

Válasz Prof. Dr. Kiss Csongor kérdéseire

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Professzor Úr pozitív állásfoglalását doktori értekezésem tartalmi és formai követelményeit illetően az MTA doktora fokozat megszerzése érdekében. Köszönöm elismerő szavait nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményeinkkel kapcsolatban, hogy kutatásainkat kiemelt fontosságúnak tartja. Külön köszönöm az aprólékos nyelvi- és írásmódbeli hibákra vonatkozó bírálatát.

Feltett kérdéseire tételesen az alábbiakban válaszolok:

1. 12. o. 2. Mely kemoterápiás szerek, illetőleg kombinációk hozhatók leginkább összefüggésbe MPN kialakulásával, illetőleg progressziójával? Érdemes megjegyezni, hogy sok más neoplastikus folyamathoz hasonlóan, a túlsúly és az obezitás is az MPN kockázati tényezői közé tartozik.
 - Alkiláló szerek 8-10 év múlva, topo izomeráz2 gátlók 2-3 év múlva. Túlsúly és obezitás is de leginkább a „láncdohányzás”.
2. 15. o. Az 1. bek. utolsó mondata így hangzik: “A többlépcsős folyamat a mutációk következményeképpen egyre erősödő neoplasiás jelleget eredményez, ez felelős a fokozódó malignitásért.” PV (és ET) esetek jelentős arányában KIZÁRÓLAG egyetlen mutációként a JAK2 V617F mutatható ki. Ez az egyetlen mutáció azonban ezekben az egyedekben nem CHIP-et, hanem PV-t vagy ET-t, azaz egy nyilvánvalóan neoplastikus elváltozást okoz. Kérdésem: feltétlenül szükségesek-e további “csapások”, további mutációk ahhoz, hogy a CHIP-ből “valódi” neoplastikus elváltozás vájlék?
 - A progresszióhoz feltehetően további „non-driver” mutációk szükségesek, talán a JAK amplifikációja is önmagában is elég lehet, de feltehető, hogy „loss of heterozigosi” – „uniparentált disomy” mindkét allél mutációja is szerepet játszik.
3. A 16. o. Sajnálhatjuk, hogy a 2.7 alfejezetben szerző nem tér ki az endothel sejtek lehetséges kóroki szerepére a MPN-kban és CHIP-ben fellépő kardiovaszkuláris szövődmények járulékos tényezőjeként. A neoplastikus klónhoz nemcsak a vérképzőszervi őse- és elődsejtek, érett vér alakos elemek tartoznak, hanem az endothel sejtekben és elődsejtjeiben is kifejeződik a patogén mutáció. Ez az “endothelopathia” kimutathatóan hozzájárul a thrombotikus események kialakulásához és az egyéb vaszkuláris szövődményekhez. Feltételezhető, hogy a csontvelői vaszkuláris haematopoiitikus “niche”-ben kifejeződő patogén mutáció serkenti az ugyancsak mutáns vérképző őssejtek szaporodását, ezáltal hozzájárul a folyamat amplifikációjához. Az endothel sejtek érintettségéről MPN-ben csupán a “Konklúzióban”, a 96. o. 7. sorában, egy félmondatban tesz említést a szerző. Az endothel sejtek valószínűsíthető kóroki szerepére éppen szerző esetismertetésben

bemutatott betegének kórtörténete és kórlefolyása mutat rá látványos módon.

- Valóban a patogén csontvelői „niche” és a driver mutációt hordozó endothél szerepe is fontos kóroki tényező.
4. A 18. o.1. bekezdésében szerző által megfigyelt és több előadás keretében bemutatott, nyomtatásban közölt esetről olvashatunk. A leírás szerint az ischaemiás kardiovaszkuláris betegségben szenvedő személynek 0,018%-os variáns allél frekvenciájú (VAF) JAK V617F mutációja (CHIP klónja) volt. A klonális terhelés Ropog IFN kezelés hatására csökkent – a beteg panaszainak és tüneteinek mérséklődésével párhuzamosan. Kérdésem, milyen módszerrel történt a VAF meghatározás, mi az adott módszerrel történő kimutathatóság (LLD), illetőleg a kvantitálhatóság (LLQ) határa.
- Droplet digital PCR, határérték 0,01%
5. 30. o. 3.6.5. A címben az IFN-alfa hatásmechanizmusának leírását ígéri a szerző. Ugyanakkor a szövegben csupán “interferon”-t említ, ami túlzó általánosítás. A rövid bekezdésben vázlatosan leírt hatásmechanizmus ugyanis az I-es típusú interferonokra (ezek egyike az IFN-alfa), és valamelyes átfedéssel a III-as típusú interferonokra érvényes. A II-es típusú IFN (IFN-gamma) jelátviteli mechanizmusa, egyúttal biológiai hatása, eltér az I-es típusú interferonokétól.
- Köszönöm a pontosítást, csak interferon alfáról szól.
6. A 3.7. fejezet teljes terjedelmében (33-az ET-vel kapcsolatos vizsgálatokról szól. A fejezetben több helyütt, több szempontból összehasonlítja a konvencionális HU+ASA kezelést az anagrelid kezeléssel. Megállapítja, hogy az anagrelid kezelés mint a TE események, mind a transzformáció, mind a túlélési mutatók tekintetében kedvezőbb eredményt kínál, mint a HU-ASA kezelés.
- Eredményeink ezt bizonyították.
7. A 43. o. utolsó bekezdésében összehasonlítja az IPSET és R-IPSET modellek szenzitivitását és specificitását. Milyen módszereket használt a szerző a szenzitivitás, ill. a specificitás vizsgálatára? A 3.7.1 “Betegek és módszerek” alfejezetben nem találjuk a módszer leírását. Hasonlóan, a 79. o. 4.7.5.2.3 alfejezet 16. és 17. táblázatában feltüntetett szenzitivitás és a specificitás értékek meghatározásának módja sincs sem a táblázathoz tartozó szövegben, sem a megelőző “Módszerek” alfejezetben megadva. A görbe alatti terület (AUC) feltüntetése ROC analízisre utal. Későbbiekben megállapítja, hogy a legerősebb prognosztikai modellnek az R-IPSET bizonyult.
- A módszer leírása a statisztika 3.7.1.3 fejezetben található. A statisztikai elemzéshez a 3.2.1. verzió számú R statisztikai szoftvercsomagot használtuk.

8. 51-52. o. A 3.7.2.7 alfejezetben megállapítja, hogy a CALR-pozitív betegeknek hosszabb a PFS és OS értéke, mint a többi ET betegé.
- Irodalomból is ismert adat.
9. 4.7.5.1.6 Szerző ebben a pontban nem írja le, hogy milyen tényezőket minősít “cardiovasculáris rizikófaktoroknak”, és a kockázati tényezők alapján hogyan definiálja a “magas CV kockázatot”. Kétségtelen, hogy a további alpontokban megjelenik több kardiovaszkuláris rizikótényezőnek tartott állapot, de a lista nem komprehenzív, néhány kiemelt tényező elemzésével találkozunk.
- Magas CV kockázatnak tartottuk, ha hipertónia, emelkedett koleszterin és DM2 együtt fordult elő. (Egyébként az irodalomban legelterjedtebb R-IPSET klasszifikáció nem is tartalmazza az ún. cardiovascularis rizikótényezőket.)
10. 79. o. Az értekezés egyik kiemelkedő értéke, ahogyan szerző ezen a helyen rámutat a Landolfi- és a Tefferi-féle kockázatbecslési eljárások között meglévő ellentmondásra, hogy ui. míg az egyik szisztéma a beteget alacsony, addig a másik rendszer a magas kockázati csoportba sorolja. A saját adatok alapján levont következtetés mértéktartó, óvatos. Idézem: “ ... ebben a populációban a Landolfi rendszer valamivel megbízhatóbb előrejelzést nyújtott a TE események bekövetkezését illetően, mint a Tefferi által jegyzett módszer. ... mindez messzemenő következtetések levonását nem teszi lehetővé.” Az olvasóban joggal felmerülő kérdésre, hogy nincs-e szükség a jelenleginél megbízhatóbb klinikai vagy laboratóriumi biomarkerekre a thrombosis-kockázat becslésére, szerző a következő alfejezetben (4.7.5.4.) ad választ. Ebben ismerteti egy új TE rizikórendszer létrehozását és validálását. Ez az értekezés egyik különösen értékes új eredménye, mivel az új rendszer specificitása és prediktív értéke meghaladja a két korábbi rizikóbecslő módszerét. Sajnos a specificitás és szenzitivitás (19. táblázat) meghatározásának módszerét itt sem fejtí ki a szerző, bár a megadott görbe alatti terület (AUC) érték ROC görbe-analízisra utal.
- A PV csoport teljes statisztikai elemzését (beleértve az új rizikórendszer adatait) Fekete János Professzor Úr végezte, neki köszönhetjük, hogy ezen adatokat nyertük és ilyen értékes új rendszert sikerült alkotnunk. Az általa alkalmazott módszer: „Az elemzések során leíró statisztikát, logisztikus regressziót és kockázatbecslést végeztünk. A leíró statisztika az esetszám, szórás, medián, percentilis 25, percentilis 75, minimum és maximum megadásával történt folytonos változók esetén; valamint esetszám és az előfordulási gyakoriság megadásával kategorikus változók esetén. A logisztikus regressziós modellek ENTER módszerrel készültek. Az esélyhányados kiszámítása keresztátlák segítségével történt. Valamennyi analízis SPSS 25 verzióval történt. Az általános szignifikanciaszint $p < 0.05$. Az esélyhányadosok kiértékelése során szignifikánsnak azokat az értékeket tekintettük, amelyek nem metszték az 1.0 értéket.”

11. Ugyancsak fontos megállapítás, hogy (84. o. 4. bek.) hogy a HU+ASA kezelés hatékonysága nem megfelelő PV-ban.
- Eredményünk ezt igazolta.
12. 86-87. o. Szerző a 4.9 alfejezetben új terápiás lehetőségekről ír PV-ben kiemelve saját és mtsai szerepét az elvégzett, már publikált, és folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban. A 4.9.1 alfejezetben a ruxolitinnal, a 4.9.2-ben a Ropeginterferonnal kapcsolatos megfigyeléseket összegezi röviden, az idézett klinikai vizsgálatok eredményeinek részletes ismertetése nélkül.
- A publikációkat idézem, mivel csak társszerző voltam bennük, ezért részletes eredményeket nem mertem közölni. (Hiszen a publikációkban szerepel.)
13. 138-140. o. A (12)-es, (20)-as és (28)-as számú közleményekben bemutatott eredmények megítélésem szerint nem tartoznak szorosan az értekezés tárgyához. Szerencsésebbnek tartanám az “Egyéb in extenso közlemények jegyzékében” feltüntetni ezt a három közleményt.
- Köszönöm, korrigáljuk.
14. 139. o. A (17)-es tétel nem teljes terjedelmű (in extenso) közlemény, hanem idézhető ASH absztrakt. Feltüntetése a disszertációt megalapozó in extenso közlemények között nem megszokott gyakorlat.
- Köszönöm, korrigáljuk.

Köszönettel:

Dr. Egyed Miklós