

Bírálati vélemény
Dr. Egyed Miklós
MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés

Dr. Egyed Miklós 2023-ban nyújtotta be 149 oldal terjedelmű értekezését, amelyhez 49 oldalas tézisfüzet csatlakozik. Viszonylag rövid bevezetést követően dolgozatát négy nagy egységre tagolja: a meghatározatlan jelentőségű klonális vérbépzés ("clonal hematopoiesis of indeterminate potential"; CHIP) kérdéskörének tárgyalását követően egy-egy nagyobb egységet szán a három klasszikus nem-Philadelphia-pozitív myeloid neoplasiának, az essentiális thrombocythaemiának (ET); a polycythaemia vera-nak (PV); valamint a myelofibrosisnak (MF). Ezen a négy nagyobb egységen belül felismerhetők a klasszikus szerkesztésmód elemei. Legtökéletesebben az ET fejezet tagolódik felismerhetően, illetőleg megnevezetten bevezetés, szakirodalmi áttekintés, célkitűzések, betegek és módszerek, eredmények, megbeszélés és összefoglalás alfejezetekre. A másik három nagy fejezetben a klasszikus tagolás szándéka, logikája és elemei felismerhetők, de tételesen, alcímekkel is megkülönböztetve nem találhatók meg minden részletében. Az értekezés áttekinthető, olvasmányos, élvezetes mű. Az értekezést néhány oldalas konklúzió és a szokásos köszönetnyilvánítás, kulcsszó-jegyzék, táblázatok és ábrák jegyzéke, 266 tételes irodalomjegyzék, az értekezést megalapozó és egyéb saját in extenso közlemények jegyzéke, valamint a scientometriai mutatók táblázatos bemutatása zárja. A munka nyelve magyaros, stílusa gördülékeny. A fellelhető tipográfiai, ortográfiai, szerkesztési hibákról a tételes bírálatban említést teszek. Összességében, véleményem szerint, a mű eleget tesz az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai kritériumoknak.

Tartalmi szempontból a mű kiemelkedő jelentőségű. Ha a PubMed adatbázis kereső ablakában a "Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms" keresőszavakat adjuk meg, a megjelent közlemények száma exponenciálisan növekszik. A kérdéskör a hematológia egyik gyorsan változó, markánsan fejlődő, kiemelt klinikai és népegészségügyi jelentőségű szakterülete. Ehhez a szaktekintélyeket, klinikusokat és kutatókat foglalkoztató szakterülethez járul hozzá jelölt nemzetközi szinten is jelentős, elismert új eredményekkel, eredeti látásmóddal. Innovatív szemlélete számomra az értekezés első nagy fejezetében a legnyilvánvalóbb. Egyetlen gondosan követett és példaértékűen kezelt beteg esetközlése világított rá, elsőként a szakirodalomban, hogy a "nem determinált jelentőségű" klonális hemopoézis, még igen csekély méretű mutáns (esetünkben JAK2V617F mutáns) klón jelenléte esetén is igenis nagyjelentőségű, mivel súlyos kardiovaszkuláris szövődeményeket idézhet elő, melyek az adequat gyógykezeléssel, a neoplasztikus klón gyökeres visszaszorításával megszüntethetők. Megfigyelésére alapozva nemzetközi együttműködés formálódott, amelytől a jövőben joggal remélhetünk igen értékes eredményeket. Jelölt új megállapításait bírálatom végén még összegezni fogom, azonban már itt és most szeretném leszögezni, hogy fő érdeme egy nemzetközi szinten jegyzett átfogó hazai munkacsoport, a HUMYPRON és hozzá

tartozó komprehenzív adatbázis létrehozása és működtetése, valamint ennek szerves integrálása egy nagyobb európai együttműködésbe, az Osztrák Tudományos Akadémia által létesített CEMPO szervezetbe. Másik, kevés tudóst, különösen napjainkban kevés tudóst jellemző erénye – a türelem. Az adatbázis elemzésére szánt követési idő az egyik legtartósabb a hasonló felmérések közül: medián 7-10 évet fog át (PV, ill. ET esetében).

A hosszú időn át követett adatbázis a klinikai kutatómunka kincsházaként az értékes közlemények gazdag forrásává vált. Jelölt értekezését 28 közleményre alapozza, amelyek mindegyikének első vagy utolsó (senior) szerzője. A közlemények közül 13 magyar nyelven, hazai szaklapokban, a többi angol nyelvű, lektorált, többségében kiemelkedő szcientometriai mutatókkal rendelkező folyóiratokban jelent meg. Összegezve, jelölt munkássága és munkája tartalmi szempontból is tökéletesen megfelel az MTA doktori értekezésekkel és az MTA doktoraival szemben támasztott elvárásoknak.

Tételes észrevételek

3. o. Tartalomjegyzék – ezeken az oldalakon és a 103. oldalon is?
4. o. A szövegben több helyen találkozunk a magyaros és latin helyesírás keveredésével egy szón belül. Így pl. a rövidítések jegyzékében és több helyütt a dolgozatban: “acetylszalicisav”, “cyclooxygenáz”
“újgenerációs” - egybeírjuk
- 7.o. 4-6 sor: MF-ra is jellemző a csv hypercellularitása és a PBL-ban a vvs-k, fvs-k és Thr-k számának növekedése?
- 8.o. 1-2 sor: Osztrák tudományos AkadémiáJA – indokolatlan a birtokrag használata
12. o. 2. Mely kemoterápiás szerek, illetőleg kombinációk hozhatók leginkább összefüggésbe MPN kialakulásával, illetőleg progressziójával? Érdemes megjegyezni, hogy sok más neoplasztikus folyamathoz hasonlóan, a túlsúly és az obezitás is az MPN kockázati tényezői közé tartozik.
14. o. 2.4 bek. második mondatának állítása saját adatokat, vagy irodalmi hivatkozást igényel.
14. o. Ugyanez vonatkozik a 2.5 bek. állítására is.
- 15.o. 4. Sor elütés : “az gyulladáshoz”
15. o. Az 1. bek. utolsó mondata így hangzik: “A többlépcsős folyamat a mutációk következményeképpen egyre erősödő neoplasiás jellegű 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 váljék?

A 15. o. utolsó bek. egyetlen mondatában “myeloid transzformációt” említ. Kérdésem, a CHIP, és az MPN nem a myeloid sejtvonalat alapvetően érintő állapot? Mit kell ebben az esetben “myeloid transzformáció” alatt értenünk?

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 ősz- 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 haematopoietikus “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.

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 Ropeg 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.

21. o. utolsó sor és több helyütt a szövegben: a “basophylia” helyesírása hibás. Helyesen: “basophilía”

26. o. 4. tbl. A latinos és magyaros helyesírás keveredése egy-egy szón belül nem szerencsés: “Hyperkoleszterinémia”, “hypertrigliceridémia”.

29. o. utolsó bek. 4. sor: “Kevert” helyesírás: “phosphodiészteráz”

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.

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.

A 33. o-on, a 3.7.1.1 alfejezet 4. francia bekezdésében a minor venás események PV-val történő összefüggéséről (helyesebben annak hiányáról) szól. Hogy kerül ebbe az ET-ről szóló fejezetbe a PV?

40. o. 2. sor: "... gyakorolt a kezelés megkezdését követő TE eseményekre, az a diagnózist megelőzően ..." a mondatból kimaradt egy vessző és egy határozott névelő (piros karakterekkel szedve) – ezek nélkül értelmetlen a mondat.

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.

44. o. Újabb példa a latinos és magyaros helyesírás keveredésére egy szón belül: 3.7.2.4 címsorban: "secunder" – és később a szövegben

50. o. 3.7.2.6 2. Hibás a többes számú alany egyeztetése az egyes számú állítmánnyal: "...magas rizikójú betegek szignifikánsan gyakrabban fordult elő ..."

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.

A „CALR-pozitív” „mutáció-negatív” és „mutáció-pozitív” összetett szavakból kimaradt a kötőjel.

53. o. 2. bek. 1. sor: "thrombocytaszám" – egybeírjuk

53. o. lejjebb: "metaanalízis" - egybeírjuk

53. o. utolsó előtti 3. sor: kicsit túlzó központosítás: pont-vessző-pont: "... kezelésben., . "

57. o. 3. bek, 2. sor: "nemcsak" – egybeírjuk

60. o. 4.2. fejezet 2. bek 3-4. sor: "fehérvérsejtszám" – egybeírjuk

63. o. 22. "ábra" – valójában táblázat – benne több magyar-latin kevert helyesírású szóval: ami még nem fordult elő, az a "thrombocitózis"

69. o. A 28. ábra: A szöveggörnyezetből vélhetően saját adatokat tartalmaz. Mi indokolja az angol nyelvű szöveg használatát? Ha saját angol nyelvű közleményből származik, a forrást akkor is fel kell tüntetni, hiszen a szerzői jog átruházásra került a kiadóra.

70. o. 2. bek. 2. sor: Felesleges szóköz a szó és az azt követő vessző között: "... 43 , ..."

72. o. 2. sorában, majd azt követően a fejezetben következetesen a "KI" rövidítéssel találkozunk, aminem a magyarázata megtalálható a "Rövidítések jegyzékében", azonban a szövegben, az első említés kapcsán, pl. a "Módszerek" alfejezetben, a statisztikai módszer szabatos leírása kapcsán is meg kell adni

73. o. utolsó bek. első sor: Hiányzó szóköz az abszolút érték és utána, a zárójelben feltüntetett relatív érték között: "... 12(23,5%) ..."

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.

74. o. 4.7.5.1.9 Egy szón belül ebben az alfejezetben következetes a cukorbetegség latin nevének magyaros, illetőleg latinos helyesírása. Ugyanakkor zavaró, hogy a címben a latin helyesírású "diabetes mellitus"-szal, egyetlen sorral lejjebb már a magyaros helyesírású "diabetesz"-szel találkozunk.

75. o. Kevert latin-magyar helyesírás: "hypertóniás"

4.7.5.1.10. alfejezet utolsó mondatának végéről lemaradt a mondatzáró írásjel.

4.7.5.1.11. első sorában a mennyiséget jelölő számérték és a dimenziót jelző pg között hiányzik a szóköz.

78.o 1. bek. 5. sor: A diagnosis "Dg" rövidítésével eddig nem találkoztunk!

2. bek. utolsó sor: többszörösen hibás központosítás és egybeírás: "követően.(p= 0,005, az eredmény erősen szignifikáns.) "

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 fejti ki a szerző, bár a megadott görbe alatti terület (AUC) érték ROC görbe-analízisra utal. Kissé sajnáljuk, hogy a "valószínűségi arány" kifejezés helyett hibrid angol-magyar kifejezést "likelihood arányt" használ a szerző.

81. o. 4.7.5.3: A címben latin helyesírású "transformation", alatta, az első sorban és később, Magyar helyesírású "transzformáció" áll.

4.7.5.4 2. bek. 4. sor: Hibás központosítás: " ... (, Tekintettel arra ..."

83. o. 4. sorban helyesen: "thrombophilia"; 5. sorban, a "több mint" közé nem teszünk vesszőt.

Ugyancsak fontos megállapítás, hogy (84. o. 4. bek.) hogy a HU+ASA kezelés hatékonysága nem megfelelő PV-ban.

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 ruxolitinibbel, a 4.9.2-ben a Ropoginterferonnal kapcsolatos megfigyeléseket összegezi röviden, az idézett klinikai vizsgálatok eredményeinek részletes ismertetése nélkül.

93. o. "Kevert" helyesírás: "hemolysis"

94. o. 3. bek. 1. sor: Hiányzó szóköz a számérték és a dimenzió (G/L) között

95. o. 2. bek. 13. sor: Az "NGAL" rövidítés magyarázata nincs megadva. Két sorral lejjebb a "FU" rövidítésé sem szerepel a szövegben (és a "Rövidítések jegyzékében" sem) – miért nem lehet "FU" helyett a magyar "utánkövetés" kifejezést használni?
96. o. 3. bek. 2. sor: A "CH" rövidítés magyarázata nincs megadva.
98. o. 9. sor: "Kevert" helyesírás: "hemopoesis"
103. o. A "Tartalomjegyzék" fejezetcím jelentős "elírás", ugyanis a fejezet az irodalomjegyzéket közli. Ez az elírás a tézisfüzetben már kiküszöbölésre került.
- 137-138. o. (3)-as, (8)-as és (10)-es közlemények hiányosan vannak feltüntetve, a folyóirat neve után hiányzik a megjelenés évének, a folyóirat évfolyamának, valamint az oldalszámoknak a megadása. Nincsenek feltüntetve a közleményre tett esetleges hivatkozások sem.
138. o. és 140. o. A (11)-es és (24)-es számú közlemények az Orvosi Hetilapban jelentek meg, hasonlóan több más, az Orvosi Hetilapban megjelent, a disszertációt megalapozó közleményhez. Azonban, ellentétben a többi, Orvosi Hetilapban megjelent közleménnyel, ennek a két tételnek a címe angolul van megadva. Mi teszi ezt indokolttá?
- 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.
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.
- A (19)-es tétel időközben megjelent: 2023 Aug;111(2):263-270.
doi: 10.1111/ejh.13992. Epub 2023 May 19.
- 142-147 o. A (11)-es, (12)-es,(14)-es, (16)-os, (23)-as, (25)-ös, (26)-os, (28)-as, (30)-as, (31)-es és (34)-es tételek vélhetően kongresszusi absztraktok és nem in extenso közlemények. Átszerkesztésük a jegyzékből egy "Idézhető kongresszusi absztraktok" jegyzékbe megfontolható.

Összefoglaló vélemény

Egyed Miklós dr. kiváló hematológus szakember. Tevékenysége szerencsésen és sikeresen ötvözi a kiemelkedő klinikusi és kutatói kvalitást. Az értekezésben olvasható eredmények jelentősek, újdonság értékűek, amelyekből szerző mértéktartó és helytálló következtetéseket von le.

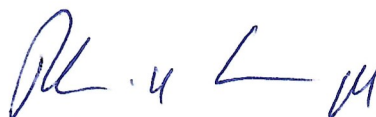
A munka kiemelkedő eredményeit az alábbiakban foglalom össze:

- Szerző elsők között mutat rá a CHIP szerepére a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában. A bemutatott eset kedvező terápiás válasza előrevetíti, hogy a kardiovaszkuláris szövődmények megfelelő kezelés mellett visszafordíthatók. Klinikailag releváns, publikált megfigyelése nemzetközi kollaborációt indított útjára, amelytől további jelentős új eredmények születését remélhetjük.
- Szerző alapvető szerepet töltött és tölt be a hazai HUMYPRON munkacsoport és adatbázis létesítésében és működtetésében, vezető szerepet vállalt a nemzetközi CEMPO szervezet működtetésében. A HUMYPRON adatbázisba bevitt több mint 600 ET és PV beteg adatainak elemzésével szerző és munkatársai számos értékes új eredményhez jutott, amelyeket vezető hazai és rangos nemzetközi folyóiratokban közöltek. Az elemzés kiemelkedő értéke a hosszú megfigyelési időszak. Ez ET esetében medián 10 év, PV esetében medián 7 év volt, amely utánkövetési idők lényegesen meghaladják a hasonló megfigyeléses vizsgálatok többnyire 3-5 éves utánkövetési időtartamát.
- Alapvető új eredmény, miszerint az ET/PV betegekben a kórismézést követően fellépő TE esemény egyetlen lényeges kockázati tényezője a kórelőzményben kimutatott TE esemény. Ez a megfigyelés is alátámasztja a CHIP-hez társuló vasculopathia alapvető kóroki szerepét a CHIP-ET/PV-SMF/leukaemiás transzformáció kontinuumban, különös tekintettel a kórlefolyás alatt bekövetkező artériás és vénás TE eseményekre.
- Szerző mértéktartó a Landolfi és Tefferi TE kockázatbecslő pontrendszerek mértéktartó és egyúttal mértékadó kritikáját adja PV-ban. Egyúttal innovatív pontrendszer alkalmazására tett javaslatot, amely a két előbbi pontrendszernél pontosabb kockázatbecslést tesz lehetővé. Az új kockázatbecslő rendszer eredeti vonása, hogy a betegek vashiányos állapotát jól tükröző hypochrom microcytaer anaemia fennállását is figyelembe veszi a kórismézés alkalmával előrejelezhető TE kockázat súlyosságát illetően. Az új kockázatbecslő rendszer belső validálását szerző a HUMYPRON adatbázisba bevezetett betegek körében elvégezte. A rendszer külső validálására nemzetközi, multicentrikus vizsgálatot tart szükségesnek.
- Szerző saját megfigyelésekre alapozva megállapította, hogy az ET/PV konvencionális terápiájában alkalmazott HU-ASA kombináció nem tekinthető optimális kezelésnek sem a TE epizódok, sem a MF+MDS-AML transzformáció megelőzése szempontjából. Újabb terápiás megközelítésként szerző saját és mtsai eredményeire alapozva az ET kezelésében figyelembe ajánlja az anagrelidet, PV-ban a ruxolitinibet és a Ropeg-

interferont. Kiemelkedően előremutató kutatási programnak tartom annak a jövőbeni vizsgálatát, hogy a Ropeginterferon kezelés alkalmas-e CHIPS-ben a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésére, esetleg a már kialakult szövődmények visszafordítására.

Az értekezés nyilvános vitára bocsátását, sikeres vita esetén Dr. Egyed Miklós számára az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Debrecen, 2024. március 13.



Dr. Kiss Csongor
egyetemi tanár, MTA doktora
Debreceni Egyetem