

Opponensi vélemény

Dr. Damjanovich László

„Klinikai és molekuláris vizsgálatok colon tumorok progressziója során”

című MTA doktori pályázatáról.

Általános értékelés

Dr. Damjanovich László fenti címmel benyújtott MTA doktori pályázata széleskörű, korszerű módszereken alapuló munkát mutat be, aktuális kérdéseket vet fel. Foglalkozik egyrészt a colorectalis carcinomák (CRC) egy speciális, öröklődő formájára, a Lynch szindrómára vonatkozó klinikai és genetikai vizsgálatait foglalja össze, másrészt egy CRC sejtvonalt, valamint CRC illetve Crohn-betegség miatt operált betegek nyirokcsomóiból, illetve perifériás vérből származó limfociták plazmamembránján elhelyezkedő receptorok mintázatával foglalkozik – azzal a hipotézissel, hogy a receptor mintázatnak jelentősége lehet a CRC progressziójában, metasztatizáló képességében. Az értekezés egy külön fejezete foglalkozik továbbá egy ionizáló vaporáció elvén alapuló innovatív szövetelemzés módszer bemutatásával, melynek segítségével lehetségesnek látszik a daganatos és nem daganatos szövetek gyors intraoperatív elkülönítésére.

A jelölt tudományos munkássága sokoldalú, összesített impakt faktora a pályázat benyújtásakor 92,9, független citáltsága 1508, Hirsch indexe 11 volt.

Az értekezés alapját 16 közlemény képezi, melyek közül a pályázó 12-ben első vagy utolsó szerző. Tekintettel arra, hogy az értekezésben szereplő eredmények döntő részben impakt faktoralal rendelkező nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, azok eredetiségéhez, tudományos megalapozottságához és jelentőségéhez alapvetően nem fér kétség. A bíráló számára ugyanakkor nehézséget jelentett, hogy ezek a közlemények nem álltak rendelkezésre, illetve nem minden esetben voltak interneten sem elérhetőek. Igaz ez a két magyar nyelvű közleményre is, amelyekről így nem állapítható meg, milyen mértékű átfedést mutatnak az angol nyelvű közleményekkel. Másrészt így a metodika egyes részletei sem voltak mindig követhetőek.

Formai észrevételek

A benyújtott munka 87 oldalon, egységes szerkezetben foglalja össze pályázó kutatásait a fenti címmel. Az értekezés érdemi részei, a bevezetés, célkitűzések, módszerek, eredmények, új megállapítások, és megbeszélés fejezetek együtt 66 oldalt tesznek ki, 23 ábrával. Ezt egészíti ki a rövidítések jegyzéke, a tartalomjegyzék, az irodalom, a köszönetnyilvánítás, és a pályázat alapját képező publikációk listája. A pályázó tájékozottságát támasztja alá, hogy az értekezés 100 irodalmi hivatkozást tartalmaz, közöttük magyar szerzők közleményeit is.

A munka szerkesztése általánosságban dicsérhető, néhány kisebb kivétellel. Pl. a 25. oldalon szereplő AS rövidítés a rövidítések jegyzékében nem szerepel. Vagy ez inkább AC (Amsterdam kritériumok) rövidítés akar lenni?

A szövettani ábrák (II/4 - II/6) minősége ugyanakkor nem méltó a munka egészéhez, és nem alkalmas a demonstrálni kívánt eredmények igazolására. A tézises összefoglalóban szereplő ábrák pedig teljességgel értékelhetetlenek.

Tartalmi észrevételek

A dolgozat címe a bíráló számára kissé félrevezető. Foglalkozik ugyan a munka egy részében a colon tumorok progressziójának klinikai és molekuláris vizsgálataival, a munka jelentős részét azonban a Lynch szindrómás családok genetikai vizsgálatainak bemutatása teszi ki.

A Lynch szindrómás betegek és családtagjaik genetikai vizsgálatának bemutatásakor szerző nem tesz arról említést, hogy az ezzel kapcsolatos vizsgálatok etikai bizottsági engedéllyel történtek-e. A 2008. évi XXI. törvény értelmében az értekezésben bemutatott genetikai vizsgálatok egy részét nem tekinthetjük a mindennapi ellátás részét képező *klinikai genetikai vizsgálatnak* vagy *genetikai szűrővizsgálatnak* ezekben a családokban, hiszen akkor a 8 család bemutatása aligha lehetne az MTA doktori pályázat alapja. A bemutatott prospektív vizsgálatok jelentős része a bíráló szerint *kutatási célú genetikai vizsgálatnak* minősíthető, melyekre minden bizonnyal etikai bizottság által engedélyezett klinikai vizsgálat keretében kerülhetett sor.

Másrészt a fenti törvény értelmében a genetikai tanácsadás olyan konzultációs eljárás, amely során erre jogszabály alapján jogosult személy ad tájékoztatást a klinikai genetikai vizsgálatok előnyeiről vagy kockázatairól, tárja fel a humángenetikai vizsgálatok eredményeinek lehetséges következményeit, és segíti a betegség természetének megértését. Ilyen személy végezte-e a tanácsadást/tájékoztatást? Amennyiben nem, lehetséges-e, hogy a pályázó által többször említett alacsony compliance az érintett családokban éppen a nem megfelelő tájékoztatással állhat összefüggésben?

Hiányolom a CRC-s betegek családszűrésére használt konkrét kérdőív elhelyezését az értekezésből.

Tartalmi észrevétel, hogy az értekezésben szereplő "intraoperatív szövetanalízis gyors ionizáló vaporációt felhasználó tömegspektrometria módszerével" fejezet alapját egyetlen olyan közlemény képezi, melyben a pályázó csak társszerző. Ezzel kapcsolatban a pályázó Dr. Sasi Szabó László igazoló nyilatkozatát juttatta el a MTA Orvosi Osztályhoz, miszerint mint a ...

című közlemény megosztott első szerzője igazolom, hogy Dr. Damjanovich László a fenti közleményben foglalt munkák közül a study design intraoperatív részének megtervezésében, illetve a colorectalis adenomák, carcinomák, és metasztázisaik tényleges műtét közbeni méréseiben vállalt személyes szerepet. Az igazolás kiállításáról a senior author-ral, dr Takáts Zoltánnal egyeztettem.

Ennek alapján a munka felhasználása az MTA doktori értekezésben elfogadható lehet – de ennek megítélése a Bizottság feladata.

Kérdések

- 1) A pályázó több munkában is személyes kapcsolatok útján beszerzett monoklonális antitesteket használt. Ezek közül néhánynak csak a forrását adja meg, de nem hivatkozik az antitest karakterizálását bemutató közleményre (dr. Horejsi és dr. Waldmann egyes antitestjei). Garantált-e ezeknek az antitesteknek a specificitása.
- 2) A címben *colon* tumorok, nem pedig a megszokottabb *colorectalis* tumorok vagy carcinoma elnevezés szerepel. Van-e ennek speciális oka?
- 3) A pályázó azt írja, hogy 2003-ban HNPCC adatbázist hoztak létre. Pontosan ki hozta létre, és mely szervezet az ebben tárolt adatok tulajdonosa? Ki férhet hozzá?
- 4) Pályázó azt írja, hogy Lynch szindróma gyanúja esetén nem csak azoknak a hozzátartozóknak ajánlanak fel szűrési programot, akik esetében az index személynél egyértelmű hajlamosító genetikai eltérést tudtak kimutatni, hanem azok számára is, akik valamelyik klinikai kritérium rendszer alapján magas kockázatúnak minősülnek. Ezt a gyakorlatot ajánlja a legtöbb nemzetközi guideline is. Szükséges-e, hasznos-e és lehetséges-e ezek alapján részletes genetikai vizsgálatok végzése a napi gyakorlatban Lynch szindróma gyanúja esetén? Segít-e a kérdés eldöntésében a Bethesda Guideline? Mi intézetükben a napi gyakorlat?
- 5) A limfociták receptormintázatának elemzésekor a pályázó a vizsgálatok egy részében a beteg perifériás vérből származó mintákat használt a tumoros nyirokcsomók kontrolljaként. Miért feltételezi a pályázó, hogy a receptor mintázat különbözősége a tumoros terjedés következménye, és nem a kétféle lokalizációjú és ezáltal különböző funkciójú limfocita populáció különbözőségére vezethető vissza? A kérdés eldöntésére állatkísérletes modellben talán a tumort drenáló és a tumort biztosan nem drenáló nyirokcsomóktól származó limfociták receptor mintázatának összehasonlítása segíthetne – vagy esetleg itt is szerepelhetek volna összehasonlítási alapként a Crohn-betegek vizsgálataiban használt nem tumoros nyirokcsomók.
- 6) Az 1.3. ábrán alig észrevehető flat carcinoma fotóját mutatja be colon reszekátumban. Miért történt a reszekció? Az apró flat carcinoma miatt? Vélhetően ez biztonságosan eltávolítható lett volna endoscopos úton is.

Összefoglaló vélemény

Dr. Damjanovich László fenti címmel benyújtott MTA doktori értekezésében a colorectalis carcinomához kapcsolódó kutatásait mutatja be. A kutatások klinikai indíttatásúak, klinikai jelentőségű kérdésekre keresnek választ, prevenció, prognosztikus, egy speciális fejezetében diagnosztikus és potenciálisan terápiás lehetőségek hátterét teremti meg. A daganatos megbetegedések területén végzett kutatások aktualitása, relevanciája, eredetisége nem kérdőjelezhető meg. Az alkalmazott módszerek korszerűek, az elért eredmények közül számos nemzetközi viszonylatban is újdonságnak számít, az egyes fejezetekre vonatkozó megbeszélésekben a pályázó reálisan helyezi el eredményeit a kutatási terület más eredményei között, és maga is utal kutatásainak klinikai hasznosíthatóságára.

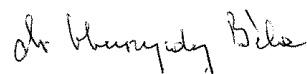
Jelöltnek a PhD fokozat megszerzése óta végzett kutatásai hiteles adatokat tartalmaznak, jelentős, eredeti tudományos eredményekkel gyarapították az általa művelt tudományterületet, hozzájárultak a tudomány továbbfejlődéséhez. Az előzőekben megfogalmazott kritikai észrevételek és kérdések nem érintik az értekezés lényegét, nem csökkentik a kutatómunka értékét.

Az opponens véleménye szerint a doktori értekezés megfelel a nyilvános vitára bocsátás feltételeinek. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

A pályázó jelentős új tudományos eredményének ismerem el az alábbiakat:

- 1) A Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikáján CRC miatt ellátott betegek adataiból adatbázist hozott létre.
- 2) A klinikai kép alapján magas kockázatúnak tartott egyének és családtagjaik genetikai vizsgálatával öt új mutációt (1 misszensz, 3 keret eltolásos és 1 nonszensz mutáció) azonosított a HNPCC/LC hátterében.
- 3) CRC sejtvonalon (LS-174-T) és CRC betegek limfocitáinak plazma membrán vizsgálata során kimutatta, hogy konzisztens receptor mintázatok találhatóak a vizsgált sejtek felszínén.
- 4) Megállapította, hogy az LS-174-T sejtek esetében IFN γ hatására az MHC I és ICAM-1 relációjában dinamikus átrendeződés megy végbe, mely ICAM-1 siRNA-sel kvantitatívan befolyásolható.
- 5) Mind a CRC-s, mind a Crohn betegek drenáló nyirokcsomóiból származó CD4+ limfociták receptorai vonatkozásában számbeli és mintázatbeli különbségeket mutatott ki a kontroll perifériás vér CD4+ sejtjeihez képest, mind a nanométeres, mind a mikrométeres tartományban.
- 6) Részt vett abban a munkában, amelynek során igazolták, hogy az ionizáló vaporációt felhasználó tömegspektrometria (REIMS) technikával végzett szövetanalízis alkalmas lehet a daganatos és nem daganatos szövetek gyors intraoperatív elkülönítésére.

Kaposvár, 2016. Március 8.



Prof. Dr. Hunyady Béla
egyetemi tanár
az MTA doktora