

Opponensi bírálat dr. Bereczky Zsuzsanna: RITKA HEMOSZTÁZIS KÓRKÉPEK KLINIKAI ÉS
LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATA; ÚJ DIAGNOSZTIKAI SZEMPONTOK HEMOSZTÁZIS
RENDELLENESÉGEK BEN c. MTA doktori értekezéséről

A hemosztázis világszerte mostoha diszciplína a hematológián belül. A fiatal hematológusok sokkal nagyobb számban választják az onkohematológiát. Ennek oka bizonyára sokrétű - talán a hemosztázis folyamatainak komplexitása, a betegségek ritkasága és a rosszindulatú betegségek gyógyításának jobb „marketingje” együttesen eredményezi, hogy hemosztázis szakemberekből mindenütt hiány van. Éppen ezért igazán öröndetes, hogy Magyarországon van egy nemzetközi mércével is kiemelkedő munkacsoport Debrecenben, amely a hemosztázis több területén is lényeges és széles körben idézett ismeretekkel bővítette ezt a tudományágat. A jelölt a munkacsoport létrehozója, Muszbek László tanítványaként ennek a munkacsoportnak kiemelkedő tagja, a Nemzetközi Hemosztázis Társaság (ISTH) antitrombinnal foglalkozó albizottságának meghatározó egyénisége, így nem meglepő az értekezésben összefoglalt tudományos eredmények magas színvonala, melyek egy része alapvető új adatokkal gazdagította a véralvadás szabályozásáról alkotott képünket.

A disszertáció olvasmányos, 222 oldalas terjedelmű, igényesen megszerkesztett mű, a benne foglalt eredmények széles körben idézett, és nagy presztízsű nemzetközi folyóiratokban közölt cikkekre támaszkodnak. A 2000 feletti összes hivatkozás is jelzi, hogy az MTA doktori pályázat benyújtása már régebben is esedékes lett volna. Az a körülmény, hogy a bemutatott munka már keresztülment rangos tudományos folyóiratok lektorainak bírálatán, egyszerre könnyebbé és nehezebbé teszi a jelen bírálói feladatot.

Tartalmi jellegű kritikai megjegyzések és kérdések:

1. Az 5.1.2 fejezet egy enyhén vérzékeny beteg heterozigóta FV hiányát vizsgálja. Az eredmények elegánsan, in silico modellezéssel demonstrálják a talált, filogenetikailag konzervált FV régióra eső p.Gly521Arg mutációnak a fehérje szerkezetet torzító hatását és így minden bizonnyal patogén voltát. Ám a mutációnak a beteg vérzékenységével való összefüggése már távolról sem ilyen meggyőző. A beteg egészséges FV allélja által biztosított 45-50%-os FV szintje minden várakozás szerint elegendő kellene legyen a hemosztázis biztosításához. Ha ehhez hozzávesszük az enyhe vérzékenység igen gyakran tapasztalt anamnesztikus bizonytalanságát (az egészséges populációban sem ritkák a vérzéses panaszok) és a mostanában intenzíven kutatott ismeretlen eredetű vérzékenység (bleeding disorder of undetermined cause, BDUC) nem nagyon ritka előfordulását, akkor erős marad a gyanú, hogy a beteg FV eltérései és az enyhe vérzéses tünetek egymástól független koincidencia eredménye. Ezt a gyanút erősíti a családi anamnézis hiánya és a beteg hordozó leányának tünetmentessége. Természetesen ezek az érvek sem egyértelműen perdöntőek, hiszen a leány még fiatal, és így a vérzéses anamnézis hiánya nem kellően informatív. Véleményem szerint a kérdés megválaszolása úgy lenne lehetséges, ha a leány jövőbeli műtétjeire úgy készülne fel a sebészeti osztály, hogy profilaxist NEM alkalmaznak, csak vérzés esetén vetik be az előkészített FFP-t. Ez nem csak a kérdés tudományos oldala miatt lenne

hasznos, hanem megkímélhetné a leányt egy esetleg felesleges, de számos káros következménnyel is járó örökletes vérzékenység diagnózisától.

2. Az 5.1.5 fejezet (124. oldal) az Osler-kór differenciáldiagnosztikáját tárgyalja. Amint a jelölt is megállapítja, ebben a betegségben a genetikai diagnózis felértékelődik, illetve a diagnosztikai algoritmus elejére kerül, mivel más laboratóriumi teszt nem létezik a betegség objektív igazolására. Erre a célra genetikai panelt dolgoztak ki, amely az Osler-kórt okozó gének szekvenálását is tartalmazza. Amennyiben ez még nem történt meg, ebbe a panelbe javasolt lenne bevenni az *EPHB4* gén vizsgálatát is, mivel e gén mutációi is az Osler-kórral jelentős átfedést mutató vaszkuláris vérzékenységet okoznak.
3. A 129-132. oldalakon a jelölt négy érdekes von Willebrand 2B New York/Malmö variánsban szenvedő beteg eseteit ismerteti (p.Pro1266Leu). Vajon mi lehet e a titokzatos variánsban szenvedő betegek vérzékenysége oka? Hiszen a RIPA ugyan demonstrálja a mutáns von Willebrand faktor hiperreaktivitását, de trombocita adhéziót mérő paramétereik rendre normál viszonyokat tükröznek, és sem trombocitáik, sem nagy méretű multimerjeik nem hiányoznak. – Ez természetesen akadémiai jellegű kérdés, a fejezetben foglaltakkal mindenben egyetértek.
4. Az igen súlyos homozigóta ATBp3 betegek között van 2 tünetmentes. Vajon mi védi őket a mindenkori mást érintő tromboembóliától? Nagyon érdekes lenne e betegek genetikai hátterét, és egyéb jellemzőit vizsgálni a VTE többé-kevésbé rejtélyes patogenezésének jobb megértése céljából. Van esetleg adat, ami megvilágíthatja ezt a kérdést? – ismét egy akadémikus kérdés, nem kritika.
5. Az antitrombin kódoló *SERPINC1* gén kilenc új defektusa közül az egyik, a heparinkötő helyet érintő p.Arg78Gly IIHBS típusú szubsztitúció esetében kiderül (81. és 200. oldal), hogy az eltérést hordozó fiatal nőnek soha nem volt VTE eseménye. A molekuláris predikciós modelleknek csak egy része találta ezt az eltérést patogénnek, míg más modellek neutrális jellegűnek ítélték. A fehérjeexpressziós vizsgálatok szerint a normál ütemben szekretált mutáns antitrombin fehérje hc-anti-Xa aktivitása enyhén csökkent ($61,5 \pm 8,5\%$), hasonlóan a némi bizonytalansággal mért p-anti-Xa aktivitáshoz ($67,54 \pm 59,85\%$). Ez összhangban áll a felszíni plazmonrezonancia-vizsgálatok eredményével, amelyek enyhe (kétszeres) csökkenést mutattak az összesített (egyensúlyi, KD) affinitásban. Mindazonáltal a megközelítőleg ezerszer alacsonyabb asszociációs ráta a lassabb disszociációval csak részlegesen kompenzálódik, ami összességében lényeges in vivo funkcionális defektus lehetőségére utal. *Kérdésként merül föl* azonban, hogy eleve miért vizsgálta a munkacsoport egy klinikailag egészséges fiatal nő antitrombin rendszerét. Ezzel összefüggésben megfontolandó, hogy az az információ, miszerint ő egy potenciálisan életveszélyes genetikai eltérés hordozója, miként befolyásolta – vagy befolyásolhatta – az érintett személy életét, különösen annak fényében, hogy a rendelkezésre álló, fentebb összefoglalt adatok alapján az eltérés patogenitása nem tekinthető egyértelműen igazoltnak.

Apróbb, technikai, vagy formai jellegű megjegyzések:

1. A 22. oldalon a Bevezetés a ritka betegségek előfordulását hazánkban 830 ezer főre becsüli. A jelölt által is idézett irodalom a populáció 3.5-6%-ára szokta becsülni ezt az adatot – ehhez képest magasnak tűnik a hazai számarány. Megalapozott-e és honnan származik ez a becslés?
2. A 29. oldalon a FV hiányt bevezető rész az autoszómális recesszív betegség előfordulásának 1/1milliós incidenciájából a heterozigóta állapot 1/1000 előfordulására következtet. Ez a szám helyesen 1/500, hiszen a mindkét oldalon heterozigóta házaspárok gyermekeinek csak 25%-a lesz beteg.
3. A Bevezetésben a 33. oldalon a jelölt a von Willebrand betegséget mutatja be. Amint helyesen jelzi, a 2A altípus általában autoszómális domináns öröklődésmenetet mutat. Ám érdemes itt megjegyezni, hogy ez alól a szabály alól van egy kivétel, a 2A altípus ritka **IIC** variánsa ugyanis autoszómális recesszív öröklődésű.
4. A VIII. táblázat összefoglalja a von Willebrand betegek laboratóriumi jellemzőit. Bár részletek itt nem állnak rendelkezésre, szembeűnő a 3-as típus alatt felsorolt 3 beteg egyikének 20%-os VWF:Ag szintje. Itt valószínűleg elírásról lehet szó, hiszen ilyen magas VWF:Ag szint egyértelműen kizárná a 3-as típus diagnózisát.
5. Az antitrombin hiányról szóló fejezet 24. ábrája (144. old) nagyon szépen összegzi az eddig talált genetikai defektusokat. Néhány később részletesebben is tárgyalt mutáció (p.Cys32Tyr, p.Arg78Gly, p.Met121Arg) azonban lemaradt az ábráról, és az AT Debrecen (p.Leu205Pro) pedig hibásan van föltüntetve (T>C helyett C>T, és Pro helyett Phe).
6. Szintén apróbb elírás található a 145. oldalon, ahol a IIHBS és az I-es típusú ATD VTE gyakorisága fordított sorrendben került a szövegbe (helyesen I-es típus 66% és IIHBS 41.8% a XII. Táblázat adatai alapján).
7. A 28. ábrán (168. old) az ábra alatti szöveg szerint a p-anti-FXa teszt kondícióinak kialakításakor a legalacsonyabb abszorbanca érték 5 percnél adódott. Ezzel szemben magán az ábrán a legalacsonyabb értéket 600 s (vagyis 10 perc) mellett látjuk.

Összefoglalva: a jelölt rendkívül széles metodikai armamentáriumot felsorakoztató vizsgálatai sok igen lényeges tudományos eredményt hoztak, melyeket nagy presztizsű nemzetközi folyóiratokban közölt. Az alábbi felsorolás az új tudományos eredményeket összegzi:

1. Lényeges új adatokkal gazdagította a FXIII deficiencia genetikájáról alkotott képünket, és kidolgozta a veleszületett FXIII hiány diagnosztikus algoritmusát és klinikai klasszifikációját.
2. Egyértelműen igazolta a FV p.Gly521Arg mutáció patogén voltát, bár ezzel a mutációval homozigóta formában még nem találkoztunk.
3. Részletesen, biokémiai és molekuláris jellemzéssel igazolta a FX p.Gly244Arg mutációjának patogén voltát. Az eredmények teljes összhangban álltak a proband klinikumával.
4. Észak-Kelet Magyarországon 5 család Osler-kórjának hátterében az ACVRL1 gén c.625+1 G>C mutációjáról kiderítette, hogy alapító hatás következménye, sőt genealógiai nyomozás segítségével az alapító őst is sikerült azonosítania.

5. Szisztematikus munkával nemzetközi összehasonlításban is a legnagyobb antitrombin hiányos betegetanyagot gyűjtötte össze, ami lehetővé tette e ritka trombofilia részletes jellemzését, és a jelöltet a nemzetközi antitrombin kutatás élvonalába helyezte.
- a. Megállapította, hogy a homozigóta ATBp3 defektus gyakran v. cava inferior atréziával jár, aminek valószínű okát intrauterin trombózisokban jelölte meg.
 - b. Vizsgálatai lényegesen javították az AT hiány diagnosztikáját, karakterizálta az elérhető diagnosztikus tesztek gyengéit, sőt saját tesztet fejlesztett ki, mely az addig kereskedelmi forgalomban lévőknél érzékenyebben és pontosabb méri az AT bizonyos mutáns variánsainak aktivitását.
 - c. Az irodalomban elsőként részletesen jellemezte a IIHBS altípusba tartozó AT hiány különböző variánsait (ATBp3, AT Padua, AT Basel).
 - d. Bizonyította, hogy az ATBp3 mutáció (p.Leu131Phe) alapító hatás következménye, az alapítás időpontját is sikerült viszonylagos pontossággal meghatározni (XVII. század), és azt is igazolta, hogy az alapítás a roma populációhoz köthető.
 - e. Számos új AT mutációt (köztük az AT Debrecen néven ismert p.Leu205Pro) írt le és jellemzett részletesen.
6. Végül részletesen jellemzett három I-es típusú protein C deficienciát okozó mutációt.

Mindezek alapján megállapítható, hogy a disszertáció nem csak a jelölt magas szintű szakmai tudását és metodikai jártasságát tükrözi, hanem jelentős mértékben bővíti a hemosztázis területén szerzett ismereteinket is, így a benne foglalt kutatói pályát nemzetközi szinten is kiemelkedőnek tartom, és az értekezés nyilvános vitára bocsátását, valamint az MTA doktori cím odaítélését föltétlenül támogatom.

Budapest, 2026. január 4.



Bodó Imre
főlkért opponens