

**Opponensi vélemény dr. Várkonyi Judit: Pathogenetikai és prognosztikus tényezők myelodisplasiában, myeloma multiplexben és mastocytosisban c. MTA doktori disszertációjáról (dr. Tímár József)**

Mindig nagy öröm amikor egy gyakorló klinikus tipikus transzlációs kutatásait értékelhetem, mert én is abban hiszek hogy a releváns tudományos kérdéseket a gyakorlat teszi fel és hosszabb vagy rövidebb utakon járva végül is a mindennapi gyakorlatban kell tudni ezekre válaszolni. Másrészt az ilyen kutatások alapja a nagyszámú és minden releváns adattal jellemzett beteganyag. Ebből a két szempontból dr. Várkonyi Judit disszertációja mintaszerű és gyakorlatilag közel 20 év munkásságát és kutatásait foglalja össze 75 oldalon, amelyet 86 irodalmi hivatkozással támogat meg. Maga a disszertáció 34 a szerző által jegyzett közleményére épül, amelyek között szerintem az MTA doktori fokozat szempontjából a 11 első- vagy utolsó szerzős angolnyelvű peer-review közlemény a releváns, bár e mellett még 7 társzerzős, sok esetben sokszerzős közlemény ill. azok eredményei is szerepelnek. Ezzel nem akarom csökkenteni a jelentőségét az angol nyelvű könyvnek, vagy fejezeteknek, sem a sok magyar közleménynek, csak ezek más szempontból értékesek.

A fenti 3 hematológiai betegséget: myelodisplasia (MDS), myeloma multiplex (MM) és mastocytosis (MA) talán nem sok köti össze, ha csak az nem hogy Várkonyi doktornőnek nagyszámú betegre épülő ilyen anyaga van és ezekben igyekezett új, klinikailag jobb prognosztikus faktorokat találni illetve ún. hajlamosító tényezőket azonosítani.

*Az MDS-re vonatkozó vizsgálatok és azok eredményei*

Sokszor a klinikai vizsgálatok negatív eredményeit nem közlik, ezért az irodalom szinte csak olyan közleményeket tartalmaz ahol valamilyen pozitív eredmény született, ezért nem lehet tanulni a negatív eredményekből (már hogy ilyen irányú kutatást a továbbiakban nem érdemes folytatni). Ebből a szempontból érdekes a GSTM1/GSTT1/GSTP1 enzimekre vonatkozó vizsgálat mivel hogy az igazolódott hogy a prekonceptió, hogy ezek a detoxifikáló enzimek ill. polimorfizmusaik, szerepet játszanak az MDS-ben, nem igazolódott. Hasonlóan negatív eredménnyel jártak a TNF $\alpha$  gén promoter régiójára és az IL6/IL6R-ra vonatkozó polimorfizmus vizsgálatok.

Ugyan akkor a disszertáció egyik fontos eredménye hogy kutatásai azt mutatták, hogy az MDS betegek esetében fenn álló vas- és réz-anyagszerezhavarok hátterében a gyakori HFE gén

mutációi állnak és ennek klinikai relevanciája van mert ezen betegeket elkülönítetten kell kezelni és gondozni. Másrészt a magas HFE mutációs gyakoriság azt is felveti hogy ezen génhibának etiológiai szerepe lehet az MDS kialakulásában. Kutatásai azt is kimutatták hogy ezen mutációk nem-MDS-es egyénekben (véradók) is jelen vannak talán mint hajlamosító tényező. Másrészt azt is megfigyelte hogy MM-ben is jelen van egy kisebb ilyen betegcsoport, aminek alapján felvetette azt hogy ezek az MM-ek MDS talaján alakulhattak ki.

Ezzel kapcsolatban kérdezem, hogy a HFE mutációk heterozigóta vagy homozigóta formáinak van vagy lehet-e eltérő patogenetikai jelentősége?

#### *A myeloma multiplexre vonatkozó vizsgálatainak eredményei*

Ezen vizsgálataiban sem észlelte a GST génnek vagy az IL6/IL6R polimorfizmusainak jelentőségét ebben a daganatféleségben. Ugyan akkor a TNFa308A/TNF2 polimorfizmus gyakorisága jelentősen lecsökken ebben a betegségben, vélhetően azért mert egyfajta védőfaktor lehet. Nagyon értékes eredmény az AMWBC prognosztikus score kidolgozása MM-ben, amely egyben azt is igazolja hogy a szofisztikált új genetikai markerek kutatása mellett a relatíve olcsó és egyszerű klinikai/laboratóriumi markereknek is lehet klinikai jelentősége.

Ezzel kapcsolatban kérdezem hogy a klasszikus DSS és az AMWBC együttes alkalmazása javítja-e a prognosztikus hatékonyságot?

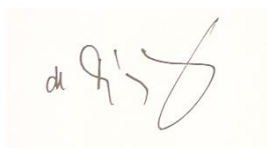
#### *A mastocytosisra vonatkozó vizsgálatok eredményei*

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

Az IL6/IL6R polimorfizmusaira vonatkozó vizsgálatok kimutatták hogy MA-ban az IL6-174/GG és az IL6R/AA polimorfizmusai mintegy védő szereppel bírnak. Saját anyagában vette észre először hogy MSA-ban az eosinofília kedvezőtlen prognosztikus marker, amit nagy nemzetközi beteganyagon is igazoltak.

Mindezen eredmények és annak alapján hogy a különféle kutatásokban Várkonyi drnő milyen szerepet játszott, új eredményként az általa jelzett 23 közül (72-75 oldal) a 4., 5., 7.,12., 13.,14., 19.,20., 21., 23.-asakat tudom elfogadni és ezek alapján javasolom az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2021. június 10.

A handwritten signature in black ink on a light yellow background. The signature is stylized, starting with a small 'dr' followed by a large, flowing 'T' and 'J'.

dr. Tímár József

az MTA doktora