

Dr. Méhes Gábor MTA doktori értekezésének értékelése

Általános értékelés

Dr. Méhes Gábor doktori értekezése „*Új módszerek a daganatok genetikai jellegzetességeinek és heterogenitásának vizsgálatára*” címmel került benyújtásra. Az értekezés 16 „peer reviewed” saját közleményre épül, melyből 4 első szerzős és 7 utolsó szerzős. Az értékeléshez felhasznált közlemények impakt faktora 43,42, független idézettsége 265. A felhasznált saját közleményeket figyelembe véve, az értekezés 14 év kutatási tevékenységét foglalja össze.

Az értekezés értékelése

A témaválasztás különösen aktuális, hiszen a modern célzott terápiás módszerek sikerességének egyik kulcskérdése a daganatok genetikai hátterének és heterogenitásának a feltárása.

Mivel az értékeléshez felhasznált közlemények kivétel nélkül „peer reviewed” nemzetközi folyóiratban jelentek meg, ezért a szakmai tartalommal kapcsolatban jelentős kifogás nem emelhető. A dolgozat logikusan tagolt, formailag áttekinthető, 30 jó minőségű, részben színes ábrát és 9 táblázatot tartalmaz. Kifogásként említhető, hogy az ábrák és táblázatok egy része angol nyelvű, nyilván az eredeti közleményből átemelve, illetve, hogy nem minden rövidítés szerepel a *Rövidítések jegyzékében*. A dolgozat 101 oldalas, az irodalomjegyzéket és a járulékos oldalakat figyelembe véve 138 oldal hosszúságú. Az irodalom jegyzék 234 hivatkozást tartalmaz.

Az arányos és jól érthető **Bevezetésben** tárgyalja a jelölt a rosszindulatú daganatok genetikai vonatkozásait, a karcinogenezisben szerepet játszó tényezőket, a klonalitás és heterogenitás kérdéseit, a genomikus instabilitás és az aneuploidia jelenségét. Bemutatja a mitotikus kinázok szerepét a sejtosztódási defektusokban, továbbá a morfológiai módszerek alapjait a genetikai eltérések vizsgálata kapcsán.

A **Célkitűzésben** a doktori értekezés négy nagyobb, részben egymást feltételező pillérét jelöli ki. A vizsgálati pilléreket döntő részben a módszertan kapcsolja össze. Ezek a célok:

1. Módszertani fejlesztésekkel genomikai szintű morfológiai alapú vizsgálati módszerek kifejlesztése
2. A humán papilloma vírus által indukált aneuploidia szerepének vizsgálata a cervix uteri prekancerózus állapotaiban.
3. A perifériás vérbe és a csontvelőbe jutott disszeminált daganatsejtek genetikai és funkcionális vizsgálata, a primer és disszeminált daganatsejtek összehasonlításával, különös tekintettel a daganatok heterogenitására.
4. Az Aurora B mitotikus kináz relatív expressziójának és deregulációjának elemzése, különös tekintettel a vizsgált daganatok ploiditására és agresszivitására.

Az **Eredményekben** fejezet a *Célkitűzésben* felvázolt tematikát követi. Külön *Anyag és Módszer* fejezet nincs, de az *Eredmények* első szakasza releváns vizsgálatok módszertani fejlesztését írja le, továbbá az adott alfejezetek is részletezik a módszereket; lényegében az **Anyag és Módszer** fejezetet ezek képviselik.

Az **Megbeszélés** fejezetben a tematikát követve tárgyalja a megfigyelések elméleti hátterét, jelentőségét és gyakorlati alkalmazhatóságát.

Nemzetközi vonatkozásban is kiemelkedő eredeti megfigyelések és megállapítások:

1. Módszertani fejlesztésekkel genomikai szintű morfológiai alapú vizsgálati módszerek kifejlesztése:
 - A jelölt részt vett egy a lézer szkennning citometria alkalmazásával kifejlesztett módszer kidolgozásában, amely a DNS ploidia és bizonyos fehérjék expressziójának egyidejű mérésére alkalmas.
 - A jelölt részt vett egy az automatizált képanalízis alkalmazó módszer kifejlesztésében, amely ritka sejtek egyidejű immunfluoreszcenciás és FISH vizsgálatát teszi lehetővé.
 - A jelölt részt vett egy a szövettani preparátumot megkímélő képelemzésen alapuló módszer kidolgozásában, amely vizsgálatát teszi lehetővé.
 - A jelölt digitális képfeldolgozáson alapuló algoritmust fejlesztett ki, mely automatizált módon képes nagy specificitással azonosítani az immunpozitív szöveti struktúrákat.

2. A humán papilloma vírus által indukált aneuploidia vizsgálata során az elsők között bizonyította, hogy a 3-as és 17-es kromoszóma összehasonlító centromerikus FISH vizsgálata alkalmas lehet a kromoszómális instabilitás tanulmányozására.
3. Disszeminált daganatsejtek genetikai és funkcionális vizsgálata során megállapította, hogy neuroblastoma esetén, a keringő daganatsejtek a primer tumorok fő tömegével azonos genetikai eltéréseket mutatnak és valódi disszeminációra utalnak, míg az emlő-carcinoma esetén inkább apoptoticus daganatsejtekről van szó.
4. Az Aurora B mitotikus kináz relatív expressziójának elemzése során megállapította, hogy nem mutatható ki összefüggés Aurora B kináz génlókusz eltérése és a fehérje expressziója között, továbbá az expresszió mértéke kromoszómaszám eltéréssel és heterogenitással sem volt összekapcsolható.

Az értekezés formai kivitele igényes. A dolgozat kevés elütést tartalmaz. Az idegenszavak magyaros írását követi a teljes értekezésben. Itt legfeljebb egy-egy következtetlenség található 'dysplasia' vs diszplázia, 'epithelialis' vs epiteliális, 'microinvasiv carcinoma' vs mikroinvazív karcinóma, 'prekancerózus' vs 'prémalignus', stb. Előfordul egy-egy kevésbé szerencsés vegyes írásmód is (pl.: 'microinvazív') és néhány valódi elütés is: 'arhív' vs archív, 36. o., 'ígx' vs így, 38. o., 'közvtlen' vs közvetlen 51.o.,

Hiányosságként lehet még megjelölni, hogy a dolgozathoz hiányzik az eredeti megfigyelések kiemelése, saját összefoglalása, de ezt a nyilvános védés során pótolni lehet.

Összességében, véleményem szerint, az értekezés teljesíti az MTA Doktori fokozatszerzéshez szükséges tartalmi és formai követelményeket és javaslok a nyilvános vitára bocsájtását.

Kérdések

- 1. Alkalmas lehet-e a LSC citometria, a c-erb-B2 immunhisztokémiát és a propidium jodid alkalmazását kombinálva, a HER2-amplifikált és 17-es kromoszóma poliploidit mutató esetek elkülönítésére?*
- 2. Milyen módszert alkalmaztak a BRAF V600E mutáció kimutatására Langerhans-sejtes histiocytosisban, ha az 5-10%-os lesionális sejttartalom esetén nem detektálta a mutáció jelenlétét?*
- 3. A véleménye szerint a csak HPV kimutatásra épülő méhnyakrák szűrésnek van-e létjogosultsága? Ha igen, melyik módszerrel (HPV genom kimutatás, p16, stb.)?*

Szeged, 2016. április 9.



Dr. Krenács László opponens
az MTA doktora