

Opponensi vélemény

Dr Oláh Judit Magdolna

Kockázati tényezők értékelése és új kezelési eljárás alkalmazása bőrdaganatokban

c. MTA doktori értekezéséről

Dr Oláh Judit vezető hazai személyisége a dermatoonkológiának: a Magyar Dermatológiai Társulat Onkológiai Szekciójának elnöke, a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság főtitkára, a hazai melanoma szűrőkampanyók szervezője. Nemzetközi szinten a European Association of Dermato Oncology munkájában képviseli a Magyarországot.

A benyújtott doktori értekezésben a jelölt a hámeredetű bőrdaganatok, valamint kiemelt kutatási területként a pigmentált anyajegyek és a melanoma malignum hajlamosító tényezőinek vizsgálata során nyert megfigyeléseit összegzi.

A disszertáció 122 oldalon, jó nyelvezettel, élvezetesen mutatja be a jelölt tudományos munkája mellett egyéni motivációját, mely klinikai pályáját és kutatásait végigkíséri. Új megfigyeléseinek jelentőségét a dolgozathoz csatolt irodalomjegyzék több mint 200 hivatkozással támogatja.

A disszertációban sajátként felhasznált közlemények IF 38,304, független idézettsége 127.

A bevezetésben áttekinti a festékes anyajegyek és a melanoma malignum sajátosságait, a tumorra hajlamosító genetikai és epigenetikai tényezőket, melyeket a témában vezetett saját új vizsgálatai és megállapításai követnek.

A Szegedi Tudományegyetem Bőrklinikáján az általa vezetett munkacsoport rendkívül aktív a bőrgyógyászati daganatok szűrővizsgálatinak megszervezésében, melynek országos irányítását is a jelölt végzi. Az ennek során gyűjtött kérdőíves epidemiológiai felmérések új adatokat hoztak pl. a pigmentált anyajegyek számának megoszlásáról, többek között a fiatal lakosság körében. Rendkívül érdekes és tanulságos része a dolgozatnak az uveális anyajegyek vizsgálata is.

Kérdés: Van-e egységes irodalmi consensus a naevusok számát tekintve, a dolgozatban alkalmazott osztályozás vonatkozásában

Kérdés: Nehezen hozzáférhető az English (1990) irodalom a szemszín és a hajsزín kategóriák tekintetében. Van-e azóta ezt megerősítő vagy felülíró irodalom?

Munkacsoportja évtizedek óta foglalkozik az újszülöttkori icterus terápiájában alkalmazott kék-fény kezelés kockázatának felmérésével. Megállapítják, hogy a mind a pigmentált anyajegyek kialakulásában, mint azok későbbi potenciális malignus átalakulásában az újszülöttkori fénykezelésnek szerepe van. Az ikervizsgálatok eredményei minden genetikai vizsgálatnál meggyőzőbben igazolják az epigenetikai faktorok jelentőségét a pigmentált naevusok kialakulásában.

A klinikai tanulmányokkal párhuzamosan végzett genetikai analízis, az MCR1 polymorfizmusainak igényes vizsgálata mellett a CDKN2 ivarsejtvonalbeli mutációit is keresi a multiplex naevusok, a congenitalis atípusos naevus szindróma (CAMN) ill. MM kialakulásában és germline mutációkat azonosít az *R24P*, *CDKN2A* génekben.

A bőrdaganatok kialakulásában releváns életmódbeli tényezőkre mutat rá, és vizsgálja az egyre erősödő hazai prevenciók aktivitás eredményességét is.

Egyéb megjegyzések:

- Az irodalmi hivatkozások között a lényeges eredeti helyett több helyen csak összefoglaló közlemények lettek feltüntetve.

-A táblázatokban a %-os értékek és abszolút esetszámok együttes megadása javasolható

-MC1R csoportképzés a szakirodalomban általában hordoz/nem hordoz formátumban jelölt, illetve a hordozók között RHC/nem-RHC, vagy a hordozott variánsok száma, illetve 1 vagy 1-nél több szokott lenni ---szemben a dolgozatban alkalmazott csoportosítással

-Tattoo és anyajegyek-melanoma vonatkozásban hasznos lenne egy megelőző jellegű konzekvencia, a bőrgyógyászati szakmai tevékenység említésével (pl. anyajegyek környékén, illetve sok anyajeggyel bíró, vagy családi MM-s anamnézisű egyéneknél nem javasolt a tetoválás).

Az értekezés legfontosabb új megállapításai:

1, A dolgozat megállapításai felhívják a figyelmet a lakosság, és ezen belül a hazai tinédzser populáció túlzott UV expozíciójára. A fiatalok veszélyeztetettségére utal, hogy felmérése szerint a közönséges pigmentált anyajegyek nagy száma mellett minden negyedik vizsgált gyermek atípusos naevus pigmentosus is hordozott. Mindez megnöveli a melanoma kialakulásának kockázatát.

Kérdés: Hazai adatok hogyan viszonyulnak a nemzetközi adatokhoz a gyermekkori anyajegyek számában?

2, Új adatokat hozott a bőrtünetek mellett az ocularis anyajegyek vizsgálata és nagy száma. Felhívja a figyelmet a veszélyeztetett populációkban a bőrgyógyászat mellett a szemészeti szűrővizsgálatok szükségességére., és a veszélyeztetett populációban a bőrgyógyászati és a szemészeti szűrővizsgálat szükségességére.

Kérdés: Van-e arra vonatkozó nemzetközi adat, hogy mennyi az átlagos kaukázusi populációban az ocularis anyajegyek száma és ez hogyan függ a szem színétől?

3, Munkacsoportjával együtt tett új megfigyelése, hogy az újszülöttkori kékfény kezelés egy igen sérülékeny életkorban elszenvedett UV ártalom, melynek késői hatása a melanocyter naevusok számának jelentős növekedésében, és atípusos formák kialakulásában mérhető. Helyette javasolja a szélspektrumú kékfényt sugárzó diódalámpák alkalmazását. Ikervizsgálataikkal igazolták, hogy az újszülöttkori kék fény hatására megnő a közönséges és az atípusos melanocyter anyajegyek száma is. Ezzel azt is bemutatták, hogy a kékfény kezelés genetikai háttértől függetlenül is naevusok és atípusos naevusok kialakulásához vezet. Egyedülálló kazuisztika bemutatásával klinikailag bizonyítja, hogy örökletes fényérzékenység esetében az igen hamar számos anyajegy alakul ki a fényexponált bőrfelszínen.

Kérdés: Milyen szomatikus mutációkat várna a kékfény indukálta naevusokban ennél a betegnél?

4, Multiplex primer MM szenvedő, klinikailag atípusos naevus szindrómás betegeket vizsgálva germline mutációkat azonosít az *R24P*, *CDKN2A* génekben. A dolgozatban bemutatott családvizsgálat, a klinikai és genetikai eredmények a melanoma multifaktoriális eredetét támogatják.

5, Feldolgozta az elmúlt 30 évben melanomával diagnosztizált szegedi lakosok adatait, és megerősíti, hogy a tumorképződés folyamatának legfontosabb exogén szereplője az intermittáló napfényexpozíció, különösen, hogy a régió lakossága nem követi a fényvédelem elemi szabályait.

6, Bevezette hazánkban bőrtumorok kezelésében az elektrokemoterápiát és jó eredményekről számoltak be a módszerről Gorlin-Goltz szindrómás betegeknél, valamint irrezekábilis basalis laphámrák eseteiben. Hatékony kezelésként értékelve az elektrokemoterápiát in transit cután MM metasztázisokban, az új módszer szélesebb körű hazai elterjesztését javasolja az országban.

A dolgozat értékes munka, az MTA formai és tartalmi követeléseinek megfelel, ezért a tudományos munka nyilvános vitára bocsátását támogatom és eredményes védését követően a jelölt részére az MTA doktora cím megadását javaslom.

Budapest, 2016, március 4.

Dr Kárpáti Sarolta, DrSc