

Opponensi vélemény

***Dr. Várkonyi Judit: Patogenetikai és prognosztikus tényezők
myelodysplasiában, myeloma multiplexben és mastocytosisban
című MTA doktori értekezéséről***

Doktori értekezésében a szerző a klinikai hematológia területén a PhD-fokozat óta végzett kutatómunkáját összegzi, ennél fogva a mű témája elég szertágazó betegségcsoportokra vonatkozik. Az a lényeges közös vonás azonban megállapítható, hogy a helyenként valóban nagyszámú beteganyagon fontosnak ítélt klinikai változókat, genetikai markereket, polimorfizmusokat elemezték tudományos igénnyel, ezen belül gyakran molekuláris eltérések hereditár, prognosztikai, prediktív jellegének megállapításáról van szó. Ez a megközelítés a klinikai kutatásban kifejezetten jó választásnak tűnik, amennyiben kezelőorvosként a betegek kiválasztását, a minták vételét és az eredmények klinikai paraméterekkel való összevetését, követését közvetlenül tudja irányítani. A munkában a kóros vasanyagcsere, a myelodysplasiás szindróma, a myeloma multiplex és a mastocytosis irányában végzett kutatások szerepelnek, néhol a témakörök egyébként át is fednek, pl. a vasterhelés jelentősége MDS-ben, myeloma és MDS közös kérdései esetében.

A mű formailag megfelel az MTA doktori értekezés követelményeinek, a szöveges rész összesen 75 oldal, az utolsó 4 oldalon az eredetinek vélt megállapítások felsorolásával, melyet 86 részből álló releváns irodalmi hivatkozás, majd a saját publikációk jegyzéke zár. A dolgozat sok táblázatot, diagrammot tartalmaz, melyek legtöbbje magyar nyelven újra lett szerkesztve. A táblázatok formátuma, tördelése a célnak még éppen megfelel, néhol azonban kifejezetten nehezen áttekinthető, esztétikailag kívánni valót hagy maga után (pl. 3.4.4. C. táblázat).

A disszertáció szövegének felépítése korrekt, ugyanakkor szerepelnek rendhagyó elemek is. A fő fejezetek kijelölése elsősorban az ismertetendő eredmények tagolását szolgálja, és nemigen foglalkozik a szerző az egyes fejezetek elejére illeszteni szokásos általános felvezetéssel. Az egységes írásmű jellegét támogathatta volna, ha a fejezetek elején a kutatás célját és az ennek érdekében eltervezett munkát világosan összefoglalják. Ugyancsak hiányolható a klasszikus szerkesztés azon eleme, amely az eredményeket - a kor és az azóta

eltelt időszak szintjén - a betegségről alkotott ismereteink között általánosságban elhelyezi (Diskusszió). Különösen érdekes lett volna a régebbi (gyakran 10-20 éves), mára már meghaladott technológiával kapott eredmények újra elemzése, értelmezése. Általánosságban furcsán hat, hogy a sok szép saját eredmény mellé bekerültek olyan, együttműködés keretében elkészült, sok szerzős munkák is, melyek mutatósak ugyan, de a saját kontribúció jellege és mértéke nehezen megítélhető (pl. Ingram W et al. 2006, Valent P et al. 2010). Szokatlan továbbá, hogy az eredeti közlemények közé elhelyezve kongresszusi absztraktok valójában sosem közölt eredményeire is hivatkozik a szerző (37. old).

Tiszteletre méltó ugyanakkor, hogy a szerző a szigorúan vett kutatási eredmények mellett a legtöbb témakörben be tud számolni magyar nyelven végzett társadalmi, ismeretterjesztési tevékenységről is (betegcsoport, daganat regiszter, tankönyv, oktatási segédanyag, magyar nyelvű összefoglalók, stb.), ezen munkák eredményei az erkölcsi megbecsülés mellett scientometriailag természetesen nem elszámolhatók.

A disszertáció egyik fő kérdése a vasanyagcsere és egyes hematológiai betegségek összefüggése. A myelodysplasiákkal foglalkozó rész a 2000-es évek elejétől általánosságban hozzáférhető molekuláris genetikai módszerek alkalmazását mutatja be. A genomika hőskorában az egyes gének/polimorfizmusok szerepe egyesével került vizsgálatra, a bemutatott munkák ennek szellemében a GST-enzim, a TNF α gén promoter régió, az IL-6 és receptorának valamint a hemochromatosis gén (HFE, homeostatic iron regulatory protein) génpolimorfizmusai kerültek a középpontba, határozott asszociációt az MDS-hez csak az utóbbi esetben találtak.

- 1. kérdés: Tisztázandó, hogy mai ismereteink alapján a kimutatott HFE szekvencia eltérések polimorfizmusnak, vagy funkcióváltozással járó génvariánsnak, ill. mutációnak felelnek-e meg, a szövegben ugyanis mindhárom megfogalmazással találkozhatunk (pl. 24. oldal).*
- 2. kérdés: A szerző a két HFE génvariánst összevonva HFE+ csoportot emleget továbbiakban. Lehet-e ezeket a dolgozatban alkalmazott módon egységesen kezelni, amikor a H63D és a C282Y variáns hordozók vas homeostasisa valójában eltér?*
- 3. kérdés: Érdekes következtetés, hogy bár a HFE status MM-ben nem okozta a vasterhelés fokozódását, ugyanakkor HFE+ MM betegekben a WBC szám a csontvelő infiltrációtól függetlenül alacsonynak bizonyult, ami a szerző szerint együttesen*

fennálló MDS lehetőségére utal (32. oldal). Volt-e bármely ténylegesen MDS-re utaló morfológiai vagy biológiai jel, akár a diagnóziskor, akár a követés során, amely támogatná ezt a hipotézist?

4. *Kérdés: Az MDS kórlefolyására vonatkozóan a teljesség kedvéért szintén szerepel elemzés a dolgozatban, ebben azonban nem térnek ki az előbb emlegetett vas anyagcsere zavarra. Ismert-e a HFE polimorfizmus szerepe az MDS leukémiás transzformációjában?*

A dolgozat következő fejezete a Myeloma multiplex génpolimorfizmusával foglalkozik, aholis a korábban az MDS esetében közelebbről megvizsgált génszekvenciák esetében nem, viszont a TNF, aTERT, ill. a TERC gének esetében észleltek statisztikailag értelmezhető eltéréseket, konkrétan alacsonyabb előfordulást. Itt szeretném felhívni a figyelmet arra, hogy a szerző visszatérően használja a betegcsoporton belüli előfordulásra a „variáns allél gyakoriság” kifejezést (pl. 44. oldal), ami a mai molekuláris diagnosztikai gyakorlatban teljesen más jelentéssel bír: a szomatikus variánsok egy mintán belüli allélfrekvenciáját (VAF) értjük alatta, a két dolog semmiképp nem keverendő.

5. *kérdés: A MM asszociációs genetikai vizsgálatok az egyes génelterések jellegzetes földrajzi eloszlására utal (erre jelen esetben példa a HFE variánsok 35. oldalon bemutatott É-D orientációja). Lehet-e akkor nemzetközi tanulmányokban nagy betegcsoportokat egységesen kezelni és nem érdemes-e az adatokat minden esetben részletes országos/regionális összehasonlító elemzésnek alávetni. A MM tanulmányok esetén pl. meglehetősen sok magyar beteg és kontroll került bele a nemzetközi tanulmányba, vajon a három vizsgált lókuszt esetében külön elemzés történt-e?*
6. *kérdés: Az MDS-ben és MM-ben kapott génvariáns/polimorfizmus eredményeket a mára nyilvánosan rendelkezésre álló szekvencia adatbázisokból pusztán in silico bioinformatikai módszerekkel lehetne-e reprodukálni?*

A folytatásban mindehhez lazán kapcsolódik a MM biológiai hátterének elemzésénél klinikailag alkalmazható, laboratóriumi értékekből származtatható AMWBC (albumin/M-komponens, WBC) pontrendszer vizsgálata, de a szerző meggyőző adatokat mutat be ennek prognosztikai hasznáról. Egyetlen hátrány a szélesebb körben alkalmazott nemzetközi score-ral szemben, hogy M-komponens hiányában nem releváns. A bemutatott klinikai elemzés a dolgozat egyik leglátványosabb része, mivel a létező legegyszerűbb módszerrel, már meglévő

laboradatok kombinációjával szignifikáns betegcsoportok keletkeztek. Apró formai hiba, hogy a 4.2.1. táblázatból az utolsó oszlop lemaradt (score 2).

A disszertáció utolsó részében a mastocytosiszal kapcsolatos vizsgálatok, genetikai és klinikai-laboratóriumi eredmények szerepelnek. Az IL6/IL6R problémakör megértéséhez célszerű lett volna a hízósejtekre gyakorolt hatást valamely ábrán szemléltetni, mivel nehezen látható át, hogy bármely polimorfizmus hogyan befolyásolja az IL6-nak a mastocytákon kifejtett hatását, miért lenne várható védő, ill. hajlamosító hatás a neoplasztikus transzformáció szempontjából?

7. kérdés: Sajnos az előfordulási gyakoriságon túl az IL6/IL6R genotípusok esetlegesen eltérő szerepe mastocytosisban nem került ismertetésre, elemzésre. Lehet-e tudni valamit a kimutatott génpolimorfizmusoknak a daganat jelentkezésében, lefolyásában, agresszivitásában játszott szerepéről?

A doktori értekezés alapos vizsgálata után az a véleményem, hogy a számos újszerű, nagyrészt molekuláris alapú megközelítés, az elsők között közölt hipotézisek, beteg adatbázisokon alapuló észlelések, hazai és nemzetközi együttműködések meggyőzően igazolják a jelölt kutatói elhivatottságát és képességeit, valamint, hogy a benyújtott mű az MTA doktori cím formai és tartalmi követelményeit egyértelműen meghaladja. Javaslom tehát az eljárás utolsó szakaszának lefolytatását, a nyilvános védés lebonyolítását. Kérdéseim megválaszolása után az MTA doktori cím odaítélését készséggel támogatni tudom.

Debrecen, 2021. szeptember 16.

Prof. Dr. Méhes Gábor

az MTA doktora