

Bírálat Dr. Várkonyi Judit MTA doktori értekezésében

Általános formai megállapítások

A jelölt munkáit tézis formában tömören, világosan, szabatosan, fejezetekben, logikusan tagoltan ismerteti munkáját, annak szakmai előzményeit, bizonyos részleteit, a levont következtetéseket. A szóhasználat, fogalmazás világos, az írásmódot elegendően következetesen használja. Az elütések száma minimális, praktikusnak ilyenek nincsenek. Az irodalomjegyzék a munka áttekintéséhez kellő számban tartalmaz saját munkán alapuló első vagy társszerzős nemzetközi vagy hazai publikációt. A jegyzék tételesen 35 ilyen munkát sorol fel, ebben vannak in extenso, lektorált közlemények, kooperációs közlemények, könyv vagy könyvfejezetek egyaránt. A bíráló hiányolja a citációs adatokat, akár a teljes életútra, akár a doktori munka vonatkozásában. Az Impact Factort ma már nem érdemes mindig vizsgálni, mivel azt nemzetközileg sem feltétlenül teszik, de nem lett volna helytelen egy ilyen értéket megadni sem ugyancsak a teljes életút és a tézisek irodalma vonatkozásában. A bíráló örömmel konstatálja, hogy a pubmeden a jelölt neve 62 x jelenik meg és ebből 28 olyan is van, amelyik az elmúlt 10 év munkásságát tükrözi. Ez összességében kielégítő benyomást tesz.

Általános tartalmi észrevételek

- A. Általános információ a statisztikai módszerekről: Az általános megállapítások közül kiemelt jelentőségűnek, érzem azt, hogy a statisztikai módszerek megfelelően informatív ismertetése általában hiányzik. Ezt azért is érzem gondnak, mert a nagyon szépen összeállított, logikusan felépített koherens gondolkodásmódot tükröző tézisekben és fejezetekben nagyon sok saját és eredeti eredmény van, s ilyenkor eleve elvárás a statisztikai módszerek lényegét vagy akár részleteit is illető információ.
- B. A vizsgálat csoportok, mérete, homogenitása és a statisztikai összevetés kérdése: A statisztika és összefüggés keresés/analízissel kapcsolatos

információ, ill. annak hiánya azért is különösen fontos. mert több olyan vizsgálati csoport van, ahol érthető vagy valamilyen egyéb okok miatt, pl. a betegségek ritkább volta vagy a vizsgálatok költségessége miatt az esetszám nem nagy vagy éppen kicsi. A vizsgáltak nemét, életkorát, epidemiológiai adatait gondosan megadja, s ebből kiderül, hogy ezek általában jól összehasonlíthatóak, de valahogy mégis a statisztikai módszer alapjai, a szignifikancia számítás parametrikus versus non parametrikus közelítésmódja, amely biztosan nagyon adekvátan lett alkalmazva akár szakértő közreműködés segítségével. De az olvasó számára és így a bíráló számára mégsem jelenik meg egy ilyen információ. Pedig ez biztos, hogy hozzátenni a leírt tézisek értékéhez és az abban foglaltak értelmezéséhez egyaránt.

C. Részletesebb észrevételek: Nagyon értékes és koherens rész az, ami az örökletes vas-anyagcserezavarokkal foglalkozik. Igen értékes az a rész, ami a vas kérdés egészét modern és világos módon úgy foglalja össze, hogy ez egyben felveti azon kontextusokat és új közelítésmódokat, melyben a jelölt a vas anyagcserezavar öröklött vagy szerzett hibáit myeloproliferatív kórképekbe, azok kezelési gyakorlatába, prognosztikus megítélésbe próbálja nagyon korszerűen és újszerűen beilleszteni. Ezen modern szemléleten alapuló munka sejteti vagy körvonalazza azon subentitásokat, melyben a proliferatív betegcsoportokban aetiologailag vagy prognosztikusan alcsoportok körvonalai bontakoznak vagy bontakozhatnak ki, s ezek mindegyikének az individuális megítélésben a betegágy mellett komoly jelentősége lehet. Ezen területben, ebben a vasraktározás genetikai/szerzetten fokozott volta egyfajta központi elem, a s ez a vizsgálati és gondolkodási kör dicséretes módon kiterjed a myelodysplasiás és a

myelomás betegcsoportokra is; akár ez genetikus vagy polytranszfundált beteg vagy éppen myelomás beteg vagy myelodysplasiás beteg különféle okból és csoportosításban is. Kicsit hiányolom az elmélyült vas paraméter vizsgálatok között a ferritin vizsgálatok eredményeit/tételes analízisét. Ismert e paraméter nem specifikus emelkedése (gyulladások, alkohol, étrend, vesegondok, stb.) mégis több betegség (pl. haemochromatosis, polytranszfundált állapot) megítélésének fontos mérőköve, pl. akár az innovatívabb per os Chelator kezelés méltányossági engedélyezés kérdésében is gyakorlati elvárás. Lehet, hogy a másik két paraméter legalább ennyire adekvát és talán a terápia követésében is van haszna, de ez nem ok a ferritin eredmények negálására. Azonban amit ennél is jobban hiányolok, az a képalkotó vizsgálatok szerepe a vastúterhelésben, egyszerűen a tény megállapításában is, s az, hogy a szív és a máj, a két kritikus szerv (de a pancreas is) külön is vizsgálható, a túlterhelés mértéke pedig nem mindig feltétlenül azonos, és a vaskötő gyógyszer típusa ekként finomítható. Ezen kívül azért is fontos a képalkotó vizsgálat, mert, ahogy a jelölt is ismerteti, vannak olyan vastúterheléses esetek, amelyeknél a metabolikus eredmények vizsgálata nem informatív és mégis jelentős a vas túlterhelés. A vastúlterhelés, s annak mértékének, ill. a terapia megválasztásának szempontjából a releváns nemzetközi irodalom nagy szerepet ad a máj a szív esetleg akár a pancreás és egyéb szervek vastúlterhelésének képalkotó módszerrel történő mérésének, ideértve a klasszikus natív CT/Hounsfield denzitás mérést is. Ma már sokkal jelentősebb az MR vizsgálat és követés, amely sokkal kisebb sugárterheléssel jár és az MR kép sötétedéséig eltelő felezési idő, T2 vagy a hasonló paraméter az R2-ként jellemzett szám nagy pontossággal meg tudja adni azt, hogy van-e valós szöveti vastúlterhelés, milyen eltérés-e van a szervek közötti megoszlásában, hiszen ez a különbség

a terápia megválasztását is befolyásolhatja, s egyben a hatékonyság követésére talán a legalkalmasabb módszer. Nem feltételezem, hogy a jelölt, aki a haemochromatosis-sal magas színvonalán és elismert módon foglalkozik, a képalkotó módszereket e tevékenysége során szisztematikusan nem alkalmazta volna, s ha így van az, akkor a tézisek vitája során ezen eredményekre a válaszában és az anyag ismertetésénél javasolom térjen ki. Ha nem így történt volna, akkor az indoklást és magyarázatot igényel. E sorba tartozik persze az echocardiographia, kamrai septum vastagság, restriktív cardiomyopathia kérdése is a vizsgálat betegcsoportban, legalább említés erejéig. Ugyanígy egy kicsivel többet szerettem volna olvasni a munkában és vastúlterhelésben rutinszerűen monitorozott paraméterről a troponinről (legalább 10 felett vagy alatt)

Több adatot lenne érdemes tudni a haemochromatosis genetikai eredmények részleteiről, pl. a heterozygota hordozó állapot. írja részletesen hogy melyik típus is a komoly heterozigóta hordozó állapot. A heterozygota állapot ismert módon elég gyakori (200-500/ lakos), ehhez képest a vizsgálataiba bevont személyekben az adatokból ez a gyakoriság nem jön le, erre jó lenne a válaszbán és/vagy a vitában kitérni.

Nagyon érdekes és értékes része a munkának, amely a myelodysplasia és a vas túlterhelés kölcsönhatásait elemzi, akár olyan vonatkozásban hogy a vastúlterhelés okozhat/fokozhat hajlamot, egyfajta módon előmozdíthatja a myelodysplasia kibontakozását. Fontos, sőt nagyon fontos ez olyan tekintetben is, hogy a vastúlterhelés ismert súlyosbító tényező, hiszen sok beteg halálához közvetlenül is tud vezetni polytranszfundált esetekben. Ezért is fontos pl. a luspaterecept elérhetővé válása, s minden olyan vizsgálat, ami e

kérdés elmélyült elemzésével foglalkozik különösen értékes és fontos. Itt nagyon érdekes, ha a közölt volna olyan adatsort, hogy pl. thalassemiában mi volt e tapasztalata MDS relációban. Az összefüggés alfa thalassemiában egyértelmű, de a nálunk előforduló béta thalassemiában is a szakirodalom felveti az összefüggés lehetőségét. Kíváncsi vagyok mi erről a véleménye és főképp a tapasztalata. Tudom ezek nem túl nagyszámú esetek, nem könnyű ezeket a költséges vizsgálatokat összehozni a vizsgált személyek között. Mégis volt e összefüggés az ineffektív erythropoiesis (pl. reticulocytaszám) és a vastúterhelés, ill. MDS/MPN között (magam láttam 3 PV-B-thlassemia társulást) Ha így van akkor a Béta thalassemia minor vagy intermedia esetekben is van fontossága a vasbevitel korlátozásának és a szöveti vasraktárat akár képalkotó módszerek történő monitorozás mérésének. Így történik ezen ez a saját gyakorlatában a vastúterheléses protokolljai szerint?

Gondolom a myeloma/myelodysplasia társulás, egyik vagy másik provokáló szerepe nagyon fontos és izgalmas kérdés. Van olyan irodalmi adat, ami szerint nincs összefüggés, a másik véglet szerint valamilyen MDS kép a CRAB fázisú myelomák néhány százalékában gondos elemzéssel detektálható. Itt nagyon szerencsés a hemoglobinopathia, ineffektív erythropoiesis kérdése, ill. az MDS-re amúgy nem jellemző reticulocytosis észlelése és annak potenciális prognosztikus szerepe, melyet felvet a munka. Itt kerül a kérdésbe a myeloma esetén is vastúterhelés, az összefüggés a lehetősége nagyon izgalmas kérdés, a bizonyításhoz még sok adat elemzése lesz szükséges, de egyetértek azzal, hogy ezt nagyon fontos lenne végigvinni.

Nagyon izgalmas a Jak2 V617F mutatio pozitivitás és az MDS 5q-szindróma társulása. A nagy thrombocyta szám alapján tulajdonképpen

logikus feltételezni, hogy ilyen összefüggés létezhet és ezt be is tudták mutatni. Persze a Polycythaemia Veraban a megakaryocita morfológiája más, de hát a biológia lehet annyira variábilis, hogy ez a morfológiai kérdőjel átírható vagy megváltozik. Ez egy nagyon érdekes vagy akár fontos társulás Polycythaemia típusú eltérések és az MDS társulás persze nagyon összetett kérdés. A polycythaemianak a nem phlebotomias típusú kezelése is nagyon fontos lehet e tekintetben, hiszen akár ha a DNS repair lassító vagy károsító hydroxyurea, vagy akár a jak2 gátlás (l. lymphomagenesis myelofibrosisban) izgalmas összefüggéseket vethetnek fel MDS tekintetében is. De még az is lehet, hogy az interferon alapú kezelések nagyban megváltoztathatják azt a genetikai hátteret, amely esetleg egymásba átmenő szindrómákat magyarázhat. Ismert például az, amit a bécsi de akár a párizsi MPN munkacsoport is bemutatott, hogy jak2 inhibitort használva mielofibrózisban agresszív B sejtes lymphoma kialakulása valamivel gyakoribb lehet, de még talán a myeloma kialakulásának az arányát is növelheti. Érdekes lenne hasonló vizsgálatot akár a jelölt bevonásával vagy koordinálásával hazánkban is megszervezni, akár a HUMYPRON munkacsoport kereteiben is.

A bírálóban részletesen a metabolikus citokin utakat vizsgáló részekkel nem foglalkoznék. Az nagyon jó törekvés, hogy a jelölt időben megérezte, hogy pl. MDS-ben az IPPS alapú sejtvonalak száma/blasztarány/cytogenetika típusú prognosztikai altípus keresést a metabolikus utak döntően NGS alapú vizsgálata bizonyos fókig felülírja, módosíthatja, s megnyithat idővel utakat a személyre szabott therapia felé. A jelöltet dicséri az is, hogy az e területen végzett vizsgálatok eredményeit akkor is ismerteti, ha a munkahypotesist az eredmények nem bizonyították. Ez az őszinteség a negatív eredményekkel

kapcsolatosan, melyek ugyanolyan fontosak, mint a pozitívak, az orvostudományi publikációkban jó lenne, ha ilyen általános gyakorlat lenne.

Összefoglalva

1. A jelölt doktori értekezése szisztematikus, eredeti gondolkodásmódról, jószemű klinikusról, kitűnő munkahypothesis képző tulajdonságokról, kísérletes affinitásról és szervezőképességről tesz tanubizonyságot
2. Az eredmények leírása, akár igazol, vagy nem igazol előzetes koncepciót korrekt, még akkor is, ha statisztikai módszerekről több információ is jó lett volna még. Az eredmények interpretációja korrekt és kellően visszafogott.
3. Eredeti gondolatok és megfigyelések legértékesebb részei a vastülterheléses állapotok elemzéséhez, ill. a vastülterhelés gondolatához is kapcsolódó új összefüggések felismerése akár MDS, akár myeloma vonatkozásában. Hasonlóan érdekes a Jak2 myeloma kapcsolat gondolatsor és megfigyelés.
4. Külön értéknek tekintem, hogy a munkák döntő részét munkacsoportokban, hazai vagy nemzetközi kooperációkban, alapvetően a jelölt által kezdeményezett együttműködésekben tudta végezni.
5. Ugyancsak kiemelem annak fontosságát, hogy számos vizsgált területen a klinikai felmérések mellett a graduális, posztgraduális képzést segítő publikációs, könyvfejezet tevékenységet végzett, ill. betegköröket tudott aktivizálni.

A tézis eredményei eredeti és értékes munkát reprezentálnak, melyet nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Udvardy Miklós dr, professzor emeritus, hematologus