

## **Válasz Dr. Tímár József professzor, az MTA tagjának opponensi véleményére**

Megköszönöm Dr. Tímár József professzor úrnak, hogy a doktori dolgozatom bírálatára szóló felkérést elfogadta, arra időt szentelt.

A bírálatban megfogalmazott kérdésekre, felvetésekre azok sorrendjében válaszolok.

### **„HFE mutációk heterozigóta vagy homozigóta formáinak van vagy lehet-e eltérő patogenetikai jelentősége?”**

Erre a kérdésre a saját tapasztalatom és az irodalmi ismeret (pl. BioIron meeting abstractok) alapján válaszolnék. Amíg a homozigóta mutáns a vasfelhalmozódás tüneteit az 50-es életkora körül produkálja és az élettartamát behatároló betegségek, mint a májsugor, máj-, vagy hasnyálmirigy rák, vagy a súlyos kardiomiopátia visszafordíthatatlanul megpecsételik a sorsát, addig a heterozigóta megéri pl. a MDS előfordulására jellemző 65 feletti életkort a fentiekben sorolt komplikációk nélkül. A heterozigóták esetében ezért, hacsak az életvitelében nem hódol káros szenvedélyeknek, mint a dohányzás és a rendszeres és jelentős alkoholfogyasztás, későbbi életkorra tevődnek ezek a betegségek vagy egyéb malignitások, köztük pl. hematológiai rendellenességek jelentkezhetnek. Regiszterünkben 7 év alatt (2005-2012) felismert 118 heterozigóta esetében 19 MDS/AML, 15 PVR (10 JAK2wt), 7 egyéb MPN, 7 MGUS/Myeloma, 12 solid tumor, 36 máj-és anyagcsere betegség, 6 szív-, és érrendszeri betegség derült ki (nem publikált adatok). Az utóbbi időben éppen a JAKwt polycythemia kérdésével foglalkozom (Haematology International Journal. DOI 10.23880/hij-16000126), mely eddigi vizsgálataink alapján normál EPO-val és O2 saturációval jellemezhető, viszont gyakori közöttük a H63D HFE mutáció. A gondozott és idejekorán felismert HFE homozigóta és heterozigóta egyén (családtagok) esetében egészségtudatos életmód mellett a fent sorolt betegségek elkerülhetők, vagy még későbbi életkorra tolódhatnak. Végül is ezért szorgalmazom, hogy a koleszterinhez hasonlóan lehessen a transferrin saturáció része a szűrővizsgálatoknak, hogy minél fiatalabb életkorban kerüljön felismerésre.

### **„A klasszikus DSS és az AMWBC együttes alkalmazása javítja-e a prognosztikus hatékonyságot?”**

A jelenleg elterjedt ISS prognosztikus score alapja az albumin és a B2M. A R-ISS ezeken kívül az LDH és a FISH módszerrel detektálható, alacsony vagy magas rizikót hordozó kromoszóma eltéréseket is magában foglal. Ebből is látható, hogy a myelomával foglalkozó

szakemberek szerint az M componens egyéb parameterekkel való kombinációban sem elég erős elem a prognózis megítélésére. Az általam kreált AMWBC, majd az új típusú terápiák prognózisára alkalmas A/M score előnye éppen egyszerűségében és olcsóságában van. Ezt kombinálni a DSS score ( mely a hgb- és Ca szintet, a rtg-el látható lyticus léziók számát és M-componens mértékét foglalja magában) mindegyikével vagy csak egyes elemeivel, nagyon ésszerűnek látszik, hiszen a trend az, hogy több parameter jobban közelíthet a valósághoz. A magam részéről az M-componenst tudnám nélkülözni, ha az A/M lenne az így alkotott score egyik eleme. Manapság azonban a rtg vizsgálatot felülírja az MRI, még inkább a PET vizsgálat annak eldöntésére, hogy smoldering, vagy overt myelomával van dolgunk. Ugyancsak a molekuláris módszerek fejlődésével, a célzott terápiák idejének hajnalán előbb-utóbb elavulnak a betegség mellett azonnal rendelkezésre álló score-ok. Azzal kell számolnunk tehát, hogy a diagnózis és a terápia is egyre drágul, de ezzel azt nyerhetjük, hogy betegeink túlélése és életminősége egyre inkább javulni fog-reményeink szerint.

„A szerző több helyen is azt írja, hogy a mastocytosis gyakorisága hazánkban  $1/10^5$  és így 1000 beteggel lehet számolni: jelzem, hogy ha az incidencia adat igaz akkor ez 100 beteget jelent évente. **Természetesen lehetséges, hogy több beteg van hazánkban, attól függően, hogy ezek a betegek meddig élnek....?**”

A fenti incidencia adat Peter Valent professzortól származik, aki az ECNM megalapítója (Am J Cancer Res 3/2/:159-172,2013). Jelenlegi, 2008 óta vezetett regiszterünkben klinikánkon 133 beteget tartunk nyilván. A rossz prognózisú, de ritka ASM átlag 3 évnél rosszabb túlélésével szemben elmondható, hogy a betegek zömét jelentő cutan és ISM formával élők életkilátása nem rosszabb az átlagos lakosságénál. A publikációs aktivitásnak köszönhetően egyre kevesebb lesz a fel nem ismert beteg. Ide sorolható még a darázsméreg allergiások zöme, akinek vélhetően ez a probléma mastocytosis háttérrel magyarázható. Pontos adatokhoz egy MHTT regiszter kialakításával juthatnánk az ECNM mintájára, ahol már ötezer beteget regisztráltak a tagországok együttesen.

Hálásan köszönöm Dr. Tímár József professzornak a méltató szavakat, a gondos bírálatot és a kérdéseket.

Budapest, 2021-06-21.



Dr. Várkonyi Judit