BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Klekner Álmos: „Asztrocitómák invazivitásának szerepe a személyre szabott onkoterápiában" című MTA doktori munkájáról

A jelölt a disszertációban az asztrocitomák invazivitását vizsgálta. Az összesen 121 oldal terjedelmű, igényesen szerkesztett, magyar nyelvű disszertáció 18 ábrát és 17 táblázatot tartalmaz. A munkát 172 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék zárja. A disszertáció szerkezete arányos, a 17 oldalnyi bevezetést a célkitűzések követik 1 oldalon 8 pontban összefoglalva, majd 23 oldalon ismerteti a jelölt az alkalmazott módszereket és a statisztikai metódusokat. Az eredményeket 31 oldalon taglalja, amit a megbeszélés fejezet követ 28 oldalon. Az értekezés végén az új eredmények összefoglalása található. A formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve az érdemi rész után a rövidítések jegyzéke valamint a szerző tagolt publikációs jegyzéke is.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előirt *formai* követelményeinek.

A doktori mű alapját 16 teljes terjedelmű tudományos közlemény képezi, amelyek kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelent meg. A közlemények közül a jelölt 5-ben első, 6-nál pedig utolsó szerző. A közlemények hazai kutatásból, ill. nemzetközi kollaborációból születtek. A disszertációt megalapozó tudományos munka - 16 közlemény – javarészt Q3/Q4 újságokban jelent meg, egy Q1 közleményt szerepel a listán.

A szerző általában a szakkifejezések esetében magyar írásmódot használ, mégis a rövidítéseknél gyakran fordul elő az angol szó rövidítése.

A szerzőnek sikerült a szerteágazó munkát egységes keretek közé foglalni, és értekezés egésze jól tükrözi a jelölt jártasságát a téma klinikai vonatkozásaiban.

Az értekezésben leírt számos tudományos megfigyelés közül van, amelyik már a szakirodalomban ismert tény, de annak hazai megerősítése még nem történt meg, és vannak, amelyek nemzetközi szinte is új eredménynek számítanak.

Ezek közül az alábbiakat tartom a legjelentősebbeknek:

1. Kidolgozták és megvizsgálták a temozolomid szérum és tumorbeli koncentrációját és ennek megfelelően az irradiációs protokoll módosítását javasolták.
2. Úgy találták, hogy az integrin β1 expresszió ill. az ErbB1-integrin β1 heteroasszociációk emelkedett aránya kedvezőtlen prognosztikai faktor asztrocitómák esetén
3. Kimutatták, hogy a jelenlegi kezelés nem hat kellő mértékben a glioblasztóma inváziós képességére.
4. Létrehoztak egy inváziós panelt, amellyel inváziós spektrumot azonosítani tudtak, és több molekulát határoztak meg, mint lehetséges terápiás célpontot.
5. Glioblasztóma esetén új prognosztikai és potenciális prediktív faktort dolgoztak ki.

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, megjegyzéseim és kérdéseim:

1. A 3 tumoros beteg intratumorális gyógyszerszintjéből következtetéseket nem lehet levonni. Magát a gyógyszer penetrációt/hatékonyságot számos tényező befolyásolja, így többek között a multidrug resitance proteinek/ABC transzporterek jelenléte/aktivitása. Ezzel kapcsolatban a jelen vizsgálati rendszerben milyen adatok állnak rendelkezésünkre?
2. Intratumoralis heterogenitas egy elég jelentős probléma a (epi)genetikai faktorok értékelésekor. Ennek kiküszöbölésére milyen lépések történtek?
3. A genetikai eltérések különbözőek-e attól függően, hogy primer (de novo) vagy szekunder (astrocitóma eredetű) glioblastómát vizsgálunk?
4. Hogyan változik az inváziós spektrum astrocitóma különböző grádusaiban? Van-e valamilyen jellegzetes mintázatváltozás, amely előre jelezhetné a transzformációt, ill. terápiás célpontként is szolgálhatna?
5. A peritumorális szövet mennyire tekinthető homogénnek egy invazív terjedésű tumor esetén? Számomra ez azt jelenti, hogy ebben a régióban vannak még normál sejtek is, de már közöttük fellelhető különböző arányban tumorsejtek is. Ráadásul a tumorsejtek befolyásolhatják az ép sejtek génexpresszióját is (pl. citokinekkel). Ezek befolyásolhatják a génexpressziós eredményeket. Történt-e szövettani analízis az tumoros nem tumoros sejtek arányának meghatározására?

6. A génexpressziós változásokat nem követte protein szintű változás a glioblasztómában a vizsgált gének esetében. Ennek értelmezése hiányos, nincs megfelelően irodalmi kontextusba helyezve.
7. A munkák között nem találtam adatokat a miRNS vizsgálatáról, annak ellenére, hogy pl. a miRNS21 prognosztikai faktorként szerepel az irodalomban. Történtek-e erre vonatkozó vizsgálatok?

A megjegyzések és kérdések nem érintik az értekezés megítélését. A bíráló véleménye szerint a jelölt munkája, jelentős új tudományos eredményeket tartalmaz, melyeket hiteles adatokkal támaszt alá. A jelölt tudományos eredményei több esetben új kutatási irányokat indítottak el Magyarországon és jelentős tudományos haladást ért el. Ismételten kiemelném a nemzetközi viszonylatban is kiemelkedő szövetbank létrehozását és működtetését. A doktori munka tudományos eredményei kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit. A nyilvános védés kitűzését javaslom, sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését támogatom.

Szeged, 2017. március 27.

Dr. Klivényi Péter
Egyetemi tanár
az MTA doktora