

Bírálat

Dr. Egyed Miklós: VASCULARIS ESEMÉNYEK, MALIGNUS TRANSFORMATIÓK, ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK VIZSGÁLATA CLONALIS HAEMATOPOIESISBEN ÉS MYELOPROLIFERATIV NEOPLASZIÁKBAN

MTA Doktori pályázatáról

A pályázó a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház hematológiai munkacsoportjának vezetője. A tudományos munkáját az általa gondozott és rendszerezett myeloproliferatív betegek vizsgálatai jelentették. Kiemelendő, hogy két nagy nemzetközi konzorcium hazai társvezetője. Ezekben a munkacsoportokban végzett munka segítette a magas színvonalú tudományos munka elkészítését. Két nemzetközi (HUMYPRON és a CEMPO) munkacsoportban végzett munka mellett az újabb terápiás lehetőségeket vizsgáló nemzetközi tanulmányokban is aktívan részt vett.

A Dolgozat felépítése arányos, a Bevezetőben részletezett patofiziológiai jellemzők ismertetése után a Célkitűzések, Beteg anyag és módszerek ismertetése következik. Tudományos érdeklődésének alapjául a clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP-meghatározatlan potenciájú clonalis hematopoiesis), mint a myeloproliferatív betegségek, amelyek a cardiovascularis betegségek melegágyának tekinthető gondolattal kezdi. A Dolgozat első részében átfogó képet kapunk erről a kórképről. A betegség előfordulási gyakoriságáról és a cardiovascularis eseményekkel történő összefüggéseiről értekezik a Pályázó ebben a részben. Több olyan kérdést fogalmazott meg: mint pl. a JAK2 V617F mutáció rutinszerű szűrésével a betegek jelentős csoportja beazonosítható lenne, akikben célzott kezeléssel pl. pegylált interferon kezeléssel, az angina pectoris megelőzhető lenne. Ennek a kezelési protokollnak a kidolgozásában a Pályázó aktívan részt vett.

A Dolgozat következő részében az essentialis thrombocythaemiaával kapcsolatos irodalmi áttekintést és a Pályázó saját munkáját ismerteti. A HUMYPRON (Hungarian Myeloproliferative Neoplasm Working Group) regiszter adataiból elemezték a betegek thrombohaemorrhagiás és transzformációs eseményeit. A regiszter 2012-től aktív 14 magyar hematológiai centrum (2008-as WHO klasszifikáció szerint diagnosztizált) betegeinek epidemiológiai, klinikai, valamint laboratóriumi paramétereit tartalmazza. Essentialis thrombocythaemival összesen 237 beteg adatait dolgozták fel, átlagosan 10 éves utánkövetési idővel. Eredményei közül kiemelendő, hogy a 237 ET beteg közül 63-nak (26.6%) volt

trombembóliás eseménye. Statisztikailag szignifikáns összefüggést a diagnózis előtt már átesett trombozisz bizonyult olyan eltérésnek, ami a kezelés során is összefüggést mutatott tromboembóliás szövődményekkel. Elemezték a különböző rizikórendszerek teljesítőképességét és megállapították, hogy a rizikórendszerek közül a legszenzitívebbnek az IPSET rendszer bizonyult, és ez a rendszer kiegyensúlyozottabb a többinél, ebben a beteganyagban, ez bizonyult a legerősebb modellnek. A kezelések hosszútávú elemzésével igazolták, hogy a progresszió-mentes túlélés (PFS) szignifikánsan hosszabb volt az anagreliddel kezeltéknél, mint a hydroxiurea+ASA csoportban. A teljes túlélési adatok is kedvezőbbek voltak ebben a csoportban.

A Dolgozat 4. fejezete a polycythaemia vera (PV)-val kapcsolatos kutatásokat összesíti. Beteganyag szintén a HUMPYRON regiszterben tárolt 426 PV beteg adatait jelentette. Ezek közül 351 hordozta a JAK 2V617F mutációt. Feldolgozás során feldolgozták a betegek klinikopatológiai és demográfiai adatait. Fontos eredmény, hogy a PV diagnózis előtt akár 10-15 évvel is trombembóliás esemény a betegek 29,1% esetében regisztráltak. Ez arányaiban nagyon hasonló ahhoz, amit a diagnózis felállítása után a 7 éves nyomonkövetési idő alatt is igazoltak (28.5%). 44 beteg esetében mind a diagnózis előtt mind pedig a diagnózis után előfordult TE. A TE szövődményekre a vizsgált klinikai és laboratóriumi paraméterek közül az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint pl. a diagnóziskor mért thrombocytosis és vagy leukocytosis nem fokozta a TE rizikót, de az életkor emelkedésével nőtt a TE események előfordulása.

A rizikó becsléshez nemzetközileg ajánlott rizikórendszereink segíthetnek a fokozottan veszélyeztetett betegek azonosításában, de a Pályázó eredményei arra utalnak, hogy az alacsonyabb rizikójúak ötödében sem zárják ki a TE esemény bekövetkeztét. Fontos eredmény, hogy jelenleg a terápia első vonalában ajánlott HU+ASA kezelés sem a TE események primer, sem szekunder prevenciójában nem bizonyult kellően effektívnek.

A Pályázó számos multicentrikus nemzetközi tanulmányban is aktívan részt vett. Ezek közül kiemelendő a JAK-inhibitor, ruxolitinib-al végzett klinikai vizsgálat. Ez a készítmény kedvező mellékhatás profil mellett hatékonyan csökkentette az erythroid proliferációt, a TE-események előfordulását és enyhítette a PV klinikai tüneteit.

A Dolgozat 5. fejezete a Myelofibrosizról szól, amelyet a szerző elsősorban nemzetközi multicentrikus vizsgálatok keretében vizsgált. Az eredmények sajnos átütő erőt nem igazoltak.

A Dolgozat 6. fejezete a Konklúzió. Ez egy nagyon szépen prezentált rész, amelyben a Pályázó összesíti vizsgálatainak eredményeit. Különösen jó, hogy igyekszik előtérbe helyezni azt a megfigyelést, hogy a TE események háttérében rejtőzködő patomechanizmus már a clonalis hematopoiesisben beindul és, hogy az életkor emelkedésével a prevalencia erősen fokozódik. A DNS metilációval és az RNS érésével (splicing) összefüggő mutációk kétszeresére, a JAK2 V617F mutáció vezérelte CH pedig tíz-tizenkétszeresére növeli a cardiovascularis események előfordulását.

Kérdések

1. A Clonalis hematopoiesis egyéb daganatos betegek kezelése során is előfordul. Elsősorban kemoterápia, de sugárterápia következtében is kialakul. Ismer a Pályázó adatot arra vonatkozóan, hogy szolid tumorral kezelt betegek esetében milyen gyakoriságú lehet a CH és hogy a kezelést befejeztét követően várható-e ennek rendeződése bizonyos idő után?
2. Indokoltnak tartaná-e a *JAK2* mutáció szűrésének kiterjesztését egyéb tumoros betegekre is?
3. Világossejtes veserák illetve malignus phaeochromocytómás betegekben, akikben a *VHL* génmutáció és a következményes hypoxia jelpálya érintettsége igazolt ígéretes klinikai vizsgálatok kerültek bemutatásra. A hypoxia jelátviteli pálya a polycytemia vera kialakulásában alapmechanizmus. HIF1a vagy HIF2 gátlószerek alkalmazásáról ebben a betegcsoportban vannak-e már klinikai adatok?
4. A koleszterincsökkentők vizsgálatára nem mutatott adatokat. Feltételezem, hogy ezekben a betegcsoportokban is alkalmaztak ilyen kezelést. A cardiovascularis rizikó megítélésében nem volt elég adat ilyen irányú vizsgálat elvégzésére?
5. A szocio-ökómómiai paraméterek is jelentős hatásúak a cardiovascularis rizikó kialakításában az átlag populációban. A vizsgált beteganyagban az olyan paraméterek mint dohányzás, testsúly, illetve az életmódra vonatkozó adatok (akár testmozgás, környezeti tényezők) vizsgálatára nem volt módjuk? Esetleg a regiszter ilyen irányú bővítése indokolt lehet.

Összegezve jelen Dolgozat több éves folyamatos, magas színvonalú klinikai kutatómunkát prezentál. A bemutatott vizsgálatok pontosak és jól dokumentáltak, az eredmények interpretálása mértéktartó.

A hazai regiszter kialakítása, gondozása példaértékű és a bíráló szerint ennek tovább vitele segíthet a még pontosabb és újabb prognosztikai markerek feltárásban. A csatolt publikációk teljesítik az MTA fokozat szerzésre szükséges előírásokat. A Pályázó a mindennapi klinikai munka mellett végezte kutatómunkáját, nem egyetemi központban. Az elért eredmények bizonyítják kitartását, rátermettségét. Mindezek alapján javaslom a Dolgozat hivatalos vitára bocsátását.

Budapest, 2024 március 17.

Patócs Attila