

## **Opponensi vélemény Dr. Kovács Gábor MTA doktori értekezéséről**

Kovács Gábor doktor “Prognosztikai faktorok és a kezelés során fellépő mellékhatásokat befolyásoló tényezők vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukémiában és osteroszarkómában” címmel készítette el értekezését.

Az MTA doktori mű alapjául 14 nemzetközi és 11 magyar publikáció szolgál, melyek jelentős részében a jelölt első vagy utolsó szerző. Az értekezést a jelölt napi klinikai munkájával szorosan összefüggő kutatási témából készítette el, és anyagát több mint egy évtizednyi tudományos kutatási eredményei adják.

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeimet és kérdéseimet 5 fő csoportba szedtem, amely mindegyike számos részletkérdést tartalmaz.

Alapvetően a véleményem az, hogy egy meghatározó hazai gyermekhematológus autentikus munkájáról van szó ezért az MTA doktora fokozatra történő előterjesztés és nyilvános vita feltétlenül támogatandó.

### **1. Az értekezés felépítésére vonatkozó megjegyzések.**

Maga a mű logikusan és nagyon komoly munkabefektetéssel készült el, mely mindenképpen elismerést érdemel. A bírálóban az a kérdés merült fel először, hogy a kevesebb nem lett volna-e több. Szükséges-e, hogy ilyen hosszú (47 oldalnyi) bevezetés legyen és olyan molekulák is részletesen ismertetésre kerüljenek, amelyekkel kapcsolatosan a szerző nem végzett részletes kutatásokat. Az ábrák beidézésénél célszerűbb lett volna az eredeti forrásokat feltüntetni és nem valamely kolléga PhD értekezését, doktori értekezését, vagy éppenséggel rektori pályázatát.

A nagyon részletes célkitűzés azt az érzetet kelti a bírálóban, mintha az elért eredményekhez inkább utólagosan kerültek volna hozzárendelésre a célkitűzések, holott jóval kevesebb célkitűzéssel is ismertethetőek lettek volna ezek az eredmények.

A 8. táblázat 3 időpontja nem teljesen világos a bíráló számára.

Miért adta meg a szerző a p értékeket 5 tizedesig?

A 48-52 ábráig a kis boxok megszámozásra kerültek de ezekre a számokra később sehol nincs utalás. Az értekezés sorkiegyenlítővel íródott kb 90%-ban de 3 különböző részfejezetben nem.

## 2. A metotrexát (MTX) monitorizálásra vonatkozó kérdések.

Az MTX monitorizálás egészen különleges helyet foglal el a TDM-en belül, mivel ennek meghatározása nem követi a más gyógyszereknél jól ismert völgy és csúcskoncentráció monitorizálást. A MTX kezdeti megoszlási térfogata 0.18 L/kg, ez feltételezhetően a vér és az intersticiumban történő megoszlást jelenti?

A szerző ugyanitt (17. oldal) azt írja, hogy az intravénás adást követően a biológiai hasznosulás átlagosan 60%. Mivel a bioavailability (BA vagy F) a gyógyszer azon része mely a szisztémás keringést eléri ez vénás adagolásnál definíció szerint 100%, nem világos, hogy itt mire vonatkozik a 60%?

A 20. oldalon a szerző említi, hogy a MTX mérésére a legjobb módszer a HPLC, de ma egyszerűen és olcsón mérhetőek ELISA-val. Sajnos ez a megállapítás nem teljesen helytálló. A gyógyszerszint részlegek valamennyi diagnosztikai laboratórium legdeficitesebb részlegei közé tartoznak, tehát olcsónak semmiképpen nem mondhatóak, de ami még fontosabb az ELISA nem igazán releváns MTX mérés esetén hiszen a sokkal gyorsabb FPIA vagy ECLIA módszerek teljesen kiszorították, mivel az ELISA sürgős eredményközlésre alkalmatlan lenne.

Fontos lenne tudni gyakorlati szempontok miatt, hogy mi volt a leletáfordulási idő amikor a MTX szintek HPLC-vel kerültek meghatározásra?

## 3. A malignus betegségek kivizsgálására vonatkozó kérdések.

A bifenotípusos ALL nevezéktant az utóbbi években felváltotta a kevert fenotípusú (mixed phenotype) akut leukémia (MPAL). Kérdezem, hogy a bifenotípus mellett volt-e bilineáris esetük vagy azokat kizárták a vizsgálatból?

Az 51. oldalon említett MRD analízis hány esemény analízise alapján történt? Ez nagyon fontos kérdés, mivel ez determinálja azt az eseményszámot amely alapján az MRD státuszát megadjuk.

A 70. oldalon lévő fvs sejtszám medián és átlag jelentős eltérése arra utalhat, hogy volt néhány extrém magas fvs számú beteg. Hogyan alakult az ő prognózisuk pl. 100 G/L feletti kezdeti fvs számnál.

Mit ért a szerző az alatt (145. oldal) hogy az MRD vizsgálatokban a hagyományos morfológia jól használható? Hiszen 5% alatt ez nem alkalmazható.

A szerző említi a 157 oldalon, hogy az MDR fehérjék pumpafunkciója alacsonyabb volt, ezt milyen módszerrel vizsgálták?

Egy komoly és valószínűleg nehezen megválaszolható koncepcionális kérdés az, hogy vajon mi lehet az oka annak, hogy a P-gp gátlók sikertelenek bizonyultak még olyan malignus hematológiai kórképek kezelésében is (pl. AML) ahol az MDR fehérjék patofiziológiai jelentősége evidens?

#### **4. Laboratóriumi mérések és mértékegységek használatával kapcsolatos észrevételek.**

Az 59. oldalon a szerző a vérsejtszámokat G/L és  $10^9/L$  mértékegységben adja meg ami ugyanaz, ezt célszerű lett volna egységesíteni.

Elképzelhető-e, hogy a nem általánosan használt hidroxilált-MTX mérés helyett a nefrotoxicitást cystatin C-vel kövessük?

A 70. oldalon a szerző azt írja, hogy 2 esetben nem volt értékelhető a perifériás vér blast aránya, hogyan kell ezt értelmezni?

A szerző által a 89. oldalon említett hypoproteinemia fokát mennyire befolyásolhatja az, hogy a kezelés során a beteget jelentős mértékben hidrálják? Normálták-e valamilyen egyéb paraméterre a total protein értékeket?

Nem világos, hogy a 22. ábrán miért tér el jelentősen a GPT aktivitás már a kezelés előtt (0. napon) a kétféle MTX protokoll ( $2 \text{ g/m}^2$  vagy  $5 \text{ g/m}^2$ ) alkalmazásakor?

Milyen bilirubin szintet tekint a szerző toxikusnak (102. oldal).

#### **5. Egyéb észrevételek, kérdések.**

- A rövidítések talán túlságosan tág körre terjednek ki (4. oldal) néhány olyan kifejezés is rövidítésre került pl. aktiváló funkció, ami nem szerepel túl sokszor és maradhatott volna rövidítés nélkül

- A 10. oldalon a szerző csecsemők és az 1 év alattiak, én még úgy emlékszem, hogy a csecsemők az 1 év alattiak.

- A 10. oldalon a szerző említi, hogy a T-sejtes ALL-ek túlélése szignifikánsan rosszabb Magyarországon a B-sejteseknél. Ez nem egy általánosan megfigyelhető jelenség?

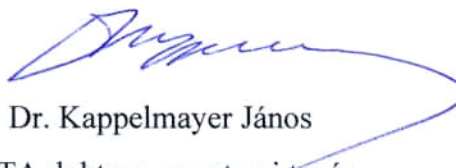
- Célszerű lenne, hogy vagy a latin vagy a magyar írásmód kerüljön alkalmazásra, mely ezen értekezésben gyakran keveredik pl. mukozitis, dermatomizitis, colitis, caszpáz, stb.
- A 134. oldalon a dimenzió hibás g/dL helyesen g/L lenne.
- Elírások P-glikoprotein (nagy P-vel írandó, ATB-bindin (16. oldal) helyett ATP-binding
- A rövidített seöfeh és sekreat, sebi nem javasolt és gyakran félreérthető rövidítések.

### **Az értekezéssel kapcsolatos opponensi vélemény összefoglalása**

Kovács Gábor doktor MTA doktori értekezése két nagy jelentőségű és komoly diagnosztikai és terápiás konzekvenciával járó kórkép kezelésével kapcsolatos kutatásait foglalja össze. A szerző mind itthon, mind külföldön elismert gyermekhematológus-onkológus és kutatómunkája szervesen kapcsolódik klinikusi tevékenységéhez. Kovács Gábor doktor iskolateremtő munkáját, a számos senior szerzős nemzetközi publikáció és három végzett PhD hallgató bizonyítja. Publikációinak jelentős a nemzetközi idézettsége és kiemelendő, hogy valamennyi - az értekezésben felhasznált - tudományos eredményét hazai kutatói környezetben érte el.

Az értekezés nyilvános vitára bocsájtását, majd azt követően a fokozat odaítélését támogatom

Debrecen, 2018. május 15.



Dr. Kappelmayer János  
MTA doktora, egyetemi tanár