

## Válasz Prof.Dr.Tordai Attila, az MTA doktora, opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Professzor Úr opponensi véleményét, a disszertáció alapos tanulmányozását, melyet a sokrétű kérdések, megjegyzések és a kritikai észrevételek is tükröznek. Ezekre adott válaszaim, a véleményben követett sorrend szerint, a következők:

### Általános észrevételek

1. Az MTA teljes terjedelmű értekezés típusú doktori pályázat formátuma, összetétele és terjedelme nem meghatározott, ezért kerültek a tudományometriai adatok és a pályázat alapját képező saját közlemények listája a téziszüzetbe.
2. A 6 év különbséggel megjelent két saját közleménynek (10. és 17.) azért nagyon hasonló a címe mert ugyanazon betegség ugyanazon diagnosztikai problematikájával foglalkozik. De - a technológiai fejlődést is tükrözve - az egyik az iFISH és kompetitív, kvantitatív RT-PCR, a másik a konvencionális cytogenetika, iFISH és valós idejű RT-PCR diagnosztikus / monitorizálási kapacitását mutatja be.

### Tartalmi/szerkesztési észrevételek:

**a.** A válasz vonatkozik a 'Formai észrevételek I – V. pontjaira is.

A dolgozat 5 fejezetre tagolódik és kizárólag saját közleményeket tartalmaz, saját publikált eredményeken alapszik.

1. Fejezet. Témakör: A tematikus vizsgálatok területét, hátterét, problematikáját, módszertani megközelítését összefoglalni – körvonalazni hivatott, saját – a tematikus vizsgálatokhoz nem tartozó – publikált ábraanyaggal demonstrált fejezet. Csak ez az egy témakör van. Ennek példáit, az azokhoz kapcsolódó tematikus vizsgálatokat a 3. fejezet tartalmazza, ezért közel azonos a két fejezet címe, mely ugyancsak ezért, megegyezik az értekezés címével.

2. Fejezet. A tematikus vizsgálati területek (3. fejezet) módszertanát és a vizsgált betegeket összefoglaló fejezet. A sok módszertani átfedés miatt szükséges volt egy külön módszertani fejezet létrehozása, mely száraz technikai adathalmazával általában mindig elkülönül a 'Bevezetés - Eredmények - Diskusszió' klasszikus triásztól.

3. Fejezet. A saját, egymástól elkülönülő tematikus vizsgálatokat tartalmazza öt pontban (3.1., 3.2., 3.3./3.3.1.-3. alfejezetek/, 3.4., 3.5.), mindegyikben 'Bevezetés(a) - Eredmények(b) - Diskusszió(c)' tagolással (kivéve értelemszerűen a 3.5. fejezetet, mely saját vizsgálatokra alapozott áttekintő / review jellegű munka). Az eltérő témák miatt közös bevezetés nem volt kivitelezhető. Ugyanilyen okok miatt közös eredmény megbeszélés nem volt lehetséges. Az eredményeket minden alfejezetben külön tárgyaltam, esetenként pontokba foglaltam a következtetéseket, de az utóbbiak levonása nem előzte meg az előbbit.

4. Fejezet. Az észleletek absztrakcióját, a 'Főbb következtetések'-et tartalmazza, melyeket 'Új eredmények'-nek tartottam. Eredmény megbeszélést, hivatkozásokat e fejezet nem tartalmaz (5.4. fejezet nincs).

5. Fejezet az 'Irodalomjegyzék'. A hivatkozások számozása al-/alfejezetenként újraindul, a hivatkozások az 5.1., 5.2.1. – 5.3.5. jelzésű 10 szakaszba rendezettek (az 1.1.-6. alfejezeteké az 5.1-be; a 2.3.1.-3. alfejezeteké az 5.2.3-ba; a 3.3.1.-3. alfejezeteké az 5.3.3.-ba), melynek

tartalmi jelzését ('Hivatkozások listája') a tartalomjegyzék és az oldalszám jelzések miatt ismételttem 10-szer, de csak a decimális fejezet megjelölés is megfelelő lett volna.

A szerkesztőként azt véltem, hogy a dolgozat egyes összefüggő szakaszai - a fejezetek-/al-/al-fejezetek konzekutív, decimális számozása és ezen fejezet jelölések jobb fejlődésben történő oldalankénti feltüntetése által - jól átláthatóak és könnyen felkereshetőek. Így pl. a 2.3.2. alatti módszertan a 3.3.2. tematikus vizsgálatokhoz tartozik, a főbb következtetéseket – új eredményeket a 4.3.2. fejezet, míg a hivatkozásokat az 5.2.3. ill. az 5.3.3. fejezetek tartalmazzák. Ennek megfelelően, pl., a 2.3.2. fejezetben a **(16)** hivatkozás (36. old.) az 5.2.3. 16. referenciájaként (162. old.) azonosítható.

A saját, a dolgozat alapját képező közlemények elkülöníthetőek, a bemutatott eredmények saját publikációhoz rendelése az alábbiak szerint valósult meg. A dolgozatban – értelem szerűen – csak saját publikált eredmények és azok demonstrációs anyaga került bemutatásra (a 63 ábrából és 18 táblázatból csak 1 átvett séma /1.2.1. ábra, 5. old./; 2 saját, de nem publikált ábra /1.3.3. ábra, 12. old., valamint a 3.2.9. ábra, 79. old./, továbbá 1 saját, nem publikált séma /2.3.3.3. ábra, 43. old./ fordul elő). Az összes többi demonstrációs anyag ábra magyarázatában vagy táblázat címében szereplő hivatkozás a releváns saját publikációra utal és a fentiek alapján azonosíthatóak az 5. Irodalomjegyzék fejezetben. Így például az 1.2.2.a-g. ábra (9-10. old) **(28)** referenciája megfelel az 5.1. (157. old) 28. hivatkozásának; a 3.3.2.10. ábra (108. old.) **(90)** referenciája az 5.3.3. fejezet 90. hivatkozásának (176. old.). A tábla címekben és képaláírásokban található hivatkozások lefedik a dolgozat alapjául szolgáló közlemények teljes listáját; kivéve 3-at, melyek szövegkörnyezetben fordulnak elő: #5, Pajor et al, 1998 > 1.2. fejezet, 6. old., **(30)**; #20, Jáksó et al, 2007 > 3.3.1. fejezet, 97. old., **(58)**; Alpár et al, 2014 > 3.1. fejezet, 51. old., **(26)**. Az utóbbi tartalmazza a 3.1. fejezet teljes ábra és táblázat anyagát. Ezekhez azonban, ebben az egy alfejezetben, - megmagyarázhatatlan technikai hibaként – a hivatkozás **(26)** nem került feltüntetésre az ábránál / táblánál. Emiatt is – egyetértve az ide vonatkozó észrevétellel -, ezen publikációt valamint mellékleteit teljes terjedelemben mellékelem.

**b.** A disszertáció alapját képező közleményekből az 1991-es és 1995-ös két módszertani alapközlés, az első és utolsó tematikus vizsgálati közlemény 1997 – 2014 között jelent meg, melyből 6 2010-től. 2010 – 2013 között egy területen végeztünk – igaz kiterjedt – vizsgálatokat (1. 2.1. / 3.1. fejezetek). Ezért is igyekeztem az egyes témákat az utolsó 5 – 5 1/2 év (2010-től) közleményei alapján is diszkutálni. A módszertani fejezetek (2.1.-4.) ilyen jellegű diszkutálása valószínűleg kevésbé jellemző. Ha egy módszer nem jó, az hamar kiderül, egyébként pedig hosszú ideig használtatik. Tapasztalatom szerint, például, a haemopoeticus és lymphoid szövet daganatai jelenleg érvényes WHO szerinti klasszifikációja min. 90 %-a elvégezhető 15 – 20 éves fenotipizálási módszerek alapján. Megvizsgáltam ugyanakkor a tematikus vizsgálati fejezetek 5.3.1., 5.3.2., 5.3.3., 5.3.4. és 5.3.5. alatti hivatkozási listáiban az újabb, 2010-től publikált hivatkozások számát, mely 11 + 5 + 9 + 5 + 18 = 48-nak, tehát átlagosan ~ 10-nek adódott. Úgy véltem /vélem, hogy egy – egy szűk,

nagyon speciális területen kb. 10 meghatározó közlés / 5 év jellemzi a nemzetközi ismeretanyagot ill. adott esetben nem volt több, releváns közlés.

**c.** A 3.3.1. / 5.3.3. fejezetek 31. és 34. hivatkozása a szűkebb témakör 30 hivatkozásának része. Ezek, módszertanilag is, a kor színvonalát képviselték, a PubMed-ben listázottak, a szűkebb témakört más 5 éven belüli közleményekkel is diszkutáltam.

### **Tartalmi kérdések**

**d.** A kombinált immunfenotipizálás / interfázis FISH (KIIF) vizsgálatokkal monitorozott 14, t(12;21) ETV6/RUNX1+ betegekről (több, mint 1 évnyi m.o-i betegszám) legalább 10 éves követési adat rendelkezésre áll. Ezek szerint:

- az 5 betegből, akinél a kezelés 5. hónapjában  $10^{-3}$ -nál magasabb / nagyobb reziduális betegsége (MRB < 3) volt, 1 beteg komplett csontvelői relapszust mutatott a 24. hónapban, majd az újabb kezelés hatásár, allotranszplantációt követően véglegesen meggyógyult;
- nem volt komplett csontvelői relapszus a 9-ből egyetlen betegben sem, akinél az 5. hónapban  $10^{-3}$ -nál kisebb reziduális betegség (MRB > 3) állt fent.
- az 1/5 vs 0/9 számok valószínűsítik az előnyösebb esemény mentes túlélést (EFS) a kevesebb, mint  $10^{-3}$  ETV6/RUNX1+ / CD10+ csontvelői sejtekkel - a fenntartó kezelést megelőző intenzív kezelés terminális fázisában, a Protokoll M és Protokoll II határán (5. hónap vége) -, bíró betegeknél.

**e.** A neutrophil alkalikus foszfatáz (NAP) és a granulocytá alkalikus foszfatáz aktivitás (GAPA) ugyanazt az enzimaktivitást jelöli ugyanazon sejtekben.

**f.** Secker-Walker és Craig (1993) vezette be a 'stem-cell' Ph+ ALL fogalmát, ezen a fizikailag szeparált mononukleáris sejtek és granulocyták Ph pozitivitása alapján több sejtvonalú (el nem kötelezett őssejt eredetű) Ph+ ALL-t értettek és ezt különítették el a lymphoid őssejt eredetű Ph+ ALL-tól. Ez jelentős prognosztikai különbségben (35 vs 4 hónap túlélés) nyilvánult meg. A két csoport heterogén volt az m-bcr vs M-bcr töréspont régió vonatkozásában is, ennek azonban prognosztikai hatása nem volt. Miközben világossá teszik, hogy a kliniko-pathologiai lefolyás (citológiai konverzió, növekvő diszkrépancia a citológiai vs citogenetikai remisszió mértéke között) mondhatja meg, hogy CML-LBC-ről v. *de novo* Ph+ ALL-ről van szó, két csoportjukhoz ilyen adatokat nem mellékelnek. Pusztán teoretikusan felvetik, hogy mindegyik Ph+ ALL 'eredendően' el nem kötelezett őssejt eredetű, de a lymphoid restrikciót mutatókban a myeloid és erythroid vonalak supprimáltak (mellyel szemben áll a napi megfigyelés, hiszen minden ALL-ben van reziduális myelo- és erythropoesis).

Tehát nagyon valószínű, hogy el nem kötelezett őssejt eredetű Ph+ ALL nem létezik, saját vizsgálataink is ezt igazolták. Így ezen állapot valamint CML-LBC közötti teljes genom vizsgálati eredményekről nem tudok beszámolni. Megerősítem viszont, hogy a lymphoid őssejt eredetű Ph+ ALL valamint a CML-LBC között 33 K ill. 65 K oligonukleotid aCGH, eljárással különbség nem tehető (5.3.3. fejezet 16., 46., 48. ref.); ilyet saját MLPA (Multiple Ligation dependent Probe Amplification) vizsgálataink sem mutattak (Cancer Genet 2012;

205:465-469). A kérdéskörben 244 K oligonukleotid aCGH, 50 – 500 K SNP platform illetve WGS vizsgálatokat nem ismerék.

**g.** *JAK2 V617F*, *CALR*, illetve *MPL W515K/L* mutáció vizsgálatok a 64 ET beteg szériából nem történtek sajnos, melynek elsősorban az az oka, hogy az archivált anyag nagyrészt elfogyott. A molekuláris aberrációk felismerésének kronológiája is egyfajta magyarázat:

- 1983 / 84: a Ph kromoszóma molekuláris háttere (bcr-abl kiméra protein / RNS) leírása;
- 2005 : a JAK2 pontmutáció leírása;
- 2006 : a PML funkció-nyerő mutáció leírása;
- 2013 : a Calreticulin frameshift mutáció leírása.

Ezen molekuláris márkerek kombinált vizsgálata, klinikopathológiával történő összehasonlítása most nyilvánvalóan aktuális és a betegségek további prognózis releváns stratifikációját eredményezheti; pl. a JAK2 mutáns ET és PV két különböző fenotípust képvisel ugyanazon betegség fejlődése folyamán, míg a CALR mutáció pozitív ET (20-25 %) elkülönülő nosologiai entitás. Sajnos, iFISH technikával a pont-mutációk (JAK-2, MPL) illetve a leggyakoribb 52 bp deléció (1. típus) valamint az 5 bp inszerció (2. típus) CALR aberrációk nem azonosíthatóak.

**h.** Milyen molekuláris különbséggel magyarázhatóak a nem csak általam használt bcr+ ET és a Ph+ ET kórképek közötti különbségek?

A kérdés megválaszolásához emlékeztetni szeretnék a következőkre:

1. Még jóval a molekuláris éra előtt, 1986-ban, az ET kritériumokat - melyek között a Ph negativitás is szerepelt - definiáló Polycythemia Vera Study Group megemlít 7, ET-nek megfelelő beteget, akik Ph pozitívak voltak és akiknél 3 -5 év alatt CML krónikus fázis vagy BC fejlődött ki.
2. A Burkhardt-féle, 1990-es pusztán morfológiai klasszifikáció is ismerte a CML – ET „borderline” / határesetet.
3. Ezek valamint az alábbiak ellenére a 2008-as, sőt a klasszifikáció 4. WHO kiadása 2016-os revíziója (<http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2391?sso-checked=true>) alapján is a bcr-abl pozitívitás kritérium CML, viszont kizáró ok ET esetén.
4. Ugyanakkor egyre szaporodik azon közlemények száma ahol a bcr-abl pozitívitás illetve a JAK2V617F mutáció egyidejű fennállását (biklonális vagy dupla mutációt hordozó klónok) vagy egymást követő kialakulását igazolták egy betegség lefolyása során (5.3.3. Ref. 47 és 60). A bcr-abl átrendeződés ezen esetek kb 45 %-ában azonban nem manifesztálódott CML formájában, tehát az aberráció nem volt domináns ('dormant' quasi 'passanger' mutáció). Ugyancsak bizonyított, hogy a fenti aberrációk domináns ('driver') vagy nem domináns ('passanger' /'hitchhiking) jellege TKI kezelés, vagy nem ismert hatásra megváltozhat. Nyilvánvaló, hogy ezen fenotípus változás az aberráció expanziójának illetve expressziójának változásával áll kapcsolatban. A CALR valamint a JAK2 / MPL mutációk ugyanakkor kölcsönösen kizáróak egy betegségben. A WHO-2016 revízióban elismert myelodysplastikus / myeloproliferatív neoplasia ring sideroblastokkal és thrombocytosissal (MDS/MPN-RS-T) kórképben egy 'spliceosoma', a SF3B1 gén gyakran ko-mutálódik JAK2\_V617F ill. CALR / MPL gének aberrációival, mely genetikai hátterét adja a hibrid myeloid proliferációnak.
5. A bcr+ ET ill. a Ph+ ET vonatkozásában is erről lehet szó. Természetesen a bcr-abl átrendeződést mutató klón az esetek igen nagy többségében masszívan expandál a

vérképzésben és a kiméra definitive expresszálódik. A bcr-abl expresszió tartomány szélességére azonban régi molekuláris adatok vannak (Keating, 1993; 5.3.3. ref. 130), miszerint  $10^{-6}$  érzékenységgű PCR-rel a Ph+ CML kolóniák 25 %-a bcr-abl expresszióra negatív /néma/, mely érték 95 %-ra növekedett, ha a kolónia-képzés IFN- $\alpha$  jelenlétében történt. Ez a 'silencing' bizonyítást és különös hangsúlyt kapott a TKI érában a molekuláris monitorizálás kapcsán, mely miatt DNS alapú követési módszerek preferált használatát javasolták (5.3.3. Ref. 100, 101). Mi is közöltük a bcr-abl expresszió jelentős alternálását a betegség lefolyása során illetve széles tartományát a CML betegség kezdetén (5.3.3. Ref. 131, 134). Ph+ ET esetén az expresszió, bcr+ ET esetén az expanszió és / vagy az expresszió csökken (het), de más – nem ismert faktorok sem zárhatók ki. Mindenesetre az egyik bcr+ ET betegünk jól demonstrálja ezt a kérdéskört és az átmenetet: bcr-abl RT-PCR pozitivitás mellett iFISH negatív volt bcr-abl átrendeződésre (a fals pozitív cut-off szint miatt nem detektálhattunk pozitív sejtmagot), de a Sz. László Kórház Citogenetikai Laborjában 50 metafázisból 1-ben (!!)- egyértelmű Ph kromoszómát irtak le a betegnél (ami szerencsés esemény, hiszen a binomiális eloszlás szabálya szerint 50 vizsgált metafázis esetén 95 % a valószínűsége annak, hogy 5.8 % Ph+ sejt 'nem látszik'; 5.3.3. Ref. 97). A beteg végleges meggyógyult, rövid IFN- $\alpha$  kezelést követően kezelést nem igényel 15 éve.

6. Összességében az mondható, hogy a bcr+ ET és a Ph+ ET állapotokban mennyiségileg különbözik a bcr-abl átrendeződést mutató klón expansziója és következményesen expressziója (lineáris vagy nem lineáris összefüggésben), tehát ez a klón relatív 'passanger' jelleggel viselkedik ezen állapotokban. Hogy ennek mi az oka és pathomechanizmusa, azt nem tudom megmondani, és ilyen adatokat nem ismerek.

**i.** Vannak lymphoma csontvelői infiltrátumra (gyakrabban és elsősorban érett, perifériás B-sejtes; ritkábban és kevésbé jellegzetesen érett, perifériás T-sejtes folyamatok esetén) gyanúkteltő vagy nagyfokban gyanúkteltő morfológiai mintázatok. A morfológiai megítélés specificitása azonban nagyon alacsony, fals pozitivitása magas. Régi morfológiai megfigyelés továbbá, hogy MPN-ákban a lymphoid sejttartalom magasabb a normálisnál. A MPN-ákban, szigorú kritériumok alapján kimutatott, a lymphoma incidenciánál jelentősen magasabb arányban detektált IgH/R indikálhat klinikailag korai lymphoma kutatást (stádium meghatározást) és eredményezhet korai lymphoma diagnosztikus felállítást (l. 3.3.2.6. ábra), felhívja a figyelmet arra, hogy haematopathológiai centrumokban a crista biopsiával párhuzamosan zajló áramlási citometriás fenotipizálás során a CD5, CD10, CD19, CD23, CD38, CD56, könnyűlánc tipizálás valamint a CD3, CD4, CD5 és CD8 márkerek alkalmazása nagyfokban ajánlott. Ezen túl azonosíthat prekursor léziókat; pl a még a WHO-4 2016-os revíziójában is provizórikus entitásként szereplő, CLL prekursor és familiáris CLL.-ben halmozódó, monoklonális B-lymphocytosist (MBL), annak 'low-count-MBL', 'high-count' MBL vagy nem CLL-típusú MBL típusát valamint *in situ* follicularis lymphomát, stb. A korai felismerés, a reaktív állapotok (főként autoimmun betegségekben), a prekursor léziók illetve a klinikopathológiai értelemben valódi lymphomák korai felismerése meghatározza a kezelést és így a prognózist is.

**j.** Amióta EBER *in situ* hibridizációval paraffinos metszeteken (FFPE anyag) is könnyen ki tudjuk mutatni az EBV jelenlétet (1990-es közepe óta), megfigyelték, hogy perifériás T-sejtes

lymphoma-ban (PTCL) az EBV+, kis lymphocytá karakterű sejtek mikroszkóposan nyilvánvaló arányban és gyakran fordulnak elő, különösen a leggyakoribb PTCL-ban, angioimmunoblastos lymphoma (AITL) típusban. Tanulmányunkban mi is megvizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a PTCL szövetben, az esetek 23 %-ban, a háttérben, a normál nyirokszövethez képest ~ 50-szer nagyobb mennyiségben van jelen EBV+, kis lymphocytá típusú (nem proliferatív, nem blastos és éretlen), memória B-sejt állomány (3.4 fejezet, 136.old.). Ez a PTCL okozta immunszuppresszió hatására fejlődik ki, megteremtve – további mutációk szerzésével – potenciális B-sejt proliferáció alapját. 1999-ben írták le (ismerték fel) először 3 betegben, hogy PTCL-ban EBV+ proliferatív B-sejt állomány is előfordulhat. Két nagy volumenű tanulmányt végeztek / végeztünk (5.3.4. ref. 12 és 28.) ezekben 12 / 300 PTCL (4 %) ill. 17 / 600 PTCL (2.8 %) volt az EBV+ proliferatív B-sejt állomány jelenlétének aránya. A jelenség tehát ritka, a malignus lymphomák Európában max. 10 %-át kitevő PTCL néhány %-ában fordul elő. Ez a jelenség másodlagos a PTCL-hez viszonyítva, az EBV+ B-sejt populáció fejlődést mutathat, ennek Hodgkin-Reed-Sternberg sejt irányú fejlődését mutattuk ki, de tumoros megjelenéséig ('passanger' populációból domináns / driver populáció kialakulásáig) még hosszú út vezet. A PTCL betegek pedig gyakran korán halnak, valamint – ezt a legelső betegünkben konkrétan tapasztaltuk – az elindított kezelésre az EBV+ éretlen populáció jóval szenzitívebb és szelektíven kipusztul. Mindezek miatt extrémén ritka a kompozit PTCL és EBV+ Hodgkin / nem Hodgkin B-lymphoma. A fenti jelenség azonban a szelektált és nagy anyaggal dolgozó referencia centrumokban nem olyan ritka, komoly diagnosztikus problémát okozó és definiálendő folyamat.

**k.** Az automatizált iFISH vizsgálatok rutin diagnosztikai alkalmazási lehetőségeivel kapcsolatos kérdésre a következőket válaszolom.

2006 és 2012 között publikáltuk az automatizált iFISH ill. kombinált automatizált fenotípus előszelekció / iFISH vizsgálati eljárásainkat daganatos hematológiai / citológiai és FFPE mintákon (Philadelphia transzlokáció; CD10 + t(12;21); IGH/CCND1; IGH/BCL2) illetve vizelet minták tumoros hámsejtjeinek azonosítására (CK7 + krsz 3, 7, 17 nyerés, és 9p21 vesztés). Ezek a közlések kaptak 50 idézést, válogatott esetekben használjuk őket. Alkalmazásuk elsősorban nagy anyagmennyiséggel dolgozó centrumokban várható, jelentős beruházást igényelnek (állóeszköz + szakértelem).

A legjelentősebb diagnosztikai alkalmazási előrelépésnek a konzekutív 2 x 4 iFISH alapú 8 paraméteres kromoszóma (4,6,10,14,17,18,21,X) vizsgálatunkat tartom 2012-óta (3.1.b. fejezet). Ennek alapján a rendkívül renyhén oszló gyermekkori hiperdiploid (HeH) ALL-ben (30 ill. 60 %-ban HeH állapot iFISH-sel negatív karyotípusokban ill nem oszló csontvelőben; informatív karyogram 38 - 53%-ban áll rendelkezésre, ezekben is minden kromoszóma számbeli aberrációja 51 %-ban vizsgálható csak [Hereema, 2000; Schultz, 2007; Paulsson, 2013]) új diagnosztikai eljárást fejlesztettünk ki, melynek automatizált változatát is kidolgoztuk. Ennek során mindössze 3 kromoszóma szimultán iFISH vizsgálatával 96.3 %-os specificitással és 96.6 %-os szenzitivitással meg tudjuk határozni a HeH állapotot (l. mellékelt ppt. ábra). Ezzel az eljárással a nemzetközi bejelentés (PCT/1B2014/067116) nyomán elértük a szabadalmazhatóság elismerését is.

### **Formai észrevételek:**

**I.-V.** Válaszok a 'Tartalmi/szerkesztési észrevételek' a. pont alatt.

**VI.** Az 1. fejezet 1. referenciája (5.1.fejezet 1. referenciája) a 3. oldalon, az 1.1.1. ábra képaláírásában, míg a fejezet 87. hivatkozása (5.1. fejezet 87. hivatkozása) a 9. oldalon a 1.2.2.c.-d. ábra képaláírásában található.

**VII.** A hiperdiploid gyermekkori pre-B-ALL a leggyakoribb gyermekkori malignoma leggyakoribb genetikai variánsa, önálló entitás. A hiperdiploiditás vizsgálatának közel ½ évszázados története van, de jelenleg is nyitott kérdések vannak a patogenezist / patomechanizmust illetően. A meghatározó állomásokra utalnak a hivatkozások, melyek ugyanebben a formában jelentek meg az alapul szolgáló, limitált referenciaszámot engedélyező, *Pediatr. Blood & Cancer*, 2014; 61:2208-2214 (3.1. fejezet, 51. old.; 5.3.1. fejezet 26. referenciája) közleményünkben.

A 85 oldalon (3.3.1.a.1.) irt „... a 9 közleményben..” elírás, a helyes szöveg: – a zárójeles hivatkozásoknak megfelelően - ‘.. a 10 közleményben..’

**VIII.** 49. oldal (3.1. fejezet) 11. és 13. hivatkozása (5.3.1. fejezet 11. és 13 referenciája) volt a disszertáció megírása előtti 7 -8 év legjelentősebb megat tanulmánya ill. nagyon részletes review-ja. Ezeknek a HeH pre-B-ALL patomechanizmusára vonatkozó egyes meghatározó tételeit azóta is passzívan átveszi a nemzetközi irodalom, tehát ‘ma’, azaz akkor, 2014/15-ben is azt tartották érvényesnek. Miközben valójában ez, vizsgálati bizonyíték nélkül, valaki által 1992-ben tett általánosító kijelentés, melyet azóta is – bizonyíték nélkül - passzívan átvett a nemzetközi irodalom. Idevonatkozó, korrelált 8P genetikai adatbázisra alapozott munkánk ezt cáfolja meg, ill. képes elsőízben objektíve vizsgálni a kromoszóma nyérések kialakulásának mechanizmusát (mert erre az allél specifikus polimorf márkerek nem alkalmasak).

A 85. oldal (3.3.1. fejezet) 2010-ből származó 16. hivatkozása (5.3.3. fejezet, 16. referencia) azért érdemelte ki a ‘legújabbban’ megjelölést, mert a kérdéskör vizsgálata (l. 3.3.1.2. táblázat, 89. oldal) 30 éves, és feltételeztem, hogy az utolsó 5 év munkáját nevezhetem ‘legújabbnak’. Különös tekintettel arra (l. f. pont fent), hogy nem ismerek újabb, aCGH, SNP platform ill. WGS vizsgálatokat a kérdéskörben (szemben a CML myeloid blastos krízis *vs de novo* Ph+ AML területtel ( l. 3.3.1 fejezet, 95. old. 48. hivatkozás / 5.3.3. fejezet 48. hivatkozás).

**IX.** Az értekezés nyelvezetével kapcsolatban azt próbáltam követni, hogy – ahol az Orvosi Helyesírási Szótár a magyaros és a latin os írásmódot egyaránt megengedi -, az utóbbit használjam. Nyilván becsúsztak hibák. Az észrevételeket, köszönettel, tudomásul vettem.

Tisztelettel kérem az opponensi véleményre adott válaszaim elfogadását.

Dr Pajor László  
PTE, Pathologiai Intézet  
[pajor.laszlo@pte.hu](mailto:pajor.laszlo@pte.hu)

Pécs, 2016.08.10

Melléklet (csak elektronikusan küldött anyag) :

1. PBC\_2014 publikáció (8 fájl)
2. 1 ppt fájl