

Bírálóbizottság értékelése

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 kutatóssorozat során tanulmányozta a kissejtes tüdőrák (SCLC) különböző altípusainak viselkedését, proteomikai és sejtfelszíni 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.

Az értekezés célkitűzései az alábbiak voltak:

1. az SCLC biológiájának, heterogenitásának és újabb prognosztikai markereinek megismerése, az SCLC molekuláris altípusok biológiai és klinikai relevanciáját kiemelve
2. Sebészileg reszekált kissejtes tüdőrákban az altípus-specifikus transzkripciós faktorok expressziós mintázatának vizsgálata és prognosztikus jelentősége
3. SCLC molekuláris alcsoportok vizsgálata proteomikai módszerrel és proteomikai adatok korreláltatása a sejtvonalak fenotípusos jellemzőivel, valamint az SCLC sejtvonalak és szövetek nyilvánosan elérhető transzkriptomikai adataival.
4. A CD47/PD-L1 expresszió és a CD47 és a PD-L1 expresszió prognosztikai értékének vizsgálata
5. Az új immunellenőrzési pontok, a STING és az MHCII, expressziós mintázatának és prognosztikus szerepének az immunsejt-sűrűség és a négy fő SCLC altípus marker összefüggésében történő vizsgálata a különböző tumorkompartmentekben
6. A BCL-2 expresszió különbségeinek vizsgálata a különböző SCLC altípusok között. A BCL-2 gátlással szembeni rezisztencia hátterében álló mechanizmusok megismerése, illetve a BCL-2 MCL-1 kombinált gátlás hatékonyságának tanulmányozása in vitro és in vivo

Az értekezés legfontosabb új megállapításai az alábbiak:

1. Sebészileg reszekált SCLC mintákon azonosította az SCLC molekuláris altípusok klinikopatológiai jelentőségét, mely eredmények IHC segítségével azonosíthatók és az ASCL1, NEUROD1 és POU2F3 fehérjék expressziós variabilitásához köthetők.
2. Kimutatta, hogy a POU2F3 magas expressziója kedvezőbb túlélési eredményekkel társult, míg az ASCL1 emelkedett expressziója független negatív prognosztikai faktor.
3. Kvantitatív proteomikai adatai alapján a négy molekuláris SCLC altípus fehérjeszinten egyértelműen megkülönböztethető.

4. Kimutatta, hogy az SCLC-sejtvonalakból származó transzkriptum és a kapcsolódó útvonalak párhuzamos vizsgálata alapján az altípusok egyedi jellemzői kimutathatók, köztük az oxidatív foszforiláció túlszabályozása az SCLC-A-ban, a DNS-replikáció az SCLC-N-ben, a neurotropin jelátvitel az SCLC-P-ben és az epitheliális-mesenchymális átmenet az SCLC-Y esetében.
5. A YAP1 által vezérelt altípust azonosította a leginkább eltérő SCLC alcsoportként, melynek a potenciális diagnosztikai markereiként a pl. GPX8-at, PKD2-t és UFO-t emelte ki.
6. Meghatározta a CD47 és a PD-L1 expressziós mintázatának klinikopatológiai és prognosztikai jelentőségét.
7. Megállapította, hogy az immuninfiltráció, különösen a CD8+ citotoxikus T-sejtek sűrűsége prognosztikus a korlátozott stádiumú SCLC betegeknél. Továbbá a STING expressziója a tumorfészekben prognosztikus az immuninfiltrált tumorokban, és így a STING potenciális terápiás célpont SCLC-ben.
8. Megállapította, hogy az SCLC-A és SCLC-P altípusokban szignifikánsan emelkedett a BCL-2 szint, melyre a venetoclax ígéretes altípus-specifikus terápiás szer lehet.
9. Kimutatta, hogy a BCL2 magas SCLC-sejtvonalak venetoclax-rezisztenciája elsősorban az anti-apoptotikus fehérje MCL-1 magas expressziójának és a pro-apoptotikus fehérje BAX alacsony expressziójának köszönhető.
10. Preklinikai vizsgálatokban kimutatta, hogy a BCL-2/MCL-1 venetoclaxszal és S63845-tel történő kettős gátlása hatékony lehet a venetoclax rezisztencia leküzdésére.