

Opponensi vélemény

Dr Kahán Zsuzsanna: Törekvések az emlőrák individuális és szelektív kezelésére című értekezéséről.

A kézhez kapott MTA Doktori Tézisek mellett egy rövid, tézisnek nevezett összefoglaló is szerepel. A bekötött tézisek 60 oldal leíró rész mellett tartalmazzák a rövidítéseket, köszönet nyilvánítást, a Jelölt irodalmi adatait. A leíró részben található 21 ábra és 11 táblázat. Itt jegyzem meg, hogy mivel az ábrák és táblázatok természetesen a Jelölt dolgozataiból valók, az ábramagyarázatok túlnyomó része angol nyelvű és az eredeti ábra és táblázat számozást mutatja. Így fordulhat elő, hogy 10 db fig.1 szerepel a munkában, bár az ábrák és táblázatok megfelelő módon átszámozva követik egymást, kivéve a 15. ábrát, melynek magyar számozása lemaradt. Sajnos, az ábramagyarázatok olyan apró betűsre sikeredtek, hogy nagyítóval is nehezen tudtam azokat elolvasni. Szerencsére az általam utólag megkért különlenyomatokban az ábramagyarázatok jól olvashatók.

A különlenyomatok – melyek a feszes, lapidáris stílusban megírt tézisek kiegészítéseként – a disszertáció szerves részét képezik, nagy segítségemre voltak a mű megismerésében és megértésében. Így a tézisekben felvázolt mozaik-kockákból egy egységes koncepcióról tanúskodó kép kerekedett ki, mely jóval többet jelent, mint a 11. oldal első 3 sorában szereplő mondat. A Jelölt koncepcióját egy gyújtópont köré építette fel, mely nem más, mint az emlőrák. Ennek a betegségnek a leküzdésére irányulnak a kísérletes vizsgálatok és a klinikai vizsgálatok egyaránt.

A kísérletek egy általam jól ismert magyar zarándokhelyen, A.V. Schally new orleans-i Intézetében folytak le, sikeresen. Némi nosztalgiával olvastam a kiemelkedően magas impact factorral rendelkező dolgozatokat, melyek eredményeit a folyóiratok lektorai már elbíralták és megerősítették.

A GHRH expressiójának kimutatása a tumorszövet sejtjeiben csatlakozik a nagyhírű Laboratórium korábbi vizsgálataihoz, melyek során megállapítottuk az LHRH és Somatostatin receptorok jelenlétét, megalapozva azt a tényt, hogy a hypothalamikus releasing hormonok nemcsak endokrin, hanem autocrin-paracrin hatással is rendelkeznek. Ezt igazolta a Jelölt munkatársaival a GHRH esetében is. Egyenes következménye volt ennek a megállapításnak, hogy a GHRH antagonisták ösztrogén independens humán emlőrák xenograftok esetében is tumornövekedést gátló hatással rendelkeztek, melyet szép kísérletben igazoltak.

Előre mutató molekuláris szinten végzett vizsgálatokban arra mutattak rá, hogy a Bombesin-Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) antagonisták gátolják az ösztrogén-független humán emlőrák xenograftok növekedését, minden bizonnyal a fent említett autocrin-paracrin mechanizmus közbejöttével.

A Somatostatinhoz, illetve LHRH-hoz kötött citotoxikus vegyületek tumornövekedést gátló hatásának kísérletes tanulmányozása azon a több, mint 50 éves elven alapul, hogy a citotoxikus vegyületet egy, a daganat sejtekhez specifikusan kötődő molekulához kapcsolva várható ezen vegyületek jobb célba-juttatása és hatásuk fokozása, a mellékhatások csökkentésével. A Jelölt és munkatársainak vizsgálata arra mutat, hogy az AN-207 jelzésű hibrid molekulával, három xenograft modellen, sikerült ezt a célt elérni. Mielőtt a klinikai tanulmányok tárgyalására rátérnék, megkérdezem, hogy Kahán Professzor Asszony tervezte, vagy tervezi-e akár a GHRH antagonisták, a BN/GRP antagonisták, vagy az AN 207 klinikai vizsgálatát? Egyáltalán mi a későbbi sorsa az említett ígéretes vegyületeknek?

Kérdezem továbbá, hogy a hibrid molekulákkal kezelt tumorokból miért nem készült szövettani vizsgálat? Érdekes lenne tudni, hogy ezek a molekulák a sejthalált nekrosis, vagy apoptózis útján okozzák, különösen azért, mert az LHRH és Somatostatin analogok az utóbbi utat választották az Intézet korábbi kísérleteiben. Ugyanez a kérdés merül fel a BN/GRP antagonisták hatásával kapcsolatban.

A máj és szív tömeg csökkenése a GHRH antagonisták adagolása nyomán milyen szövettani elváltozáson alapulva jött létre? Egy másik kísérletben mitől növekedett meg a máj súlya (1. táblázat)? Mi lett a 7. számú irodalomban

jelzett további in vivo vizsgálatok és esetleges szövettani vizsgálatok eredménye? Mivel magyarázza Jelölt azt a körülményt, hogy a 11. ábrán szereplő kísérletben az AN 201 + (D-Lys5)LHRH kombináció a kontrollal szemben is növelte a daganatok térfogatát?

Két kisebb stiláris észrevételem: meztelen egér helyett szőrtelen, vagy egyszerűen nude, specimen helyett minta lenne megfelelőbb.

A klinikai vizsgálatok tükrözik a Jelölt elkötelezettségét, hogy a betegek érdekében javítson az emlőrák korai felismerési lehetőségein, új prediktív jelek feltárásával fokozza a terápia hatékonyságát. Különös figyelmet fordít a sugárkárosodás (tüdő és szív) csökkentésének lehetőségeire és a betegekkel való személyes kontaktus fontosságára a terápiás folyamatban.

Kiemelt jelentőségűnek tartom azt a megállapítást, hogy az emlőrák szövetében radiológiailag észlelhető vonalas meszesedés a kedvezőtlen prognózis egyik jele. Hasonlóan nagy gyakorlati értéket jelent az a felismerés, hogy a radiogén tüdőkárosodást az egyidejűleg alkalmazott tamoxifen kezelés súlyosbítja.

Egy kérdés és két megjegyzés: A 20. oldalon jelzett, a TMA-t értékelő két patológus nevesíthető-e? A 21. oldal utolsó soraiból a gépelésnél valami kimaradt. Megjegyzem még, hogy – függetlenül a fennálló szabályoktól - számomra hasznos lett volna, ha a kibővített Tézisek szövegében néhány, más szerzők által közölt irodalmi adat segítségével a Jelölt munkássága még jobban elhelyezhetővé vált volna a tudományos környezetben.

Összegezve, a fent felsorolt eredmények értékelésével Dr Kahán Zsuzsanna munkásságát és az annak alapján készített értekezését az MTA doktora cím elnyerésére méltónak tartom.

Az eredmények közül a következőket emelem ki:

1. Human tumorokban GHRH expressiot bizonyított.
2. GHRH antagonistá kezeléssel gátolta ösztrogén független humán emlőrák xenograftok növekedését.
3. Igazolta a Bombesin-Gastrin-Releasing Peptide kötőhelyeit emberi daganatszövetben és sikeresen gátolta a BN/GRP antagonistá adagolásával ösztrogén független emlőrák xenograft növekedését.

4. Felismerte, hogy mammográfiás képen a vonalas meszesedés a relapsus és a halálozás rizikóját jelentősen növeli.
5. A tüdő sugárkárosodását az egyidejű gyógyszeres daganatellenes terápia(kiemelten a tamoxifen) kedvezőtlenül befolyásolja.

2012. augusztus 10.

Dr Szende Béla