

OPPONENSI VÉLEMÉNY

SÁPI ZOLTÁN: A CSONT ÉS LÁGYRÉSZ DAGANATOK GENETIKAI ÉS MOLEKULÁRIS SZERVEZŐDÉSÉNEK FELTÉRKÉPEZÉSE ÉS ALKALMAZÁSA A PATOLÓGIAI DIAGNOSZTIKÁBAN C. DOKTORI MUNKÁJÁRÓL, AMELLYEL AZ MTA DOKTORA CÍM MEGSZERZÉSÉRE PÁLYÁZIK

A 144 oldalas értekezés egy neves pathológus munkája. Az értekezés „aranyfedezete” az összesen 98 impakt faktort érő 126 publikáció, amelyekre eddig 423 független hivatkozás regisztrálható. Figyelemre méltó tény, hogy a szerző 1998 óta folyamatosan, minden évben több cikket publikál. Véleményem szerint ez is demonstrálja a kutató munka iránti elkötelezettségét és annak eredményességét.

A jelölt és az értekezés feltétlenül kiemelendő érdeme a multidiszciplináris megközelítés: korszerű immunhisztokémiai, citogenetikai, molekuláris biológiai, képanalitikai és biokémiai módszereket alkalmaz a minél finomabb és pontosabb patológiai diagnosztikai módszerek kifejlesztése érdekében. Tudjuk, hogy a molekuláris patológia jelentősége, elterjedtsége világszerte egyre nő, egyre több kiváló patológiai laboratórium használja ezeket az igen alapos felkészültséget, költség- és időigényes módszereket elsősorban a daganatok diagnosztikájában. A molekuláris módszerek ma még nem mindenki által belátott előnye, hogy hisztopathológiai diagnosztikai jelentőségük mellett prognosztikai és prediktív értékük is van. Az az intézet vagy intézmény, ahol egy Sági Zoltánhoz hasonló kvalitású szakember dolgozik hamarosan készen állhat az u.n. személyre szabott medicina bevezetésére.

Kérdéseim:

- (1) Nem találtam annak leírását, hogy a szerző milyen pozitív és milyen negatív kontroll módszereket alkalmazott az immunhisztokémiai reakciók értékelése során. Különösen a negatív kontrollok mindenkor (azaz minden egyes reakció elvégzésekor szükséges) alkalmazása lényeges, hiszen enélkül a fals pozitív reakció veszélyeztetheti a korrekt értékelést.

-
- (2) Nem világos a "standard avidin-streptavidin-peroxidase" módszer jelentése: az avidint és streptavidint ugyanabban a rendszerben (egyszerre) használták, vagy külön-külön? (6.o.)
- (3) A szerző többféle tumoron (óriás sejtes csonttumor, synovialis sarcoma, perifériás idegtumorok, gastrointestinalis stromalis tumor – GIST) végezte a vizsgálatait. Milyen megfontolás vezette a szerzőt akkor, amikor ezeket a tumorokat választotta részletes elemzésre?
- (4) Az elvégzett statisztikai módszerek között szerepel a Student t-teszt. Teljesült-e minden esetben a t-próba elvégzésének minden előfeltétele?
- (5) Az utóbbi időben bevezetésre került a DOG1 immunhisztokémiai reakció alkalmazása, amelyet specifikusnak tartanak a GIST-re. Változtatott-e ezen antitest használata a GIST differenciáldiagnosztikai algoritmusának menetén, beleértve a molekuláris analízist is?
- (6) A gyulladásos fibroid polipban is kimutatható PDGFRA mutáció. Miért nem tartható ezen elváltozás akkor egy c-kit negatív GIST-nek?

Formai észrevételek:

- (1) Az értekezés több részének könnyebb megértését szolgálta volna egy rövidítés-jegyzék.
- (2) Az egyébként kiváló minőségű és instruktív mikroszkópos felvételeken jó lett volna a nagyítás mértékének megítélésére alkalmas skálát („scale bar” – t) elhelyezni.
- (3) Több ábra szövege, felírása angol nyelvű. Tudom, hogy ez meglehetősen elterjedt szokás. Szerintem helyesebb magyar nyelven írt tudományos munkában magyar nyelvű ábrák publikálása.

Az alábbiakat tekintem az értekezés legfontosabb új eredményeinek:

- (1) Elsőként vezették be Magyarországon a gastrointestinalis stromális tumorok (GIST) mutációjának rutinszerű analízisét.

-
- (2) Nemzetközi szinten is az elsők között dolgozták ki az óriássejtes csont tumorok biológiai viselkedésének előrejelzésére komplex metodikát.
- (3) Elsőként mutattak rá a perifériás idegtumorok genetikai instabilitásának mechanizmusára.
- (4) Elsőként mutatták ki, hogy az aktív mTOR jeltovábbító rendszer karakterisztikus a PDGFA mutált és vad típusú GIST-ekre, és kevésbé jellemző a KIT mutált GISTekre, módosítva ezzel a GIST-ek terápiás protokollját.
- (5) Feltárták a synoviális sarcomák több új genetikai háttértényezőjét.

Mindezek alapján kijelentem, hogy az áttanulmányozott igen színvonalas, a modern multidiszciplináris molekuláris pathológiai diagnosztika fejlesztésében jelentős előrelépéseket tartalmazó doktori értekezést jónak tartom, az mindenben megfelel az előírt követelményeknek, azt elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Debrecen, 2012. március 14

Dr. Módos László

az MTA doktora

Professor Emeritus

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

•