

Válasz Prof. Dr. Udvardy Miklós, az MTA doktora, opponensi véleményére

Nagyon köszönöm Professzor Úr opponensi véleményét, a disszertáció alapos tanulmányozását, kvázi 'történelmi' áttekintését. A kérdésekre és észrevételekre az alábbiakban válaszolok.

1. A dolgozat 3.3.2.a.2. – c.2. fejezetei részlegesen érintik a *CLL* diagnosztikát, de a dolgozatnak valójában nem volt tárgya a *CLL* molekuláris és citogenetikai diagnosztikájának kérdésköre. Annak ellenére nem, hogy a témakörben irt 4 magyar nyelvű (Magyar. Belorvosi. Archivum, 2009; Haematológia-Transzfúziológia, 2008, OH, 2007; OH, 2007) és 1 angol nyelvű (Haematologica, 2006) közleményből – 1 OH cikk kivételével – 4-ben minősített szerző vagyok. A *CLL*-es vizsgálatok tervezésében, kivitelezésében és publikálásában azonban 1 – 2 munkatársam (Méhes G dr., Kajtár B. dr.) is meghatározó szerepet játszott, melyet méltányolva ezek a vizsgálatok nem kerültek be az MTA doktori dolgozatba.

Ugyanez fokozottan vonatkozik a *myelomás* közleményekre (Leuk Res, 2011; Genes Chromosomes & Cancer, 2013), melyekben korábbi doktoranduszom, Alpár D. dr a közös alapokról kiindulva már új utakon járt; a publikációkban társszerző vagyok.

2. A jelenlegi 2. alkalommal benyújtott disszertáció jelentősen, legalább 65-70 %-os arányban átalakult. A jelen dolgozat alapjául szolgáló közlemények közül – Professzor Úr szavai szerint – „az első védeés sajátos sikertelensége” előtti érából származik 15 közlemény, ebből 14 minősített szerzős, az utána következő érából pedig 12, melyből 9 első-utolsó szerzős publikáció.

3. A leggyakoribb gyermekkori daganatból – a betegség gyakoriságához mérten – nagyszámú betegminta archiválása és ezeken kutatás jellegű vizsgálatok végzése azért volt lehetséges, mert – az új molekuláris és iFISH vizsgálatok alkalmazása miatt – hosszú éveken keresztül mind a 9 m.o-i gyermekonkológia centrumból kaptunk vizsgálati mintákat. Ezért is fejeztem ki köszönetemet a Gyermekonkológiai Munkacsoportnak.

4. A Philadelphia pozitív ALL-ek vizsgálatánál azért nem indultunk ki az átrendeződés M-bcr ill. m-bcr típusából, mivel ennek nincs prognosztikai hatása (5.3.3. fejezet 1. hivatkozás), továbbá a *de novo* Ph+ ALL heterogén az átrendeződés típusát illetően, bár a gyermekkori betegség masszív m-bcr átrendeződés tulsúlyt mutat. Ráadásul, a CML (és a CML-LBC) esetek 90 %-ában – alternatív splicing eredményeképpen - a m-bcr is kimutatható kis mennyiségben. Az átrendeződés típusát természetesen vizsgáltuk Ph+ ALL betegeinkben és megállapítottuk annak heterogenitását a lymphoid őssejt eredetű betegségben is.

A BCR/ABL like ALL a teljes genom vizsgálati stratégiákkal került felismerésre. A betegség BCR/ABL negatív, de prognózisa a BCR/ABL pozitív ALL-hez hasonlóan nagyon rossz. Genetikailag a B-sejt differenciálódásban involvált gének (IKAROS, E2A, EBF1, PAX5 és VPRED1) deléciója ill. az ETV6/JAK2 valamint BCR/JAK2 transzlokációk jellemzik és a gyermekkori pre-B-ALL szignifikáns részét, kb 15 %-át, alkotja. Azért nem vizsgáltuk, mert BCR/ABL negatív és tanulmányunkban a BCR/ABL átrendeződés sejtvonali restrikcióját analizáltuk.

5. Válasz 1.pont alatt

6. Nem találkoztam – a korábban közölt eset óta – MDS talaján kialakuló ALL betegséggel. Ez az állapot valószínűleg extrém variánsa a kevert phenotypusos acut leukaemiának (MPAL). MPAL gyakrabban fordult elő MDS talaján és mindkettő el nem kötelezett haemopoetikus őssejt eredetű folyamat. Ennek ellenére a lymphoblastos leukaemia (a B- és a T-vonalú egyaránt), mint progresszió, extrém ritka MDS-ben. Talán az MDS genetikai hibái és a B-ALL ill T-ALL irányú transzformáció között inkompatibilitás áll fenn, hasonlóan a CML és a T-sejtes blastos crisis között.

7. Az alfa interferon (IFN) kezelt betegeinkben karyotipizálás (CCA) nem történt, így nem tudom teljesen összehasonlítani az interferon ill. TKI kezelt betegeinket, csak a kvantitatív bcr-abl expresszió ill. a vérmintán elvégzett iFISH adatokat. A 68 IFN kezelt betegből 1 volt 5 éves követés során komplett cytogenetikai válasz és BCR/ABL expresszió negatív állapotban. Első generációs TKI kezelt betegeinknél a komplett cytogenetikai és major molekuláris válasz (CCyR és MMR) 40 – 45 % (ez az érték 2. generációs TKI esetén 90 % feletti). Általánosságban megállapítható, hogy mindkét kezelési típusban (IFN és TKI-1) csak legalább major cytogenetikai válasz (MCyR) esetén észlelhető szignifikáns BCR/ABL csökkenés, de ez jóval nagyobb (nagyságrenddel) TKI alkalmazása esetén. Mindkét kezelés ill. monitorizálási eljárás arra utalt - és ez mára már elfogadásra került -, hogy az expressziónél fontosabb a reziduális tumortömeg (iFISH), mert CCyR állapotban a MMR+ illetve MMR- státusz nem prediktív relapszust illetően.

8. Myeloma (MM) kutatások összegzése. Ahogy az 1. pont alatt már kifejtettem, a myelomas vizsgálatokban nem tekintettem magam vezető kutatónak, bár ezekben részben a korábban a hyperdiploid pre-B-ALL-re kifejlesztett mFISH és relokalizáció technológiát alkalmazták mtsaim.

Megállapítást nyert, hogy a prognosztikus transzlokációk közül a szuperonálódás sorrendje a t(4;14)(p16;q32), a t(14;16)(q32;q23), melyeket a 13q14 deléció követ. Az utóbbihoz viszonyítva mindig másodlagos a del17q13 (p53) valamint a t(11;14)(q13;q32).

81 myelomás betegben vizsgáltuk a kópia szám abnormalitásokat (CNAs) is 10 lokuszban, 'multiple ligation dependent probe amplification'(MLPA) eljárással, 42 MLPA próbával és a prognosztikus transzlokációkat iFISH-sel. Megállapítást nyert, hogy a két módszer komplementer MM molekuláris diagnosztikában.

A talán legfontosabb megállapítás, hogy az IgH (14q32) gén diszrupcióját okozó transzlokációk prognosztikailag fontosak, de nem elsődlegesek MM cancerogenesisében.

Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Dr Pajor László
PTE, Pathologiai Int.
pajor.laszlo@pte.hu

Pécs, 2016.08.18.