

Vélemény dr. Antal-Szalmás Péter MTA doktori pályázatáról.

Cím.: „Biomarker kutatások onkológiai, immunpatomechanizmusú és csontanyagcsere kórképekben”

A szerző a DE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársa. Ennek megfelelően, és mert a biomarker kutatások a képalkotó eljárások mellett a diagnosztika gyorsan fejlődő területe a témaválasztás a jelölt szakmai profiljához illeszkedő és korszerű. Az írásmű a tudományos standardoknak megfelelően, jó színvonalon készült el.

Az értekezés érdemi része mintegy 135 oldal, melyet a köszönetnyilvánítás és különböző eszenciális jegyzékek követnek.

A „Bevezetőben” részletesen írja le a biomarkerek jellemzőit és azok gyakorlati bevezetésének a rendjét. Leírja a disszertációban bemutatott biomarkerek főbb jellemzőit.

Ezek egyike a CD14 ill. ennek a szolubilis formái. Taglalja a molekula strukturális és funkcionális tulajdonságait. Leírja azok diagnosztikus alkalmazásait.

Taglalja a különböző akut fázis fehérjék főbb jellemzőit. Kitér az anti-neutrophil citoplazmatikus antitestekkel (ANCA) kapcsolatos elméletekre, taglalja a tumor markereket valamint a csontanyagcsere markereit.

A 47. oldalon három pontban taglalja a kísérletes célkitűzéseket, melyek kivétel nélkül egyes markerek vizsgálatait érintik betegcsoportokban.

A 48.-52. oldalakon leírja a vizsgált betegcsoportokat, majd az „Anyagok és Módszerek” rész következik, melyben korrekt leírását adja mindazon módszereknek, melyeket felhasznált. A rész a statisztikai analízis módszertanával zárul.

Eredmények:

Az eredmények első szekciójában az atópiás dermatitises, a poly-és dermatomyosytises valamint SLE betegekben vizsgálja a CD14 szintek diagnosztikus értékét. Megállapítja, hogy ezek diagnosztikus értéke mérsékelt. Fontosabb alkalmazhatóságot az SLE betegekben a szteroid kezelés monitorozására gondol megfelelőnek.

Vizsgálta a cirrózisos betegek szokásos gyulladásos markereit illetve az ANCA előfordulását. A statisztikai analízisek eredményei verifikálták a CRP elsődleges szerepét a diagnosztikában, bár előrehaladott betegségben kórjelző értéke csökken. Megállapította az ANCA gyakori előfordulását, valamint, hogy ezek jelenléte független prediktora a bakteriális infekciónak.

Vizsgálta a tüdő tumoros betegek tumormarkereit szérummintákban, így pl a HE4 marker diagnosztikus értékét. A szokásos tumor marker problémák mellett a specificitás és

szenzitivitás oldalakon megállapította, hogy a He4 jó szolgálatot tehet a tüdő tumorok állapot megítélésében. Beszámol tumor marker mérésekről autoimmun kórképekben. Nem meglepő módon és egyezően az irodalommal itt is lehetségesek emelkedett tumor marker értékek.

Vizsgálta a sclerostin szinteket egészséges férfiak szérum mintáiban. Az eredmények szerint meglehetősen alacsony r értékek mellett számos szignifikáns korrelációt talált a tradicionális csont és vese paraméterekkel. Arra következtet, hogy ez elsősorban az eGFR szűkülésének tudható be.

Vizsgálta az mAb-alapú QP300 kit használhatóságát tüdő tumoros betegekben. A reprodukálhatóság tekintetében az assay –megállapítása szerint elfogadhatóan teljesített.

A jelölt tesztelte az FLT3 gén internal tandem duplikációit (ITD) ami az AML-ben kórjelző értékű. AZ ITD méretének mérésére használt szeparációs technikák hatékonyságát vetette össze. Ebben az összefüggésben a jelölt a kapilláris elektroforézist találta alkalmasabbnak az agaróz és PAGE elektroforézisekkel összevetve. Felhívja a figyelmet a „házi” technikák analitikai tulajdonságainak az eltéréseire és ezért a validálás szükségességére.

A jelölt az eredményeit megfelelő részletességgel diszkutálja, saját eredményeit 10 pontban foglalja össze.

Megjegyzések:

21. oldal 2. bekezdés. „ Az akut fázis fehérjék a májban termelődnek...” Nyilván nem mind... Erre később a szerző is rámutat pl. a PCT-re.

Kérdések:

1. Mi magyarázza a két sCD14 forma igen jelentős méretbeli eltérését. Ez kizárólag poszt transzlációs módosulásoknak tudható-e be? Milyen funkcionális eltérések vannak emiatt? Az sCD14 mérésre beállított áramlási cytometriás mérés valóban olcsóbb, mint az immunometriás módszerek. Ezzel együtt nehezen hihető, hogy a módszer analitikai képességei összevethetők. Továbbá a FACS módszerek munkaerő igényesebbek is.

2. Az immunmetriás mérések között számos olyan van, melynek a diagnosztikus szenzitivitása és specificitása kívánnivalót hagy maga után. Lásd pl. a CD14 méréseket az atópiás dermatitis és valamint a poly-és dermatomyositis betegekben. Mi a véleménye a cost/benefit arányokról, a mérések alkalmazhatóságának a korlátozásáról?

3. A sclerostin és egyéb paraméterek korrelációi meglehetősen laza összefüggéseket mutatnak, melyek statisztikailag gyakran mégis szignifikánsak. Mivel magyarázza ezeket?

4. A QP300 kit vizsgálata kapcsán, de általában is felmerül, hogy a kutató nem végzett igazi alapkutatásokat, általában megelégedett a rutin vagy bevezetés előtt álló paraméterek összeméréseivel és ezek statisztikai analíziseivel. Miért nem haladt tovább az ok okozati összefüggések elemzésével legalább néhány a számára érdekesebb esetben?

Összefoglalva megállapítható, hogy a jelölt a laboratóriumi diagnosztika kiváló szakembere. Munkája és közleményei kissé egysíkúak, elsősorban összehasonlító analízisekre épülnek, melyeket nagy szaktudással a szakma szabályainak megfelelően végzett el. Munkáit a szakma jó színvonalú publikációiban jelentette meg, azok kellő elismerést kaptak. A jelölt eredményeit, mint sajátját készséggel elismerem, azokat az MTA doktori fokozat megszerzéséhez alkalmasnak tartom. Ezért a feltett kérdések megválaszolását követően a vitára bocsájtását is javasolom.

Dr. Miseta Attila

Pécs, 2016.08.16.