

## **Bírálat**

**Oláh Judit Magdolna**

### **Kockázati tényezők értékelése és új kezelési eljárás alkalmazása bőrdaganatokban**

című MTA doktori értekezéséről

Oláh Judit Magdolna MTA doktora cím iránti kérelemének benyújtása után a habitus vizsgálat során az illetékes bizottság a követelményeknek való megfelelést megvizsgálta és a jelöltet mind tudománymérési, mind tudományos közéleti, mind PhD-témavezetői tevékenysége alapján alkalmasnak találta az eljárás lefolytatására. Így a jelen bírálat az MTA szabályzata szerint szigorúan csak az értekezéssel és a tézisekkel foglalkozik.

Általános megjegyzések:

Oláh Judit Magdolna értekezése 152 oldal, az érdemi része 120 oldal, a további 32 oldalt a 383 irodalom, a tartalomjegyzék, a rövidítések töltik ki. Az egész disszertáció könnyen áttekinthető, jól strukturált, arányos, a tudományos követelményeknek megfelelő szerkesztésű. A megértést 43 kiváló minőségű ábra és 23 jól szerkesztett, a lényegyet kiemelő táblázat könnyíti meg és teszi szemléletesebbé. Nyelvezete magyaros, gördülékeny, világos, élvezetes olvasmány.

Az értekezés, a szerző bőrgyógyász-onkológus klinikusi mivoltának megfelelően a bőrdaganatok, főleg a melanoma epidemiológiai, genetikai vizsgálatai és egy új terápiás eljárás, az elektrokemoterápia során szerzett tapasztalatát foglalja össze, nemzetközileg értékes új adatokat, eredményeket felvonultatva.

A melanoma növekvő incidenciája és az elvesztett életek miatt a bőrgyógyászatban kiemelt jelentőségű. A kialakulására hajlamosító genetikai faktorok és környezeti kockázati tényezők mind alaposabb megismerése elősegíti a hatékonyabb primer prevenciót, ezért az ilyen irányú tudományos igényű vizsgálatok eredményei alkalmazásának közvetlenül társadalom egészségügyi értéke van.

Tartalmi értékelés:

A bevezetőben a melanoma jelentőségének és a szerző egyéni motivációjának bemutatása után ír a bőr pigmentáció kialakulásáról, a pigmentált anyajegyekről, kockázati tényezőkről, a melanomára jellegzetes szomatikus mutációkról, valamint a metasztatikus melanoma terápiás lehetőségeiről.

A munkacsoport kutatási előzményeinek leírásában érdeklődéssel olvastam azt a folyamatot, ahogyan a kékfény kezelés vizsgálatára terelődött a figyelmük.

A tudományos vizsgálatok eszköztára, a célkitűzésnek megfelelően, döntően epidemiológiai, klinikai vizsgálat, kérdőív és ezek statisztikai elemzése. Továbbá modern genetikai módszereket is alkalmaztak, DNS szekvenálás családokban, és polimorfizmusok meghatározása iker populációban. Továbbá egy génhiba funkcionális vizsgálata minigén technikával történt.

Új eredményeket értek el:

Megállapították, Magyarországon a szegedi tinédzser populációban a közönséges anyajegyek és az atípusos anyajegyek száma is magas, és ez utóbbi a szemben lévő pigmentált elváltozások magasabb előfordulásával is jár.

Ráirányították a nemzetközi tudományos közösség figyelmét, az újszülött kori kékfény kezelésben részesülteken magasabb a pigmentált naevusok, az atípusos naevusok és a szemben jelentkező pigmentált léziók száma. Ezt több vizsgálati populációban (tinédzser, felnőtt és iker) is alátámasztották.

75 iker vizsgálata során 9 MC1R polimorfizmust azonosítottak, ami korrelált a bőr színével, de nem korrelált az anyajegyek számával. Fokozott genetikai kockázatot sejtető melanomás betegeken (többszörös melanoma, többszörös tumorok, atípusos naevus szindróma) 2 gyakori és egy ritka CDKN2A gén mutációt azonosítottak, az utóbbiról elsőként bizonyították, hogy a splicing-ért felelős és így oki szerepe lehet.

Megerősítették azokat a nemzetközi irodalmi adatokat, miszerint az intermittáló napfény a legfontosabb exogén tényező a pigmentált daganatok kialakulásában és a magyar populáció nem tartja be a fényvédelmi szabályokat.

Hazánkban elsőként vezették be az elektro-kemoterápiát és értékes tudományos adatokat szolgáltatott alkalmazásáról melanoma cutan metasztázisában és Gorlin-Goltz szindrómában.

Kritikai megjegyzéseim:

Kicsit zavaró a magyar elnevezés angol megfelelőjének használata a rövidítések során: kongenitális naevus (CN), közönséges melanocytás naevus (CMN), klinikailag atípusos naevus (CAMN), mert a C betűnek így három szó felel meg congenitalis, common és clinical.

Az értekezés 18. oldalán lévő mondat:

„A DNS-repair mechanizmusok genetikai károsodásának eredményeként létrejövő xeroderma pigmentosum különböző variánsai és egyéb genodermatózisos is hajlamosítanak a rosszindulatú festékes daganat kialakulására” megfelelő,

de a tézis 5. oldalán szereplő mondat ugyanennek az ismeretnek kevésbé pontos megfogalmazása:

„Az endogén hajlamosító tényezők között tartják számon a dezoxiribonukleinsav (DNS) repair mechanizmusok veleszületett károsodása következtében létrejövő xeroderma pigmentosumot”.

18. oldalon a fénydermatosisok furcsa megfogalmazás: fotodermatosisként használjuk a magyar bőrgyógyászati nomenklatúrában is.

XX. táblázatban nem értettem az ikrek száma oszlopban a két szám megjelenítését: pl: 66/56?

Nem teljesen értek egyet ezzel a megállapítással: miután a CDKN2A és MC1R- ban nem találtak melanomára hajlamosító polimorfizmust az ikervizsgálatban, ez azt sugallja, hogy a kékfény önmagában, genetikai háttér nélkül is kockázati tényező lehet. Más, eddig fel nem tárt genetikai hajlamosító tényező is lehet a háttérben. Bár a szerző megfogalmazása is elég feltételes módú.

Kevés elütést, vagy nyelvtani hibát találtam:

116. o „közleményünkben”

119. o. „sejtfészkek kerültek „autograft-ként” átültetésre kerültek”

Kérdéseim:

1. Mi az oka, hogy a melanoma incidencia növekedésben feltűnő módon az SSM növekedett?
2. A fiúk magasabb naevus száma nem lenne magyarázható a nagyobb testfelületükkel?
3. Alkalmazza-e a klinikai gyakorlatban a fotódokumentációt, esetleg a teljes testfotózást és mi a véleménye, hol van a helyük a különböző komputer programoknak (MelaFind, MolMap, stb) a naevusok követésében?
4. Hogyan változik a festékes anyajegyek száma és típusa az életkorral?
5. Volt-e arra mód, hogy információt kapjanak a kékfény kezelés hosszáról/dózisáról? Lehet-e dóziszfüggő a kékfény hatása?
6. Látná-e jelentőségét egy populáció szintű anyajegyszűrésnek a melanoma prevenciójában?
7. A tumorok nagyságán és az előzetes besugárzáson kívül milyen más okai lehetnek az ECT csak 62% -os hatásosságának? Azonos betegen a metasztázisok eltérően reagáltak, vagy voltak nem reagáló betegek is?

Egy igényes bőrgyógyász-onkológus klinikus, sok esetben a klinikai megfigyelésből adódó kérdéseinek tudományos igényű megválaszolását tükrözi a disszertáció, amely nemzetközileg is jelentős megállapításokat tartalmaz. A saját melanomás beteg populációjuk elemzése jól szervezett, sikeres gondozást, edukációs és prevenciós programot mutat. Ez külön érdeme a munkásságnak, és a kandidáns kiemelkedő prevenciós tevékenysége a 10 éve szervezett Euromelanoma Napban is megnyilvánul. Így prevenciós munkássága nemcsak Szegeden, hanem országos szinten is megnyilvánul. Kutatási eredményei és a szervezetben való aktív tevékenysége is hozzájárult ahhoz, hogy ma már hazánkban is hatékonyabb a melanoma szűrése és kezelése.

A disszertációt nyilvános védésre alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2012.02.22.

  
Prof. Dr. Remenyik Éva  
MTA doktora