

## Opponensi vélemény

### Dr. Kovács Gábor: Prognosztikai faktorok és a kezelés során fellépő mellékhatásokat befolyásoló tényezők vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukémiában és oszteoszarkómában című MTA doktori értekezéséről

Dr. Kovács Gábor pályázatában az elmúlt 12 évben végzett tudományos tevékenységét foglalja össze. A tudományos tevékenység a gyermekkori akut limfoid leukémiában (ALL) és oszteoszarkómában (OS) szenvedő betegek prognosztikai faktorait és a kezelés mellékhatásait meghatározó tényezőket vizsgálta. A vizsgálati módszerek között laboratóriumi és túlélési adatok statisztikai elemzése, farmakokinetikai paraméterek és génpolimorfizmusok vizsgálata szerepel. A disszertáció tudományos eredményeit 25 tudományos publikáció (14 angol nyelvű, 11 magyar nyelvű) tartalmazza. Ezen közlemények többségében a pályázó első vagy utolsó szerző. A közlemények többsége hazai „műhelyben” született. A megjelent közlemények közül 5 Q1/D1; 7 Q2 és 2 Q3 besorolású. A pályázatban szereplő közlemények független idézettsége 218. A legidézettebb közleményre a hivatkozások száma 57.

A pályázat 3 különálló, egymással laza kapcsolatban álló tudományos területre terjed ki, azonban mindegyik területen a pályázó nemzetközileg elismert, tudományos publikációkkal alátámasztott eredményeket ért el. A 3 fejezet a következő főbb eredményeket és megállapításokat hozta:

#### 1. *Prognosztikai tényezők vizsgálata gyermekkori ALL-ben OS-ben*

A vizsgálat keretében arra kerestek választ, hogy ALL-es gyermekben a 15. és 33. terápiás napon mért abszolút lymphocita száma (ALC) illetve a kezelések hossza mutat-e összefüggést. Az OS-ás betegek esetében arra kerestek választ, hogy a prognosztikai markerek (életkor, nem, műtét típusa, lokalizáció stb.) összefüggenek-e a kezelés eredményességével. A vizsgálati eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a 33. napon mért ALC 350-500/μl esetében szignifikánsan összefügg a betegek túlélésével, így a 33. napi értéket prognosztikai faktornak tekintették. Az OS-ás gyermekek esetében rossz prognosztikai faktor a primer tüdő és a multiplex csontáttétek, valamint a sikertelen radikális tumoreltávolítás. Magyarországon az OS-ban szenvedő betegek kétharmada meggyógyítható.

*Kérdés: Van-e arra vonatkozó adat, hogy az ALC megoszlása, az az B-, T- vagy NK-sejtes eredete, vagy másként fogalmazva a humorális vagy celluláris immunitás státuszával hozható-e összefüggésbe a prognózis? Kimutatható-e valamilyen dinamika a kezelés során és azt követően a lymphocita populációk megoszlása tekintetében? Van-e lehetőség a kezelés intenzitásának csökkentésére azon betegeknél, akik MRD negatívak, de ALC < 350/μl?*

#### 2. *A nagy-dózisú metotrexát (HD-MTX) farmakokinetikája és toxicitása gyermekkori malignitásokban*

A vizsgálatsorozat célul tűzte ki a DH-MTX kezelés vesekárosító hatásának vizsgálatát különböző hidratálási protokollok mellett illetve a kezelés során különböző farmakokinetikai paraméterek meghatározását. A vizsgálatsorozat eredményeként arra jutottak, hogy az MTX kezeléssel együtt alkalmazott intenzív hidratálás és alkalizálás hatására a proteinuriában megnyilvánuló vesekárosító hatást jelentősen csökkenti.

*Kérdés: Miért csak két napos követés van feltüntetve? Az ábráról az olvasható le, hogy a 2. nap nem szűnik meg a vesetoxicitás, sőt az első naphoz képest még növekszik is. A proteinuriát tubuláris károsodásként értelmezi a dolgozat. A proteinuria okaként kizárható a glomeruláris károsodás?*

ALL-es és OS-ás betegek MTX kezelésének farmakokinetikai paramétereit határozták meg és hasonlították a különböző toxicitási és túlélési adatokhoz. A vizsgálat eredményeként arra a következtetésre jutottak, hogy a magasabb szérumszintű MTX szintek esetén a toxicitás kifejezettebb, de ugyanakkor a magas dózis esetén a túlélési adatok jobbak.

**Kérdés:** A túlélési görbék alapján a betegek közel 1/3-át a kezelés első 2 évében elvesztették az alkalmazott MTX dózistól függetlenül. Ezen elhalálozott betegek a korai áttétes betegek vagy reszekcióval nem tumormentesíthetőek voltak? Ha leválasztjuk az eleve rossz prognózisú betegeket az analízisről, akkor is van különbség a túlélésben a különböző koncentrációjú MTX kezeléseknél?

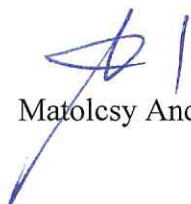
### 3. Farmakogenetikai vizsgálatok

A kísérletsorozatban arra kerestek választ, hogy a különböző génpolimorfizmusok és a kardiotoxicitás, az akut szövődények (fertőzés, neutropénia, encefalopátia), a szteroidok okozta mellékhatások valamint a betegek túlélése között van-e összefüggés. Az ALL-es betegek kezelése során összefüggés volt kimutatható (1) az *ABCC1* gén egyes polimorf variánsai (rs246221) és az antraciklinek kardiotoxicitása között, (2) az *ABCBI* gén bizonyos variánsai és a súlyos fertőzések, az encefalopátia előfordulása és az előnytelenebb eseménymentes túlélése között, (3) az *ARID5B* gén egyes polimorf variánsai és MTX szérumszintek között. Az OS-ás betegek kezelése során összefüggés volt kimutatható a *GGH* és *SLC19A1* gének egyes variánsai és a súlyos májkárosodás között. Statisztikai módszer segítségével összefüggést találtak 12 gén 29 SNP bizonyos variánsai és az MTX farmakokinetikai paramétereinek között OS-es betegek esetében.

**Kérdés:** Felállítható-e olyan SNP konfiguráció, ahol az ALL-ben és OS-ben alkalmazott MTX és szteroid kezelés kontraindikált vagy egyértelműen csökkentett dózis alkalmazása indokolt.

Összességében Dr. Kovács Gábor pályázata minden tekintetben megfelel az MTA Doktora cím kritériumainak. Tudományos tevékenysége hazai műhelyben született és nemzetközi folyóiratokban publikált. Dr. Kovács Gábor a magyar gyermekonkológia kiemelkedő, szakmavezető és szakmaformáló egyénisége. Dr. Kovács Gábornak a doktori cím odaítélését messzemenőleg javaslom.

Budapest, 2018. május 18.



Matolcsy András