

Opponensi vélemény

Dr. Bödör Csaba: Onkohematológiai kórképek korszerű genetikai jellemzése

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Bödör Csaba a hazai molekuláris patológia nagy tapasztalattal és külföldi hálózattal is rendelkező elismert szakértője, fő szakterülete a hemato-onkológiai betegségek molekuláris mechanizmusainak, diagnosztikájának vizsgálata. Munkásságának gyakorlati jelentősége is fontos, miután az elmúlt 20 évben ezen a területen komoly technológiai és elméleti előrelépés történt. Napjainkban a fokozódó klinikai igényeket csak a hasonlóan elkötelezett, a betegségekkel és a kiváltó molekuláris biológiai mechanizmusokkal egyaránt magas szinten foglalkozó szakemberek tudják kielégíteni. A vizsgálatok elérhetősége és az új technológiák fokozatos térnyerése olyan komplex tudományos kérdések megválaszolását teszi lehetővé, amelyek egyre gyorsabban és közvetlenül visszahatnak a betegek ellátására, kezelésére.

Mindezek alapján az értekezés témája és az abban bemutatott eredmények igencsak aktuálisak, Magyarországon úttörő jellegűnek tarthatók. A munkák középpontjában a betegmintákból DNS-szekvenálással nyert mutációk gyakorisága, a hematológiai neoplázia kimenetelére gyakorolt hatása, esetleges kezeléssel kapcsolatos kérdések állnak. Az eredmények a technológiailag legújabb platformokra épülnek, elsősorban az újgenerációs szekvenálás (NGS) és a digitális PCR alkalmazásával születtek. A téma lefedi az elmúlt időszak néhány kiemelkedően aktuális és sokat vizsgált kérdését, beleértve a szubklónok kialakulását és követését follikuláris lymphomában és CLL-ben, egyes mutációk és mutáns fehérjék vizsgálatát myeloproliferatív betegségekben és a hazánkban teljesen újszerű vizsgálatokat a genetikai predispozíció terén myeloid neoplasiákban. Az értekezés eredményei 19 első- vagy utolsószerzős, többnyire Q1-es minősítésű folyóirat közleményben jelentek meg.

A dolgozat gondosan megírt és szerkesztett mű, az egyes, korábban már publikált tanulmányok röviden, célratorően vannak bemutatva, a jelentős tömörítés ellenére követhető formában. A 120 oldalas szöveg klasszikus szerkesztési elvet követ, az első 45 oldal a releváns bevezetést tartalmazza, melyet világos célkitűzések és rövid általános metodikai ismertető

követ. Terjedelmes az Erdemények közlése, melyhez esetenként lényegében a megbeszélés is csatlakozik, ami teljesen rendben van, hiszen a számos részletre való oda-vissza hivatkozás csak nehezítené az olvasást. A tényleges Megbeszélés fejezet ezzel szemben 9 oldalon inkább csak rövid összefoglalónak tekinthető. A szemléltetést 65 ábra és 11 táblázat segíti, többségük újra rajzolt, magyar felirattal ellátott igényes besúrás. A hivatkozások száma bőséges (254), összetétele napra kész.

Véleményem szerint a doktori mű mind formailag, mind tartalmilag kimagasló minőséget képvisel. Az eredmények megfelelnek az MTA doktori fokozat követelményeinek, ezért a nyilvános védés kitűzését és annak sikeressége esetén a fokozat odaítélését támogatom.

Kérdések:

1. A follikuláris lymphoma várható túlélése a legújabb terápiás kombinációk, különösen az anti-CD20 terápia elérhetősége óta jelentősen javult. A transzformáció kapcsán kisselektálódott klónok genetikai-epigenetikai eltérései a bemutatott módszerekkel vizsgálhatók, sokszor magyarázatot adnak a progresszióra. Ugyanakkor jelentkezhet terápia rezisztencia, ill. korai relapsus, ami teljesen más biológiai összefüggések eredménye. Az FL elsővonalas terápiája jelen irányelvek szerint viszonylag egységes. Mennyire ismertek egyes genetikai tényezők terápiás hatást moduláló sajátosságai? Lehet-e FL esetén bizonyos korai eltéréseket jelenleg prediktív jellegűnek tekinteni? Szóba jön-e rutinszerűen az FL betegek terápiás célú molekuláris profilozása?
2. Az FL és CLL genetikai tanulmányok egyaránt felhívják a figyelmet a közös ősejtből kialakuló, de jelentősen eltérő módon fejlődő szubklónok klinikai jelentőségére. Lehet-e a párhuzamosan fennálló, de már különböző biológiai hajtóerővel rendelkező szubklónokat akár a kezdetektől osztályozni, rizikó kategóriákba sorolni? Mindezt annak az ismeretében, hogy a fő klón várható eliminációja mellett a progresszív, minor másodlagos klónok nagyobb valószínűséggel maradhatnak fenn, relapsus esetén pedig elszaporodhatnak.
3. A CALR mutáns fehérje immunhisztokémiai kimutatása egyszerű és elegáns módja a mutáns CMPN esetek kiszűrésének. Ugyanakkor óvatosságra int a szerző által is észlelt expressziós heterogenitás jelensége, azaz, hogy a megakaryocyták nem teljes tömege

mutatja a mutáns fehérjét. Ez a heterogenitás jelezheti-e azt, hogy a mutáns összejt klón mellett vad típusú neoplastikus klónok is proliferálnak, ill., hogy a vad típusú – sem IHC pozitivitást, sem mutáns allélt nem mutató - compartment nem része a folyamatnak? Ez a kérdés különösen kezelés, vagy esetleges HSC transzplantáció eredményességének megítélése kapcsán lehet klinikailag is érdekes.

4. A myeloproliferatív kórképekre hajlamosító genetikai eltérések családon belül megegyeznek, a folyamat egyéni progressziója kapcsán azonban a leukémiához vezető másodlagos mutációk a felderített esetek alapján is eltérnek. Saját, vagy irodalmi adatok alapján léteznek-e a csíravonalbéli genetikai eltérésekhez rendelhető mutációs szekvenciák, mechanizmusok?
5. Várható-e molekuláris értelemben klonális diverzifikáció (pl. diszplázia – blasztos transzformáció) csírasejtes, hereditár myeloid eltérések kapcsán? Érdemes-e a csíravonal mutációk felismerése után a betegek molekuláris monitorozását gyakrabban elvégezni az esetleges diszplasztikus/agresszív szubklónok korai kimutatása céljából?
6. A nagyszámú és részben rendkívül ritka mutáció felveti a bioinformatikai analízis egységes metodikájának kérdését. A laboratóriumi tesztek kapcsán megkövetelt akkreditáció, minőségi követelmények milyen mértékben alkalmazhatók az in silico diagnosztikai tevékenységre? Hogyan kell elképzelni a jövőben a nagyfelbontású szekvenálási eredmények megbízható és reprodukálható analízisét?

Debrecen, 2021. április 10.

Prof. Dr. Méhes Gábor
egyetemi tanár, igazgató
DE ÁOK Patológiai Intézete