

Opponensi vélemény

Dr. Egyed Miklós

**„Vascularis események, malignus transformatiok, új kezelési lehetőségek vizsgálata
clonalis haematopoiesisben és myeloproliferatív neoplasiákban”**

című MTA doktori értekezéséről

Az onkohematológia fejlődése az elmúlt 1-2 évtizedben látványos volt és ez a fejlődés jelenleg is tart. A betegségek molekuláris hátterének egyre alaposabb megismerése, egyes kórképek prekursor folyamatainak jobb megértése jelentősen befolyásolja a választható terápiákat, a prognózis becslést, a betegvezetést. A myeloproliferatív neoplazmákban (MPN) kimutatható mutációk (így a *JAK2*, a *CALR* és az *MPL*) fenotípus jegyeket meghatározóak, így fontos eszközt jelentenek a diagnózis felállításban, a kezelésre adott válasz nyomon követésében is. Az eltérő kórképek kialakulásában feltehetően a driver-mutációkon túl a többi MPN-hez kapcsolódó mutációnak (például a *TET2*, a *DNMT3A*) is szerepe van, feltehetően ezek sorrendje sem mindegy. A molekuláris biológia fejlődése feltárta, hogy a klonális vérképzés (CH) kialakulása elkerülhetetlen az öregedéssel, és a vérképzőszervi neopláziák kialakulásában betöltött szerepén túl további kockázati tényezőkkel is összefügg. A *JAK2* V617F mutáció trombózisban betöltött jól ismert szerepe mellett különösen a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának fokozott kockázatával is összefüggésben van, ami azért is lényeges kérdés, mert több tanulmány is rámutat, hogy a mutáció előfordulása a populációban sokkal magasabb, mint azt korábban feltételezték. Figyelembe véve a kardiovaszkuláris események társadalomra gyakorolt hatását, ezen események, folyamatok kiterjedt vizsgálata, a mielőbbi korai felismeréshez, rizikóbecsléshez a megfelelő klinikai beavatkozáshoz elegendhetlenek. Ezek alapját pedig a gondos tudományos igényességgel felépített tanulmányok teszik lehetővé.

Dr. Egyed Miklós MTA doktori értekezésében az általa szervezett és vezetett nemzeti összefogásban működő myeloproliferatív regiszter elemzése, az ezekből származó eredmények szerepelnek kiemelten. A már több, mint 10 éve működő regiszter mindenképpen kiemelendő, figyelemre méltó teljesítmény eredménye, amelyből számos új és fontos következtetést lehetett levonni és amelyeket magyar és angol nyelvű lektorált folyóiratokban közöltek. Az értekezésből, de a mindennapi rutin kapcsán is kiemelendő a jelölt betegközpontú szemlélete is.

Formai észrevételek

A doktori értekezés a főbb pontokat tekintve kissé szokatlan tagolású, de egyes alfejezetekben fellelhetők a disszertációk klasszikus felosztásának megfelelő struktúrák is. A dolgozat összesen 149 oldalon tartalmaz Bevezetést (1. fejezet - 3. oldal), egy fejezetet a Klonális hematopoézisről (CHIP) (2. fejezet - 11 oldal), egy fejezetet az Esszenciális thrombocythaemiáról (ET) (3. fejezet – 40 oldal), egy fejezetet a Polycythaemia vera-ról (PV) (4. fejezet – 28 oldal), egy fejezetet a Myelofibrosisról (MF) (5. fejezet – 7 oldal), majd 5 oldalnyi Konklúzió (6. fejezet) után Kulcsszavak, Táblázat és Ábrajegyzék, a Tartalomjegyzék, az értekezést megalapozó közlemények felsorolása, valamint a tudományometriai adatok következnek. A Tartalomjegyzék foglalja magába a referenciákat, amelyek számozása 1-266-ig tart, ami után ismét 1-28-ig vannak felsorolva az értekezést megalapozó, majd ismét 1-34-ig a további saját publikációk jegyzéke. Bár a 266 referencia tartalmazza ez utóbbiakat is, az ismételt sorszámolás az egyszeri olvasó számára zavaró lehet a lapozgatás közben.

Az is zavaró, hogy az egyes betegségeket leíró fejezeteken belül, csak az ET fejezeten belül vannak olyan alfejezetek, ami a betegségek jellemzésén és leírásán túl tartalmaz célkitűzéseket, beteg és módszer leírást, statisztikát, eredményeket, megbeszélést és új eredményeket, amiket itt összefüggéseknek nevez. A PV fejezetben már ez a felosztás csak részben van jelen, a MF és a CHIP fejezetek inkább csak ismeretanyagot közlőek, gondolatébresztőek. Kicsit furcsának tartottam, hogy e két „jellemzés” közé ékelődnek a saját vizsgálatokat taglaló kórképek. Nyilván, ha a betegségek klasszifikációját vesszük alapul, akkor a sorrend ennek megfelelő lehet, de megint csak az olvasó dolgát nehezíti, amikor ezzel szembesül. Talán szerencsésebb lett volna valami közös nevezőre jutni e tekintetben. A CHIP fejezet esetén is található konklúzió nevű alpont, de itt én ezt nem tartom indokoltnak, hiszen nem saját eredmények összefoglalója ez, inkább összefoglalása az előzőeknek. A két fő fejezetben (ET, PV) ilyen viszont nincs az eredmények után, viszont van egy külön főfejezet ezen a néven. Talán az érthetőséget tovább javító lehetett volna az alcímek konzekvens használata.

A dolgozat megértését 37 ábra és 22 táblázat segíti, amik külön jegyzékben is fel vannak sorolva. Több ábra magyar nyelvű, de számos maradt angol nyelven. Ezeket talán igényesebb és célszerűbb lett volna újra alkotni. A nyelv mellett azonban sokkal nagyobb probléma, hogy az ábrák egy része olyan kicsi és kis betűket is tartalmaz, hogy azt még kinagyítva se lehet jól leolvasni.

Az érthetőségen ugyan nem változtatnak, de találhatóak a dolgozatban nyelvtani (talán közvetlen fordításból adódó?) hibák, elütések és számos a konvencionális nevezéktannal nem egyező jelölések is (pl. x kromoszóma kisbetűvel, génnevek nem dőlt betűvel és hasonlók).

Tartalmi észrevételek, kérdések

Az értekezést megalapozó első és utolsó szerzős közlemények száma 28, amelyek összes IF-a 26,651 és idézettsége 47. Mivel a jelölt a főbb eredmények közül többet színvonalas nemzetközi Q1 besorolású folyóiratban közölt, így a tételes szakmai bírálattól eltekintenek, de lenne néhány megjegyzésem és a tartalommal kapcsolatos kérdésem *(dólt betűs részek)*.

A dolgozat elkészülte előtt már ismert volt a 2022-ben megjelent hematológiai vonatkozású WHO klasszifikáció 5. kiadása és ezen belül a myeloproliferatív folyamatok klasszifikációja is.

a. Mi volt az alapja, oka, hogy a dolgozatban mégis a 2016-os osztályozást tartja aktuálisnak? Változtatna-e az eredményeken, okozna-e átsorolást egyes esetekben, ha az új klasszifikációt vennénk alapul?

A dolgozatban több helyen vannak, bár a szakavatottaknak érthető, de mégis pontatlan megfogalmazások, így: „A mutáció ritkán proliferációs előnyt biztosít az érintett sejtek számára, amelyek így progresszíven expandálnak, létrehozzák a klónt” – igen, de milyen klónt? esetleg klónokat?

A CHIP fejezet 2.6 CHIP, diagnózis alpont állítása, miszerint nincsenek diagnosztikus kritériumok, ma már az új WHO és ICC klasszifikációk, ELNet ajánlások alapján nem teljesen igaz, bár tény, hogy a terület folyamatosan fejlődik. Az új klasszifikációk próbálják egyértelműsíteni a definíciót.

A 2.8 fejezetben (CHIP, terápia) egyszer csak egy saját esetismertetés („A CHIP-el kapcsolatban több előadásom is elhangzott (ref: 45,77,78) Az utóbb idézett prezentáció során egy a betegségre kezdetén 50 éves....”) kerül bemutatásra, minden felvezetés nélkül. Ezzel kapcsolatban a jelölt saját magának tesz fel kérdéseket, de ennek megválaszolására nem tett kísérletet. Így én ezeket most újból feltenném:

b. Vajon gyakorlati vonatkozásokban releváns-e a CHIP eddigi, meglehetősen mesterségesen megfogalmazott kritériuma, a 2%-os variáns allélfrekvencia (VAF) szint? A korábbi klasszifikációban még nem számított önálló „entitásnak”, az újban a definíció meg lett erősítve, egy releváns génlistával. Mit gondol jelenleg erről?

c. Lehet-e összefüggés a VAF szintek (mely releváns gének esetén?) és a kiváltott/kiváltható vaszkuláris események között?

d. A jelenlegi számú JAK2 mutációs státusz meghatározás is jelentős terhet ró a laborokra, ha még több szűrést kellene végezni, azt hogy lehetne megoldani? Mi az az allélarány, ahol már klinikai konzekvenciája is lenne egy ilyen szűrésnek?

Az ET fejezet szekunder malignitások alpontjában (3.7.2.4) két csoport (anagrelid kezelt és hydroxiurea+ASA kezelt) között láthatóan jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,854$) különbséget említ.

e. Hogy lehet a $p=0,854$ jelentős? Elírás? Van-e ebben a korcsoportban egyáltalán értelme ilyen irányú összefüggést keresni ilyen alacsony betegszámnál? Mennyi lenne a természetes valószínűség ilyen életkorban? Eltért-e ez az eredmény attól?

Itt jegyezném meg, hogy az ábrákkal kapcsolatban korábban jelzett problémák mellett több ábránál, ahol kellene esetleg, nincs feltüntetve a statisztikai szignifikancia.

Az ET progresszió kapcsán malignus transzformációról esik szó. A szó definíció szerinti értelmében, az ET is malignus megbetegedés, így nem szerencsés ez a megfogalmazás. A myelofibrosisba való progresszió kérdése máig jelentős aktualitással bír, hiszen gyakori probléma, hogy a prefibrotikus myelofibrosis, ET-től való elkülönítése nem mindig egyszerű. Kérdésem az lenne, hogy

f. Vizsgálták-e annak lehetőségét (esetleg reanalízissel), hogy a progrediált betegek eredeti diagnózisa biztos ET volt-e?

A 3.2.7.2 alpontban ki van emelve a CALR mutáció pozitív esetek értékelése. A JAK2-ről csak a statisztikákban esik szó, de az MPL mutáció kapcsán nincs hasonló elemzés.

g. Bár az esetszámok feltehetően alacsonyak, itt voltak adatok, csak nem lettek közölve, vagy más megfontolásból maradt ki az elemzésből?

ET-ben a thromboemboliás (TE) események HUMYPRON adatok alapján történt vizsgálata a predikció becslés kapcsán a „Landolfi-rendszert” emeli ki megbízhatóság terén. Ugyan rövid vélekedést kapunk a különböző módszerek eltérő eredményeinek okát illetően, de

h. Mivel lehetne magyarázni ezeket a különbségeket? Összességében melyik módszert tartja a legmegfelelőbbnek TE esemény becsléshez?

i. Myelofibrosis esetén voltak-e a HUMYPRON-on belül vizsgálatok, adatelemzések? Erről a dolgozatban nem találtam több információt.

Az anagrelid kezelésben részesített betegek körében a minor artériás események előfordulása szignifikánsan csökkent, a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hydroxyurea+acetylszalicilsav kezeléshez képest; a haemorrhagiás szövődmények tekintetében nem volt különbség a két kezelés között. Korábbi tanulmányoknál ilyen különbség nem volt.

j. Ennek mi lehet az oka?

Tartalmi szempontból hiányolom a doktori műben egy fejezetben listázott új eredményeket. Az egyes alfejezetekből ezt nehezebb összeszedni, bár a téziszűzet tartalmazza ezek kivonatát. Mivel több helyen inkább feltételezések vannak felsorolva, nehéz következtetni a ténylegesen új eredményekre. Egyes új eredmények inkább kérdésnek hatnak, mintsem eredmények.

Az értekezés során bemutatott munka általam elfogadott főbb tudományos eredményei a következők:

1. Az anagrelid kezelés a Hydroxiurea + Aspirin kezeléshez képest csökkenti a trombotikus rizikót és megnyújtja az eseménymentes és teljes túlélést esszenciális thrombocythaemiában.
2. ET esetén az anagrelid kezelésben részesített betegek körében a minor artériás események előfordulása szignifikánsan csökkent, a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hydroxyurea+acetylszalicilsav kezeléshez képest; a haemorrhagiás szövődmények tekintetében nem volt különbség a két kezelés között.
3. Polycythaemia vera-ban az alacsony átlagos hemoglobinszint fontos paraméter a trombotikus események rizikó besorolása kapcsán.
4. A PV diagnózisakor kimutatható vashiány fontos rizikótényezőnek bizonyult a diagnózist követő TE események vonatkozásában.
5. PV esetén a Tefferi rizikórendszer 60 év feletti értéke a vizsgált betegek esetén nem, csak a 65 év feletti életkor bizonyult rizikótényezőnek.

6. A 65 év feletti életkor, a férfi nem, a vashiány és megelőző TE esemény a multivariáns elemzés szerint függetlenül befolyásolta a diagnózist követő TE eseményeket és használatukkal egy új, az eddig alkalmazott Landolfi/Tefferi rizikó felmérőnél érzékenyebb rendszert alkottak.

A bírálóban említett hiányosságok a bemutatott munka tudományos értékét nem érintik, így megállapítom, hogy összességében a jelölt fontos eredményekkel gazdagította a hematológia hazai és nemzetközi területét. A munka megfelel az MTA Doktora fokozat előírt követelményeinek, így javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és annak eredménye alapján az MTA Doktora cím odaítélését.

Budapest, 2024.04.18.



dr. Timár Botond

PhD

egyetemi docens

Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet