

Opponensi vélemény Dr. Antal-Szalmás Péter „Biomarker kutatások onkológiai, immunpatomechanizmusú és csontanyagcsere kórképekben” című MTA Doktori értekezéséről

Dr. Antal-Szalmás Péter nagydoktori értekezése rendkívül szerteágazó: a munka az alábbi területeken és betegcsoportokon végzett biomarker vizsgálatok eredményeit tárgyalja: atópiás dermatitis, SLE, polymyositis/dermatomyositis, májcirrhosis, AML, rheumathoid arthritis, tüdőrák és csontanyagcsere). A képet tovább bonyolítja, és egyben a bíráló dolgát nehezíti, hogy a jelölt mögött álló két évtizedes kutatómunka nem csak a vizsgált betegségek típusát tekintve heterogén, de analizált biomarkerből is számos tárgyalásra kerül (pl. CD14, akut fázis fehérjék, ANCA, HE4, CEA, CA125, stb.).

Az értekezés 167 számozott oldalon 34 ábrát, 12 táblázatot és 499 irodalmi hivatkozást tartalmaz, és ezzel megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeknek.

Az értekezéssel kapcsolatos formai és tartalmi kritikáim / kérdéseim:

1. Tekintettel a rendkívül heterogén beteganyagra, a bevezetőben - vagy még inkább a "betegek" fejezetben - hasznos lett volna az egyes betegségtípusokról jelenleg rendelkezésre álló up-to-date klinikopatológiai ismeretek rövid tárgyalása, majd annak bemutatása, hogy a vizsgált biomarker(ek) miért és hogyan kerültek kiválasztásra az adott betegséggel kapcsolatos jelenlegi ismereteink illetve a legégetőbb diagnosztikus/terápiás kérdések tükrében.

2. Más egységeiben ugyanakkor feleslegesen részletező a dolgozat. Nem világos például, hogy a bevezetőben (2.4.4. alfejezet) miért próbál a jelölt általános áttekintést nyújtani (a klinikai onkológia teljes spektrumában!) már használatos vagy még csak ígéretesnek tűnő tumormarkerekről. Ennek magas színvonalú diszkutálása tankönyvi terjedelmet igényelne, így egy doktori dolgozat bevezetőjében ez természetesen lehetetlen vállalkozás és csak olyan felületes fejezetekhez vezet melyeket például a "hormonok" címszó alatt (2.4.4.3) találhatunk: *"Az endokrin szervek tumorai és az egyéb szervekben lévő neuroendokrin szöveteiből kiinduló daganatok jellegzetes hormontermelése is segítheti a tumor diagnosztikát. Az ektópiásan*

termelt hormonok közül leggyakrabban az ACTH, ADH, β HCG és Calcitonin termelése fordul elő". Ide kapcsoló kritikám, hogy szerencsésebb lett volna, ha a bevezetőben a szerző kizárólag az általa vizsgált (és már eleve túl heterogén) "tüdődaganatok" entitásra fókuszál és nem próbálja meg összefoglalni az agydaganatoktól a prosztatatumorokig a legkülönbözőbb szolid daganattípusokban validált vagy tesztelés alatt álló tumormarkerekkel kapcsolatos tudásunkat.

3. Az egyes vizsgálatokban a kontroll csoportok megalkotásakor csak korban és nemben párosított egészséges személyek kerültek beválasztásra. Mi ennek az oka? A betegeknek nem voltak olyan társbetegségei amelyek - a vezető betegség mellett - az adott biomarker szintjét befolyásolhatták volna?

3. A CD14 expresszió vizsgálatokba bevont mindössze 10 intrinsic és 20 extrinsic AD beteg túl alacsony esetszámoknak tűnnek érdemi konzekvenciák levonásához.

4. Sem a bevezetőben, sem máshol nem derül ki, hogy a jelölt a sok száz potenciális pulmonológiai biomarker közül miért éppen a HE4-el kezdett foglalkozni. Az egyetlen utalás erre a szövegben (6.2.4.1.) így szól: *"Az egyik ilyen lehetséges új alternatíva a Human epididymis protein 4 (HE4), amely a petefészek tumor diagnosztikájának viszonylag új eleme, és szórványos adatok szólnak arról is, hogy ez a tumormarker tüdőtumorban is emelkedett lehet."*

5. A dolgozatban többször is pontatlanul/helytelenül szerepel a "tüdőtumor" kifejezés. Ezen néhol segítene a szó többes számban történő használata is, máshol viszont (pl. "6.2.4.1. HE4 - a tüdőtumor diagnosztika lehetséges új markere" első mondat: *"A tüdőtumor a világon a második/harmadik legnagyobb incidenciájú rosszindulatú daganat"*) kifejezetten félrevezetően fogalmaz a szerző. Ennél a példánál maradva sokkal szerencsésebb lett volna a "tüdőrák" kifejezést használni, hiszen nem minden tüdőtumor malignus.

6. a HE4-tüdőrák study populáció túl heterogén (4 különböző stádium, 4 daganat altípus, egyes csoportokban extrém alacsony esetszámmal). A vizsgálatban szereplő daganattípusoknak eltérő a patomechanizmusa, a kezelése és a prognózisa is. Talán még a legnagyobb esetszámú (n=33) laphámrák alcsoport is túl kevés beteget tartalmaz ahhoz, hogy

a mérésekből érdemi következtetéseket lehessen levonni. Az 5 ill. 15 beteget tartalmazó nagy-ill. kissejtes betegcsoportok analízisének létjogosultságát pedig végképp nehéz megindokolni.

7. A tüdőrák eredmények diszkussziójának (7.1.2.; 114-117 oldal) csak elenyésző részében (kb 7-8 sorban) foglalkozik a szerző a saját eredményeivel, helyette inkább - egy egyébiránt remek - áttekintést ad a tüdőrák szűrésének lehetőségeiről és a szóba jövő imaging és biológiai markerekről.

A dolgozatban bemutatott kutatómunka új, eredeti eredményeinek az alábbiakat fogadom el:

1. Bár a monocytákon mért csökkent CD14-expresszió nem tekinthető SLE aktivitási markernek, mégis alkalmas lehet a szteroid terápia monitorozására
2. Új, flow-citometriás, szérumban sCD14 mérésére alkalmas módszer beállítása. Az új teszttel elvégzett mérések alapján csökkent szérumban sCD14 szint jellemző az atópiás dermatitiszes betegekre.
3. SLE-ben szignifikánsan emelkedett (vs. egészséges kontroll) a sCD14 koncentráció
4. A CRP érzékeny teszt lehet a korai májcirrhosishoz társuló fertőzések kimutatására
5. Az IgA típusú ANCA antitest-pozitivitás gyakori cirrhotikus betegeknél. Ezen antitestek összefüggést mutatnak a bakteriális infekciók jelenlétével, és egyben független prediktorai is ezek kialakulásának
6. Az adhézions tulajdonsággal bíró tumormarkerek (CA 19-9, CA 125, CA 72-4) RA-ban is pozitivitást mutatnak.
7. A keringő sclerostin (csontanyagcsere marker) koncentrációja számottevően növekszik a vesefunkció beszűkülésével
8. Az FLT3-ITD kimutatására (pontosabban az ITD méret, és a mutáns allél arány meghatározásához) leginkább alkalmas módszer a PCR-t követő kapilláris elektroforézis.

Összefoglalva, bár a dolgozat eredeti, saját kutatásokat leíró részét a munka rendkívül szerteágazó jellegéből fakadóan nagyon nehéz áttekinteni és - főleg érdemben értékelni -, véleményem szerint egyértelműen megítélhető, hogy Dr. Antal-Szalmás Péter kutatói karrierje során jelentős munkát végzett és az egyes területeken maradandót hozott létre. A kitűnően megírt - és a bíráló számára is rendkívül informatív - biomarker felfedezés és fejlesztés, illetve a biomarker kutatások jövője fejezetek alapján világos továbbá, hogy Dr. Antal-Szalmás otthonosan és professzionálisan mozog a dolgozat "köztanyagául" szolgáló

biomarker kutatások területén. Megállapítom tehát, hogy a benyújtott értekezés formai szempontból alaposan kidolgozott, tartalmilag számos önálló tudományos megfigyelésen alapul, illetve, hogy hasznos áttekintést nyújt a biomarker felfedezés és fejlesztés világáról. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását



Dr. Döme Balázs, PhD

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

Budapest, 2017.01.18