

Bírálóí vélemény Dr. Igaz Péter: „Endokrin daganatok és immun-neuroendokrin kölcsönhatások molekuláris, bioinformatikai és klinikai vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

A dolgozat erényei:

Az összesen 215 oldal terjedelmű dolgozat formai szempontból tetszetős kiállítású, 42, többségében színes ábrát és 12 táblázatot tartalmaz. Az ábrák jól felépítettek, a dolgozat megértését – egy-egy kivételtől eltekintve - nagymértékben segítik. Helyesírási hiba elvétve található csak a dolgozatban.

Az értekezés jól szerkesztett: egy rövid lényegre törő bevezetést követően részletes irodalmi áttekintés, célkitűzések, majd a betegek, anyagok és módszerek tárgyalása következik. Az eredmények és megbeszélés fejezet 83 oldal hosszúságú, amit az eredmények és a klinikai-gyakorlati hasznosítás lehetőségeinek rövid összefoglalása követ.

Az értekezés sokéves munka eredménye, a dolgozatot megalapozó cikkek listája egy 13 éves periódust ölel fel (1998-2011). Külön erényének tartható, hogy elméleti és klinikai vonatkozású közlemények egyaránt megtalálhatók, bár a dolgozat alapjául szolgáló cikkek döntő többsége elméleti vonatkozású.

A jelölt munkájának döntő részét a mellékvese daganatainak molekuláris és bioinformatikai vizsgálata teszi ki. E témában döntően, mint PhD témavezető vett részt, az ehhez kapcsolódó közlemények többségében utolsó szerző. E közlemények között magas impakt faktorú közlemények is találhatók, amelyek közül kiemelhetők az Oncogene (IF: 7, 414), Curr Med Chem (IF: 4,382), Endocrine-Related Cancer (IF: 4,282), Endocrinology (IF: 5,236) és Modern Pathology (IF: 4,176) folyóiratokban megjelent munkák. Az értekezésben bemutatott eredmények nemzetközi viszonylatban is kiemelkedők. Ezek mellett számos más jelentős, többségében elsőszerzős közlemény anyaga is beépítésre került az értekezésbe, amelyek az immun-neuroendokrin kölcsönhatások, in silico azonosított szekvenciavariánsok és a multiplex endokrin neoplasia szindróma genetikájával foglalkoztak.

Az értekezést megalapozó közlemények összesített impakt faktora 40,4, amelyek közül egyetlen közleményben második szerző, az összes többiben első vagy utolsó szerző.

Az értekezés tartalmi részére rátérve külön kiemelendő, hogy nagyon sokrétű módszertant alkalmazott, amelyek között bonyolult bioinformatikai megközelítések és

klasszikus molekuláris módszerek egyaránt megtalálhatók. Ugyanakkor a dolgozat nagy erénye, hogy megfelelő helyre teszi a molekuláris genetika módszereit és mindig kiemeli az azokat igazoló kísérletes eredmények fontosságát.

A dolgozat legfőbb eredményeinek az alábbiak tarthatók:

1. mind mellékvesekéreg-, mind mellékvesevelő eredetű daganatok mikroRNS kifejeződési mintázatát vizsgálta és ezek révén biomarkereket azonosított, amelyek a jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg daganatok, ill. a különböző phaeochromocytomák (öröklődő, ill. recidiváló) elkülönítésére lehetnek alkalmasak;
2. új szövetspecifikus bioinformatikai predikciós módszert dolgozott ki a mikroRNS-ek cél mRNS-einek azonosítására;
3. új patogenetikai útvonalakat azonosított egyrészt a mellékvesekéreg-daganatok bioinformatikai metaanalízisével, ill. a mikroRNS-ek cél mRNS-einek azonosítását lehetővé tévő predikciós algoritmusok segítségével;
4. az immun-neuroendokrin kölcsönhatások vizsgálata keretében a hisztamin mellékvesekéreg-daganatokban betöltött szerepéről, valamint a hypothalamikus GnRH neuronok citokinekkal való kapcsolatáról tett új megfigyeléseket;
5. in silico genomikai vizsgálatok új polimorfizmusokat azonosított a hisztaminnal, szteroidhormon metabolizmussal, glükokortikoid receptorral és multiplex endokrin neoplasia szindrómákkal kapcsolatban;
6. a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusában új klinikai fenotípusokat azonosított.

Az azonosított biomarkerek és a bioinformatikai módszerekkel felismert patogenetikai útvonalak a jövőben klinikai jelentőségű vizsgálatok alapjául szolgálhatnak. Mint a jelölt értekezésében kifejti, a mellékvese-daganatok jó- vagy rosszindulatúságának megállapítása nehéz, ill. gyógyszeres kezelési lehetőségekben sincs nagy választék. Eredményei e kérdések megválaszolásában jelentős előrelépésekre vezethetnek, mind új biomarkerek, mind új gyógyszeres támadáspontok azonosítása révén.

Néhány megjegyzés:

1. Bár a 215 oldalas értekezés kétségtelenül kiterjedt és impresszionáló munka, célszerűbb lett volna tömörebb dolgozatot alkotni, talán egyes részek kihagyásával is.
2. A dolgozat értékét egyáltalán nem csökkenti, csak a bíráló dolgát nehezítette, hogy a módszertanban kevésbé jártas olvasónak vissza-vissza kellett lapozni a módszertani részhez.
3. Hiányoltam, hogy a három interneten elérhető mikroRNS target predikciós algoritmus különbségeit nem tárgyalta (miRBase, Pictar, TargetScan).
4. A hypothalamikus GnRH neuronokkal foglalkozó vizsgálat kvalitatív PCR reakcióihoz használt primerek szekvenciának közlése kissé túlzónak tartható, ez nem jelent érdemi információt a dolgozat megértéséhez.
5. A bioinformatikai megközelítés kétségtelenül nagyon korszerű metodika, de a bonyolult statisztikai módszerek és a számos korrekciós tényező alapján felmerülhet a kérdés, hogy az azonosított új patogenetikai útvonalak ténylegesen relevánsak-e biológiai szempontból. Történtek-e valamiféle validálási kísérletek az új útvonalak alátámasztására?
6. Mint a jelölt a „Hálózat- és útvonalelemzés” részben kifejti, a génexpressziós eredmények vizsgálata nem egyenlő a patogenezis vizsgálatával, hanem egy génexpressziós pillanatképről van szó. Nem lehet ez alapján tudni, hogy tényleg az okok és nem a következmények vizsgálatáról van szó. Célszerű lett volna ezt a gondolatot az értekezésben jobban kiemelni és a kísérleti validálás jelentőségére felhívni a figyelmet.
7. Végül mint említettem, az igen jó ábraanyagban voltak nehezebben érthetők, mint pl. a 22. és 23 ábra, ahol nehéz eldönteni, hogy a gének megváltozott expressziója a jó- vagy rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatokhoz tartozik-e?

Kérdések:

1. Mi a magyarázata annak, hogy a mellékvesekéreg-daganatok mikroRNS kifejeződési mintázatát real-time PCR-en alapuló Taqman módszerrel, míg a phaeochromocytomákban microarray módszerrel vizsgálta? Nem lett volna célszerűbb mindkét daganatcsoportot ugyanazzal a metodikával vizsgálni?

2. A phaeochromocytomák mikroRNS expressziós vizsgálata során a neurofibromatosis 1-ben szenvedő betegek mintáit csak a real-time PCR validálás során vizsgálták. Miért nem történtek e mintákra is microarray vizsgálatok?
3. Egyre több adat szól arról, hogy a szöveti mikroRNS-ek mellett a mikroRNS-ek a keringésben is kimutathatók. Vannak-e adatok a mellékvese-daganatban szenvedő betegek keringő mikroRNS-eiről?
4. Milyen lehetőséget lát a szignifikánsan eltérő mikroRNS-ek terápiás befolyásolására a mellékvese-daganatok kezelésében?
5. A hisztamin és a hisztaminnal kapcsolatos gének és fehérjék mellékvesekéreg-daganatokban észlelt eltérő kifejeződésével kapcsolatban kérdezem, hogy van-e adat a mellékvesekéreg-daganatok eltérő megjelenési gyakoriságáról pl. krónikus asztmában szenvedő betegekben?
6. A RET-gén TGC611TAC mutációt hordozó betegben kétoldali phaeochromocytomára és primer hyperparathyreosisra derült fény. A medulláris pajzsmirigyák hiánya MEN2 szindrómában a beteg 46 éves korában bizonyára tényleg ritkaságszámba megy. A család további tagjaiban is hasonló lefolyású betegséget figyeltek meg?

Dr Korányi László
az MTA doktora