzíven, hogy a tankönyvet, a napi rutint, és a betegellátást is teljesen átalakította. Ezek közé tartozik a patológia is. Ez a nagyívű fejlődés rendkívüli eredmények tudhat maga mögött évről évre, de még mindig felszálló ágon van, nem álltunk meg, az új felismerések, új megoldások, új kérdések, újabb területeket nyitottak meg. Bödör Csaba doktor ebbe a keringésbe csatlakozott be. A genom annotációja változatlanul folyamatban van, a funkcionális eltérések értelmezése hatalmas kihívásokat nyitott meg. Már klasszikusan ismert klinikai kórképek finomabb stratifikációja és jellemzése molekuláris megközelítésekkel tovább zajlik; megfordítva, új, vagy akár ismert genetikai variációk értelmezése, vagy átértelmezése az alap tudományokban, a diagnosztikában, és a közvetlen beteg ellátásban változatlanul folyamatosan zajlik.

Tudománymetriai alapjait illetően a PhD fokozat elnyerése óta (PhD 2008) közölt összes publikációinak száma 70. Folyóirat cikkeinek száma 82, míg az utolsó 10 évben (2010-2020) 66 teljes lektorált tudományos folyóirat cikket publikált, melyre a kapott összes hivatkozások száma 1183. Idegen nyelvű szakkikerei száma 38, magyar nyelvűeké 14. Sok szerzős érdemi szerzőként 5 cikket jelentetett meg. Összefoglaló közleményei száma 19, rövid közleményei száma 6. Szakkönyvet, kézikönyvet nem jegyez. Könyvrészleteinek száma 7. Hirsch Indexe 17, G-Indexe 37.

A publikációs aktivitásánál maradva megemlíthető, hogy a dolgozatában külön alfejezetet szentel az értekezés alapjául szolgáló közlemények felsorolásának; ebben külön feltüntetésre került a jelölt első vagy utolsó szerzős közleményeinek listája, mely szám szerint 10 db. A vonatkozó magyar nyelvű közlemények száma 3 db, az értekezés témájában írt összefoglaló közlemények száma 9 db; valamint az angol nyelvű könyv fejezetei, melyek száma az értekezés témájában egy. Az értekezés témájához kapcsolódó kollaborációs közlemények listájában eredeti közleményként 6 publikációt jegyez. Összefoglaló közlemények száma 4, és egy szerkesztőségi hozzászólást is referál. A listát "további senior szerzős közlemények" két publikációja zárja.

Dr. Bödör Csaba "Onkohematológiai kórképek korszerű genetikai jellemzése" címmel nyújtott be teljes értekezés formájában megírt disszertációt, melynek teljes terjedelme 150 oldal ami követi az értekezések hagyományos felosztás elveit. A disszertáció 8 fejezetre tagolódik melyek: Bevezetés (1 oldal), Hemopoezis és onkohematológiai kórképek kialakulása (36 oldal), Célkitűzés (1 oldal), Anyag és módszer (18 oldal), Eredmények (48 oldal), Megbeszélés (9 oldal), Új tudományos eredmények (2 oldal), Az értekezés alapjául szolgáló közlemények (5 oldal). Ezekhez csatolja MTMT alapú tudásmetriai adatait, majd egy 254 irodalmat citáló közlemény jegyzéket.

Az értekezésben 65 ábra szerepel, többségük összetett, színes ábra, a műben 11 táblázat található. A munka egyik egyedi értéke, egyben különlegessége az ábra és táblázatot agyaga. Az összetett ábrák, színes szöveti anyagok rendkívül demonstratívak, vizuális élményt jelentenek az olvasó számára. A dolgozat megértése és átgondolhatóságát az ábraanyag nagyban segíti. Ismételten, az ábrák nagy hányada összetett, demonstratív, jól megválasztott az eredmények alátámasztása vagy illusztrálása céljából. Táblázatai közül pár listaszerű, mint pl. primer szekvenciák; ezek maradhattak volna citátum szinten is, hiszen elég valószínűtlen, hogy bárki is ezeket az értekezésből emelné ki kutatói vagy diagnosztikus munkáihoz.

A tanulmányozott kórképek között szerepel a follicularis lymphoma, krónikus lymphocytás leukémia, myeloproliferatív neopláziák, mint esszenciális thrombocythaemia, primer myelofibrózis, és kiemelt driver mutációk közül a JAK2 V617F mutáció, MPL mutációk, Calreticulin mutációk, germline RUNX1, GATA2, TERC mutációk.

Anyag és módszerek fejezetben a teljes részletezésükben dokumentált részek mellett a jelölt nem igazán szokványos módon, az etikai vonatkozások mellet, pályázati támogatásait is feltüntette. A módszerek a molekuláris biológiai módszerek vezető, még mindig élvonalbeli, szofisztikált metódusait is magába foglalja, mint teljes genom szekvenálás, teljes exom szekvenálás, célzott újgenerációs szekvenálás. A munka a gyakorlatban a klasszikusnak számító immun hisztokémia tradicionális és új elemeit is ötvözi. Ez egyébként gyakran alkalmazott úgy a malignitások kutatásban, mint a diagnosztikában.

Eredményeit 48 oldalban foglalja össze, azokat 5 fő csoportra osztja, úgy mint:

1. Follicularis lymphoma transzformációjának feltérképezése és új mutációs célpontok azonosítása;
2. Az EZH2 mutációk feltérképezése és klinikai jelentőségük meghatározása folliculáris lymphomában
3. Célzott terápia szelekciós nyomására kialakuló evolúciós folyamatok feltérképezése krónikus lymphocytás leukémiában
4. Driver mutációk mennyiségi feltérképezése és fehérje-szintű kimutatása Philadelphia kromoszóma negatív krónikus myeloproliferatív neopláziákban
5. Csírvonalbeli genetikai eltérések azonosítása familiáris myeloid onkohematológiai kórképekben.

Eredményeit "Megbeszélés" formában is áttekinti, majd ezt követően pontokba szedve is összefoglalja mint "Új tudományos eredmények". Tézis szerű felsorolásban 12 megállapítást tesz, melyeket új tudományos megfigyelésként értékel. Ezek közül 3 olyan, amelyek ismert gén vagy jelenség hátterében álló vagy társítható új mutáció, mint 12 CALR mutáció vagy ibrutinib rezisztencia hátterében álló BTK és PLC γ 2 mutációk. A következőket bíráló eredeti, hiteles megfigyelésekként fogadja el:

- Kidolgoztak és elérhetővé tettek myeloid hematológiai kórképek mindennapi diagnosztikájához szükséges molekuláris eljárásokat, megfigyeltek csírvonalbeli GATA2 mutációkat, valamint szerzett 7-es kromoszóma monoszómia és ASXL1 mutációk kooperációját magas rizikójú familiáris myelodysplasias szindróma esetében.
- CALR mutációk fehérje-szintű mennyiségi kimutatására alkalmas eljárást dolgoztak ki, és összefüggést mutattak ki magas CALR alléltömeg és major thrombotikus események elfordulása között.
- Összefüggést találtak a CALR mutáns alléltömeg fokozott thrombotikus és myelofibrotikus transzformációs rizikóval esszenciális thrombocythaemia esetében.
- Ibrutinib kezelés kapcsán a kezelés hatására kialakult heterogén klonális evolúciós mintázatokat és folyamatos klonális szelekciós folyamatot azonosítottak ilyen kezelésben részesülő krónikus lymphocytás leukémiában.
- Folliculáris lymphoma transzformációjának hátterében a JAK-STAT és NF κ B útvonalak a B-sejt fejlődésében szerepet játszó fehérjék gyakori mutációk azonosításában vett részt. Ugyanezen betegség relapszusának és transzformációjának hátterében célozható léziókat azonosítottak.

Kisebb, formai megjegyzéseim a következők. A dolgozat címe általános, nem tartalmaz konkrétumot a tartalmat illetően. Van olyan iskola, mely elvárja, hogy a cím sokkal informatívabb, lehetséges szerencsés esetben a cím önmagában is tartalomazonos legyen. Noha a megértést és követhetőséget nem befolyásolja, helyenként indokolatlannak tűnő sorkihagyások tűnnek fel új bekezdések, szövegrészek előtt. Pl.: 114. oldal, 116 oldal utolsó bekezdése, 118 oldal második bekezdése, 120 oldal utolsó bekezdése. Úgyszintén a bíráló számára értelmezhetetlen és zavart jelentett a "Forrás: Mózes Réka doktori értekezés 2019. saját felvételek" szövegrészek, pl. 20-21. ábra esetében. Szükségtelen rövidítés magyarázatok pl. a 19. ábrán miután az MDS és AML, miután ezek a rövidítések jegyzékében egyébként is megtalálhatóak. AZ MPN rövidítés a myeloproliferatív neopláziák-ra a rövidítések jegyzékében, ugyan akkor a 13. ábrában "MPN-ákban" szövegrész szerepel, ami az előzőek tükrében hibás. Mindezek apró formai észrevételek, melyek a disszertáció érdemi megítélésén nem változtatnak.

Egy jelentősebb súlyú szakmai megjegyzésem a következő. Az anyagok és módszerek pont alatt csak az kerül rögzítésre, hogy milyen programokat és módszereket használt, az nem, hogy azt konkrétan a rendelkezésre álló adatokra hogyan és mi célból alkalmazta. Az eredményeknél is a tényközlés helyett (ezt alkalmazva ezeken az adatokon ezt és ezt kaptuk) gyakorlatilag már diszkusszió szerűen kerülnek tárgyalásra az eredmények. Tehát lényegében a kutatás tárgya és konklúziója van leírva, az igazából hiányzik, hogy hogyan és miért jutottak ezekre a konklúziókra. Fel van sorolva számos szoftver, statisztikai módszer neve, amivel valamit, valahogyan vizsgáltak. A bíráló szakmailag csak következtetni tudott, hogy melyik módszerrel mit csinálhattak, és miként.

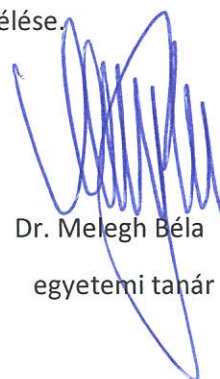
Bíráló kérdései a következők:

1. Tézisei szerint elsőként térképeztek fel több hazai myeloid malignitás halmozódását, melyben egy részben sikeresen azonosítható volt csíravonalbeli genetikai eltérés. Véleménye szerint, mennyiben tekinthető ez "magyar specifikusnak"? Továbbá boncolva a kérdést, lehetséges-e, hogy a vizsgált családok ugyanazon európai mintáthoz tartoztak, vagy PCA (fő komponens, azaz principal component analysis) analízisek esetén hasonló eigen vektorokkal rendelkeznek?
2. Hasonló kérdés vetődik fel a JAK2 CALR mutáns allélterhelés vonatkozásában. Az érintett beteganyag általános genetikai karakterizálása (pl. IBD, azaz identity descent) vagy bármilyen hasonló megközelítés esetleg fedhetne-e fel olyan összefüggést, mely alapján ezen betegek populációs stratifikációja is megtörténhetne?

3. Jelölt csoportja által azonosított új CALR mutációk eredetére van-e elképzelés? Pontosítva, maga a mutáció vagy a hajlamosító gén környezet bírhat-e bármilyen founder környezettel?
4. Módszertani arzenálja elég széles, ugyanakkor átrendezések tekintetében az MLPA-ra szorítkozik. Véleménye szerint a szekvenált betegek/minták (WES és NGS) nagy felbontású array vizsgálatok minden esetben nem adhatott volna további kezelhető információkat?
5. CALR mutációkkal kapcsolatosan automatizált fehérje szintű mennyiségi meghatározásra alkalmas módszert dolgoztak ki. Véleménye szerint nem lett volna indokolt a fehérje meghatározás kontroljára bárminemű más sztöchiometriás megközelítés alkalmazása, mint tömegspektrometria, MALDI TOF, stb?
6. Az FR transzformációjának gén szintű feltérképezése során új mutációs célpontokat és evolúciós mechanizmusokat azonosítottak. Hogyan látja a megismerés óta eltelt idő tükrében ezen megfigyelések a klinikai hasznosíthatóságnak jelentőségét elsődlegesen terápiás szempontból?

A bírálóban az a vélemény alakult ki, hogy a pályázó doktori habitusa, valamint a benyújtott doktori munkában összegzett elért eredményei alapján messzemenően javasolható a mű nyilvános vitára történő kitűzése, sikeres védés esetén az MTA doktora fokozat odaítélése.

Pécs, 2021. április 14.



Dr. Melegh Béla
egyetemi tanár