

OPPONENSI VÉLEMÉNY

dr. Bereczky Zsuzsanna

„Ritka hemosztázis kórképek klinikai és laboratóriumi vizsgálata; új diagnosztikai szempontok hemosztázis rendellenességeiben” című 2025-ben készített MTA doktori értekezéséről

Dr. Bereczky Zsuzsanna a Debreceni Egyetem (DE) Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, majd a későbbiekben megalakult Klinikai Kutató Központ meghatározó kutatója és oktatója, jelenleg a DE Laboratóriumi Medicina Intézetén belül működő Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék vezetője, Magyarország egyik legkiemelkedőbb integrált laboratóriumi diagnosztikai és kutatási műhelyének, a Muszbek László professzor által teremtett hagyományok jeles folytatója. Koherens kutatói munkássága szép példája a klinikai orientáltságú laboratóriumi kutatásnak, annak a megközelítésnek, hogy a betegminták felhasználásával is kikísérletezett újszerű eljárások a klinikai jellemzőkkel kombinálva fontos, a rutin diagnosztikában és a betegellátásban is hasznosítható információk megismeréséhez vezetnek. A jelölt 16 év (2008-2024) eredményeit bemutató doktori értekezésében a véralvadási rendszer komplex tanulmányozása képezi a vezérfonalat alkalmazva a nemzetközi hírű műhely kiemelkedő és folyamatosan megújuló hemosztazeológiai metodikai eszköztárát és nemzetközi kapcsolatrendszerét és beépítve a klinikai és laboratóriumi genetika elmúlt két évtizedes elképesztő fejlődését. Kísérletes munkájához imponáló metodikai gyűjteményt alkalmaz, egyedülállóan korszerű, és a szakterület magas szintű művelését lehetővé tévő kísérleti megközelítésekkel.

A műfaját tekintve teljes terjedelmű értekezés 270 oldalas, 220 oldal szöveggel, 45 ábrával, 22 táblázattal, és 22 oldal (443 db hivatkozás) irodalomjegyzékkel. A dolgozat alapját 21 angol nyelvű, nemzetközi folyóiratban 2008 és 2024 között publikált saját közlemény képezi. A 21 közlemény közül 15-ben (71%) a jelölt első/utolsó szerző (3 első és 12 utolsó szerzőség), közülük 2 D1, 9 pedig Q1 besorolású a Scimago rendszerben. A folyóiratok többsége a szakterületen kiemelkedő színvonalú, mint pl. a *Haematologica* (1 cikk), a *Thromb. Haemost.* (1 cikk), a *Thromb. Res.* (4 cikk), a *J. Thromb. Haemost.* (1 cikk) és az *Am. J. Hematol.* (1 cikk). A 21 cikk közül 3 áttekintő közleményt találtam 1 a *Semin. Thromb. Hemost.* lapban, 2 cikk pedig a *Clin. Chem. Lab. Med.* lap supplementumában egymás mellett (back to back) jelent meg, és a PubMed-ben review besorolású. A PubMed-ben rátekintve az egyes cikkekre megállapítható, hogy 4 eset-tanulmány (1, 2, 6, és 9), illetve 1 szerkesztőségi levél (12 *Clin. Genet.*) is bekerült a válogatásba. Még ebben a magas tudományos színvonalú gyűjteményben is akad 3 cikk a Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) kiadótól (*Life (Basel)*, *Biomolecules*, *Int. J. Mol. Sci.*) és 1 cikk a *Frontiers* kiadótól (*Front. Cardiovasc. Med.*). Aggasztó trendként kell rögzítenem, hogy ez a 4 cikk a 21 darabból álló teljes gyűjtemény 2021-től kezdődő 5 legújabb cikkének a 80%-a.

A kutatások témái meglehetősen szerte ágazóak, amelyben szerepet játszhat a viszonylag hosszú lefedett 16 éves időszak. Az ilyen alapanyagból készítendő disszertáció kialakítása mindig nagy kihívás a jelöltnek, ezzel bírálóként is kifejezetten empatikus vagyok. A vezérfonal a véralvadási rendszer, amelynek mindkét irányú eltérései bekerültek a kutatási célkitűzések közé. A jelentős számú eltérés között a szűkítési tényező, az alacsony előfordulási gyakoriság, azaz a ritka jelleg, az ISTH definíciója szerint 1:500 ezer és 1:3 millió prevalenciával. A kiválasztott kórképekben, azaz a fokozott vérzési kockázattal jellemzett FXIII, FV és FX deficienciákban és hereditár haemorrhagias teleangiectasiában, illetve a fokozott trombózis-kockázattal asszociált antitrombin és protein C deficienciákban a jelölt kiemelkedő színvonalú, nemzetközi hatású kutatási és diagnosztikai fejlesztő tevékenysége a genetikai és molekuláris patomechanizmus jobb megismerésére, illetve az eltérések hatékonyabb rutin labordiagnosztikai kimutatására irányult. Ez utóbbi fejlesztések már a közvetlen

betegellátásba is átvezetnek, azaz a transzlációs kutatás szép példáját jelentik, és kiválóan megfelelnek a legújabb elvárásoknak is.

Az értekezésben bemutatott munka főbb tudományos eredményei a következők:

A veleszületett vérzékenység vonatkozásában:

1. Molekuláris szinten azonosították és jellemezték két, súlyos FXIII deficienciában szenvedő beteg eltérését és FXIII deficiencia diagnosztikai protokollt és nemzetközi ajánlást dolgoztak ki.
2. Új F5 génmutációt fedeztek fel és jellemezték egy I-es típusú FV deficienciában szenvedő betegnél.
3. Új F10 génmutációt fedeztek fel és jellemezték in vitro expressziós kísérletekben egy I-es típusú, súlyos FX deficienciában szenvedő gyermeknél.
4. Új alapító (founder) mutációt azonosítottak észak-kelet magyarországi, hereditár hemorrhagias teleangiectasiában (Osler-kór) szenvedő családoknál.

A veleszületett fokozott véralvadási hajlam, a trombofilia vonatkozásában:

5. Jelentős számú, antitrombin III deficienciában (ATD) szenvedő betegből álló kohorsz-vizsgálatban fontos megállapításokat tettek a heparin-kötőhelyet érintő II-es típusú ATD heterogenitásáról, klinikai megjelenési formáiról és laboratóriumi eltéréseiről.
6. Új szindrómaként közölték az antitrombin Budapest 3 mutáció és a v. cava inferior atresia együttesét.
7. Új ajánlást dolgoztak ki az antitrombin aktivitást meghatározó rutin diagnosztikai tesztekre.
8. Az antitrombin heparin kofaktor es progresszív aktivitás mérésére szolgáló reagenskészletet fejlesztettek és adaptáltak koagulométerre.
9. Új molekuláris eltérési mintázatokat azonosítottak a heparin-kötőhelyet érintő II-es típusú ATD altípusba tartozó variánsok között, és alapító (founder) hatást igazoltak az antitrombin Budapest 3 mutáció hátterében.
10. Experimentális és in silico megközelítésekkel kiterjedt geno-fenotípus elemzéseket végeztek az antitrombin gén (SERPINC1) számos új variánsa esetében.
11. I-es típusú PC deficienciában 3 új aminosavcserés genetikai variánst azonosítottak és in vitro expressziós kísérletekkel, illetve molekulamodellezéssel írták le a betegség-okozó molekuláris mechanizmust.

Tartalmi észrevételek:

1. Mivel a jelölt munkáját színvonalas nemzetközi folyóiratokban közölte, ahol azok már átmentek a „peer-review” eljárás esetenként igen szigorú szűrőjén, a bíráló felmentve érzi magát a tudományos eredmények tételes szakmai bírálata alól. Ugyanakkor jelentősen javította volna az értekezés áttekinthetőségét, ha a szöveg szisztematikus hivatkozásokat tartalmaz a dolgozat alapjául szolgáló, külön listában megadott 21 saját közleményre. Az ábraalírásokban szisztematikus megadott, teljes referencia formátumú és a teljes bibliográfiai terjedelem miatt nehezen áttekinthető hivatkozás kevés segítséget ad ebben, és nem láttam utalást arra, hogy a dolgozat alapjául szolgáló saját közleményről van-e szó. A bíráló és az olvasó igazi kényeztetése viszont akkor valósult volna meg, ha a szerző a dolgozat alapjául szolgáló saját nemzetközi közleményeinek másolatait függeléként teljes terjedelemben a dolgozat részévé teszi.
2. A 6. Összefoglalás fejezet talán a legfontosabb része a dolgozatnak, itt is nagy segítség lett volna, ha az új eredmények mellett látszik azok közlése is, nem utolsó sorban időbeli kontextusba is helyezve azokat a dolgozat igen jelentős, 16 évet felölelő idő-tengelyén.

Tartalmi kérdések:

- a. A témaválasztás során a jelöltnek milyen sajátos kihívásokkal kellett szembenéznie? Miért maradt ki néhány szintén izgalmas ritka hemosztázis-zavar miatti kórkép, pl. thrombocyta-funkció zavarok, ritka von Willebrand-kór formák, dysfibrinogenaemia?
- b. Az 5.1.5. alfejezetben tárgyalt „differenciáldiagnosztika haemorrhagias diathesisek” témakörben milyen körülmények esetén lát a jelölt kedvező lehetőséget az új generációs szekvenálás (NGS) bevezetésére a rutín diagnosztikai algoritmusba, melyek a bevezetés legfontosabb pozitív hatásai, illetve melyek a költségek és a logisztikai kihívások?
- c. Az 5.2.1.1. alfejezetben értékes adatok kerültek bemutatásra jelentős számú antitrombin-deficienciában szenvedő beteg elemzésével, amely 3 cikkben került közlésre: 13 Gindele et al. Thromb Res. 2017, 20 Bereczky et al. 2021 Front. Card. Med., de ide tartozik a 11 Gindele et al. J. Thromb. Haemost. 2016 cikk is. Már a 2016-os és 2017-es cikkekben is azonosításra került az alapító (founder) hatás a AT Budapest3 (ATBp3, p.Leu131Phe) mutáció hátterében, a roma (cigány) eredet viszont csak a 2021-es cikkben került közlésre. Volt-e lehetőség a roma származásra vonatkozó információ szisztematikus, retrospektív feldolgozására az eredeti, 2016-2017-es n=102 beteg-kohorszabban?
- d. Van-e megerősítő nemzetközi információ az AT Budapest3 gyakori jelenlétére más roma-populációkban, esetleg Indiában?
- e. Hogyan látja a jelölt annak lehetőségét, hogy a származási információ ismeretében a diagnosztikai algoritmus korai szakaszában megtörténjen a célzott genetikai vizsgálat a gyakori AT Budapest3 mutáció kimutatására?
- f. A gyakori elterjedés oki tényezőjeként felvetődhet-e szelekciós előny az AT Budapest3 (ATBp3, p.Leu131Phe) mutáció heterozigóta hordozó nőknél, ami esetleg kisebb perinatális vérzési kockázattal járhat hasonlóan az V. faktor Leiden mutációnál feltételezettekhez?

Formai kérdések és észrevételek:

A dolgozat magas tudományos színvonalához kifogástalan formai megjelenítés, az elvárásoknak megfelelő formátum, nyelvezet (egyedül az „evaluáció” szakkifejezés olvasatán éreztem némi kényelmetlenséget), illetve gazdag, szemléletes illusztráltság társul, így ebben a kategóriában a bíráló munka nélkül maradt.

Összefoglalva megállapítom, hogy a jelölt magas szakmai színvonalú, nemzetközi szinten is kiemelkedő, koherens kutató és diagnosztikai munkásságával jelentős eredeti tudományos eredményekkel gazdagította a hazai és nemzetközi tudományterületet, ezért az értekezés elfogadását javaslom. A bemutatott tudományos munka és az értekezés mindenben megfelel az MTA Doktora fokozat megszerzéséhez előírt követelményeinek, így javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori cím odaítélését.

Budapest, 2025. szeptember 19.



dr. Tordai Attila

az MTA doktora