



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve
az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Pulmonológiai Klinika

Klinika Igazgató

Prof. Dr. Müller Veronika, egyetemi tanár

Jelölt: dr. Döme Balázs med. habil. Ph.D.

Tárgy: Bíráló MTA doktori értekezéséről

Értekezés címe: A kissejtes tüdőrák molekuláris altípusai: biológia, heterogenitás és terápia

Az értekezés és tézisek formája és szerkezete a MTA által meghatározott követelményeknek megfelelnek. Az értekezés terjedelme 99 oldal, az érdemi, kutatásokat összefoglaló rész 71 oldal, számos látványos, a megértést könnyítő, jól szerkesztett és szöveges magyarázattal ellátott ábrát tartalmaz, amelyek a nem patológus olvasó számára is segítik a megértést. A dolgozat szakmai nyelvezete igényes, elütést alig tartalmaz, a nyelvhelyesség kiváló. A források aktuálisak, relevánsak; leginkább a nemzetközi irodalmat tükrözik, ami feltehetően annak a következménye, hogy kevés hazai közlemény áll rendelkezésre a témában, és nagyon innovatív kutatássorozatról van szó.

Ismert, hogy a kissejtes tüdőrák („small cell lung cancer”, SCLC) a tüdőrákos betegek 15%-át teszi ki, és – a kevesebb, mint 7%-os öt éves túlélési arányával – a rosszindulatú megbetegedések egyik leghalálosabb formájának számít. A szerző és munkacsoportja sokéves kutatássorozat során tanulmányozta a kissejtes tüdőrák (SCLC) különböző altípusainak viselkedését, proteomikai és sejt felszíni jellemzőit, ezek összefüggését a klinikai kimenetellel. Annak ellenére, hogy a kissejtes tüdőrákot eddig homogén tumornak tartottuk, a legújabb kutatások azt mutatják, hogy az SCLC tumorok különböző altípusokba sorolhatók az egyes transzkripciós faktorok emelkedett expressziója, illetve bizonyos gyulladásos jellemzők alapján, úgy mint:

- a neuroendokrin (NE) markerek magasabb expressziójával jellemezhető SCLC-A altípus,
- az alacsonyabb NE marker expressziót mutató és NEUROD1 magas expressziójú SCLC-N daganatok,
- az eltérő sejtes eredettel rendelkező SCLC-P,
- a „gyulladt” SCLC-I (vagy négyszeresen negatív) altípus.

A szerzők célkitűzései között szerepeltek az alábbiak:

- Sebészileg reszekált SCLC-ben az altípus-specifikus transzkripciós faktorok expressziós mintázatának leírása és ezek prognosztikus jelentőségének meghatározása;

- Az SCLC molekuláris alcsoportjainak vizsgálata proteomikai módszerrel;
- A CD47 / PD-L1 expresszió és a főbb SCLC altípusok közötti kapcsolat leírása;
- Új immunellenőrzési pontok expressziós mintázatának és prognosztikus szerepének vizsgálata;
- A BCL-2 expresszió különbségeinek vizsgálata a különböző SCLC altípusok között.

Az értekezés legfontosabb új megállapításai az alábbiak:

- Sebészileg reszekált SCLC minták nagy kohorszán azonosították az SCLC altípusokat. A YAP1 altípust nem lehetett elkülöníteni, míg a POU2F3 magas expressziója kedvezőbb túlélési eredményekkel társult. Emellett az ASCL1 emelkedett expressziója független negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Megállapítható volt, hogy a humán SCLC sejtvonalak proteomikai és sejtviabilitási vizsgálatai eltérő sebezhetőségi profilokat mutatnak ki.
- Kvantitatív proteomikai adatokkal igazolták, hogy a négy molekuláris SCLC altípus fehérjeszinten egyértelműen megkülönböztethető. Olyan fehérjéket azonosítottak, amelyek expressziós mintázatuk alapján egyértelműen megkülönböztetik a négy SCLC altípust.
- Meghatározták a CD47 és a PD-L1 expressziós mintázatát, továbbá klinikopatológiai és prognosztikai jelentőségét sebészileg reszekált SCLC-s betegek eddigi legnagyobb nemzetközi kohorszában.
- Kimutatták, hogy a CD47 nagymértékben jelen van az SCLC mintákban, és a stromális PD-L1 expresszió prognosztikai biomarkerként szolgálhat az SCLC kedvező kimenetelének szempontjából.
- Megállapították, hogy a STING és az MHC II kifejeződik SCLC-ben. A CD8+ citotoxikus T-sejtek sűrűsége prognosztikus a „limited stage” SCLC betegeknél.
- Megállapították, hogy az SCLC-A és P altípusokban emelkedett a BCL-2 szint.

Kérdéseim:

1. A Bevezetésben Jelölt megemlíti korábbi közlemények alapján, hogy SCLC-ben az immunonkológiai terápiák hatékonysága limitált. Azóta frissebb adatok hogyan változtatták meg az SCLC terápiás irányelveket az immunonkológiai kezelések tekintetében?
2. Az 1. számú vizsgálatsorozatba 141 sebészileg reszekált SCLC beteg került bevonásra. Itt a magasabb ASCL-1 és NEUROD1 expressziót mutató betegek későbbi stádiumúak voltak. Hogyan és miért kerültek a nem korai stádiumú SCLC betegek műtétre? (az irányelvek nem korai stádiumú SCLC esetén szisztémás kezelést javasoltak már korábban is). Mely irányelv (pl. ESMO, NCCN vagy egyéb nemzeti, centrum szintű irányelv) alapján került sor a műtétekre előrehaladott stádiumú betegek esetében?
3. A TMA kohorszban is voltak előrehaladottabb stádiumú betegek. Részletezze az I. sz. vizsgálatba bevont betegek stádiumát a műtétkor, illetve a staging vizsgálatokat, amelyek megtörténtek, pl. milyen arányban volt műtét előtt koponya képalkotó, hasi képalkotó, akár UH vagy CT, esetleg PET-

CT)? A megértést segítené, ha ismertetné a vizsgálatokba bevont betegek műtétkori stádiumát, a COPD, cardiális terheltség vagy obesitás jelenlétét, az alkalmazott adjuváns kezelés összetételét, (legalább, ahol ezen adatok rendelkezésre állnak), hiszen ezt követően ezek prognosztikai jelentőségét vizsgálja az OS tekintetében.

4. A 10. oldalon Jelölt említi, hogy a műtött SCLC betegek egy része nem kapott kemoterápiát adjuvánsan. Mi lehetett ennek az oka?
5. A 2. sz. kutatássorozatban vizsgálták a DLL-3 fehérje expressziót is, aminek fontos klinikai jelentősége van az SCLC kezelésének jelenében-jövőjében. Milyen gyógyszeres kutatásokról tud e DLL-3 gátlás tekintetében SCLC-ben?
6. A 3. kutatássorozatba beválasztott, műtéten átesett SCLC betegek 10%-a esetében pulmonectomia történt. Továbbá a betegek 54,38%-a tartozott I. vagy II. stádiumba, a többiek ennél előrehaladottabbak voltak. Az előrehaladott vagy pulmonectomiát igénylő betegcsoportban történt verifikáció a műtét előtt? A betegek 41%-a műtét után nem kapott kemoterápiát. Mi lehetett ennek az oka?
7. A 4. vizsgálatssorozatban a minták 1975-2013 közötti időszakban történt műtétekből származtak. Ilyen hosszú idő alatt változhatott-e a STING vagy MHC-II expresszió kimutathatósága, a minták technikai értékelhetősége?
8. A CD8+T sejtek vizsgálata során a CD8 oázis tumorok szignifikánsan jobb OS-t mutattak, mint a „sivataggal” vagy korlátozott infiltrációval bíró társaik, a CD45+ sejtek esetében a különbség nem volt szignifikáns. Mi lehet ennek az oka? Volt-e az elemszámban jelentős különbség az egyes csoportok esetében? Történt-e hasonló, OS-t célzó vizsgálat a regulátoros Treg sejtek jelenléte/hiánya szerint?

Összefoglaló vélemény:

Jelölt egy nagyon értékes, és a jelenleg elérhető legigényesebb metodológiával bíró, nemzetközi vizsgálatssorozat eredményeit foglalja össze munkájában az egyik legrosszabb indulatú daganatos betegség, a kissejtes tüdőrák esetében. Nagy nemzetközi betegkohorsz adatai alapján több döntő fontosságú, és a továbbiakban klinikai jelentőséggel és gyógyszerkutatási iránymutatással bíró megállapítást tesz.

Ezt tükrözik a kimagasló tudományometriai adatai is: **223 szakkikk, több mint 5000 független citáció, 201 a PhD fokozatszerzés után megjelent szakkikk, és 44-es Hirsch-index.**

A fentiek alapján a Jelölt számára MTA Doktora cím megszerzésére vonatkozóan a védésre bocsátást támogatom és az MTA Doktora cím odaítélését javaslom.

Tamás Lilla

Prof. Dr. Tamási Lilla MTA Doktora

Igazgatóhelyettes

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Budapest, 2024.09.09.