

Opponensi vélemény

Dr. Tóvári József: „A tumor környezetének hatása a daganatok progressziójára” című
MTA doktori értekezéséről

Az elmúlt évek során a malignus megbetegedések kezelésében számos áttörésnek lehettünk tanúi, döntően a genomikai technológiák forradalmi fejlődéséhez köthető új tudományos ismeretek következtében. A jelentős előrelépések ellenére a különböző daganatok molekuláris profilalkotása igen gyakran önmagában nem elégséges az adott entitás teljeskörű feltérképezéséhez, és ezáltal a kívánt terápiás válasz eléréséhez. A jelenség hátterében minden bizonnyal kiemelt szerepet játszik a tumor valamint a (mikro)környezetének kapcsolata, amely mind a mai napig az onkológia egy kevésbé feltérképezett, mondhatni kiaknázatlan területe. Mindezek alapján a doktori értekezés témája rendkívül aktuális, az értekezésben ismertetett eredmények, melyek közt több ízben bizonyos folyamatokat elsőként írtak le a szerzők nem csak hazánkban, de nemzetközileg is úttörő jellegűnek tarthatók.

Dr. Tóvári József munkájának középpontjában a daganatsejtek mozgásának részletesebb megértése, valamint az áttétképződést befolyásoló különböző külső környezeti hatások *in vitro* és *in vivo* körülmények közötti vizsgálata áll. A közel két évtized szakmai tevékenységére épülő dolgozat eredményei módszertani szempontból az eredmények rendkívül széles technológiai platformra épülnek. A munka során a legkorszerűbb *in vitro* sejtes vizsgálatok mellett áramlási citometriai mérések, molekuláris, elsősorban konvencionális és kvantitatív PCR alapú eljárások, 2D és 3D modellek, Western-blot analízisek, valamint különböző állatmodellek is szerepet kaptak.

A dolgozat gondosan és igényesen megszerkesztett mű, az eredmények a jelentős tömörítés ellenére követhető formában, célratörően és világosan vannak bemutatva. A 162 oldalas szöveg ('érdemi' rész 112 oldal) klasszikus szerkesztési elvet követ, melyben az első 28 oldal a bevezetést taglalja, melyet az öt pontban megadott célkitűzések majd egy rövid, világos metodikai áttekintés követ 22 oldal terjedelmén. A metodikai ismertetőt az eredmények részletes közlése követi 35 oldalon keresztül. Az eredmények mértéktartó diszkussziója 20 oldalt vesz igénybe, amit egy oldal következtetés, majd a doktori munka új megállapításainak hat pontban való összefoglalása zár. A szemléltetést 56 ábra és 11 táblázat segíti. Az ábrák kivitelezése gondos, valamennyi esetben magyar feliratokkal rendelkezik, a szerző nem csak beemelte a közleményekből származó angol ábrákat. A dolgozatban elütés minimális mértékben található, a fogalmazásmód világos, a nyelvezet megfelelő. A hivatkozások száma bőséges (428) és összetétele napra kész. A dolgozat megértését egy kétoldalas rövidítésjegyzék is segíti. Jelentős kritikai megjegyzésem a formátum tekintetében nincs.

A Jelölt doktori értekezésében az alábbi hat új tudományos megfigyelést tette, melyeket a bíráló természetesen relevánsnak tart és elfogad.

1. Kutatásaik során a szerző és munkacsoportja elsőként írták le, hogy egy humán fibroszarkóma-sejtvonal kétdimenziós mozgása során nem a fibroblasztokra, hanem a hal epidermiszsejtekére jellemző morfológiát mutat.
2. Az eredmények második fejezetében a szerző a heparin humán melanómasejtek mozgására gyakorolt hatásának vizsgálata során leírták, hogy *in vitro* körülmények között gátolja a sejtek migrációját és invázióját. Mindemellett *in vivo* kísérletes rendszerben a heparinok humán melanóma sejtekre kifejtett tüdő-kolonizációt gátló hatásáról is beszámolnak.

3. A hipoxia hatásának tanulmányozása során kapott eredményei alapján a magasabb alapmotilitással rendelkező daganatsejtvonalak in vitro körülmények között magasabb mozgási aktivitást mutattak, amely korrelációt mutatott az in vivo áttétképző képességgel.
4. A szerző és munkacsoportja az irodalomban először számolt be az endoteliális progenitorsejtek klinikai és prognosztikus szerepéről klinikai tüdőrákmintákban.
5. Szintén elsőként számoltak be az exogén rekombináns humán eritropoetinek azon hatásáról, mely során alkalmazásuk fokozza az intratumorális endothélsjtek proliferációját, ezáltal nagyobb átmérőjű, szabálytalan ereket képezve és elősegítve a kemoterápiás ágensek antitumorális hatását.
6. A szerző klinikai mintákon elsőként írta le a III.-IV. stádiumú tüdő-adenokarcinómás betegek esetében az alacsony EPOR-expresszió (eritropoetin-receptor) kedvezőtlen prognosztikus hatását.

A tudománymetriai adatokat illetően a PhD fokozata elnyerése óta (1999) közölt, az értekezés alapjául szolgáló közlemények száma összesen 19, melyből 16 lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény, míg 3 magyar nyelvű közlemény. Az előbb felsoroltak közül 4 esetben elsőszerzős, valamint 9 utolsószerzős közlemény található a publikációs listában. A 19 közlemény összesített impakt faktora: 140.966, ami remek teljesítmény. Ezen felül a PhD fokozat elnyerése óta további 75 nemzetközi, valamint 14 magyar nyelvű közlemény született. Az MTMT adatbázis alapján a Jelült Hirsch indexe: 31, összes idézettsége: 2934.

A dolgozathoz kapcsolódó kérdések:

- 1) A Jelölt a sejtvonalakat alkalmazó kísérletektől egészen az in vivo vizsgálatokig tartó spektrum mentén alkalmazott metodikákat eddigi munkája során. Figyelembe véve a sejtvonalak kapcsán felmerülő kritikákat azok reprezentativitásával kapcsolatban, valamint az állatkísérletek egyre szűkülő lehetőségeit, mit gondol hol van/lesz a helye ezeknek a modalitásoknak a mai modern alkalmazott (gyógyszercélpontok, biomarkerek azonosítását célzó) onkológiai kutatásokban, figyelembe véve a 3D bionyomatást, illetve egyéb in silico sejtmodellek térnyerését is?
- 2) A tumor mikrokörnyezet szerepe a daganatok progressziójában, sőt bizonyos terápiákra adott válaszában mára egyértelműnek tűnik, mégsem látjuk ezen megközelítések térnyerését a mindennapi terápiás gyakorlatban. Mit gondol mi a tumor mikrokörnyezetet célzó, moduláló terápiás megközelítések elterjedésének gátja, várható ennek kapcsán áttörés a közeljövőben?
- 3) A hipoxiához kapcsolódó vizsgálatoknál a Jelölt a normoxiára 21%-os O₂ érték mellett hivatkozik. Mit tekinthető normoxiának/hipoxiának *in vivo* körülmények között a sejtekben/szövetekben?
- 4) A Jelölt eredményei alapján az EPO kezelés sugárterápiára adott válaszában is pozitív befolyásoló faktornak bizonyult. Mi lehet az emögött rejlő mechanizmus?
- 5) A Jelölt eredményei alapján a magasabb EPOR szint jobb túléléssel társult NSCLC betegek esetében. Ismert volt az NSCLC betegek molekuláris profilja, a legfőbb driver eltérések tekintetében? Volt olyan betegek, akinél célzott terápiát alkalmaztak? Elképzelhető korrelációt ezen paraméterek függvényében?
- 6) Hasonló kérdés merül fel az endoteliális prekursorsejtek prognosztikus szerepével kapcsolatban NSCLC-ben, ismert volt-e a betegek fő driver mutációs státusza (EGFR, ALK1, ROS1, BRAF, KRAS eltérések), és elképzelhető-e összefüggés ennek mentén?

A bíráló véleménye, hogy Dr. Tóvári József doktori habitusa és az értekezésben bemutatott két évtizedes konzekvens és a nemzetközi tudományos vérkeringésbe is beépülő eredmények alapján az igényesen összeállított értekezés javasolható a nyilvános vitára, és sikeres védelem esetén az MTA doktora fokozat odaítélése messzemenően támogatható. A magas színvonalú munkához tisztelettel gratulállok!

Budapest, 2023. május 28.



Dr. Bödör Csaba
egyetemi tanár, MTA doktora
Semmelweis Egyetem
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet