Bírálat

Dr. Szabó Balázs „Az EGF-receptor és a claudinok expressziós mintázatának vizsgálata a fej-nyak régió laphámrákjaiban"

c. egyetemi doktori (PhD) értekezéséről

Dr. Szabó Balázs PhD kutatásai a Semmelweis Egyetem Patológiai Tudományok Doktori Iskola keretén belül folytatta egy olyan a daganatkutatásban kiemelkedő eredményeket felmutató munkacsoportban, melynek kutatásai központjában évek óta a humán daganatok progressziójának, metasztázisképző hajlamának hátterében álló molekuláris eltérések megismerése áll. A jelöltnek kutatásai során célja volt az EGFR expressziójának és genetikai hibáinak meghatározása a magyarországi betegpopulációban. Vizsgálatai során elemezték az EGF-receptor epitóp-mintázatát négy epitópspecifikus antitest segítségével, továbbá célja volt HPV infekció és a KRAS mutáció jelenlétének feltárása daganatokban és ugyanezekben a tumormintákban a daganatokszövetek és a szomszédos normál hámban a claudinexpresszió meghatározása.

A tézisekben összefoglalt eredményei, melynek terjedelme 88 oldal, két nemzetközi folyóiratban megjelent közleményben jelentek meg, a közlemények összesített impakt faktora 4,412. A dolgozat 32 ábrát és 10 táblázatot tartalmaz, az irodalmi hivatkozások száma 130. A tézisekhez nem tartozó közleményeinek száma 5. A disszertáció formailag követi az egyetemi doktori értekezéssel kapcsolatban meghatározott követelményeket. Szeretném kiemelni, hogy a dolgozat ábra anyaga kiemelkedően jó minőségű, a mikroszkópos eredményeket rendkívül gondosan interpretálta a jelölt.

Modern módszertani megközelítéseket alkalmazott, köztük szöveti microarray, fluoreszcencia in situ hibridizáció. Eredményeit releváns statisztikai analízisekkel értékelte.

Vizsgálataik eredményeként sejt- és molekuláris biológiai módszerek komplex megközelítéseit alkalmazva

1. megállapították, hogy az EGFR túlzott expressziója daganatos mintáik jelentős részében kimutatható, az egyes tumorok között és a tumoron belül is nagyfokú heterogenitás mutat,
2. kimutatták, hogy az EGFR emelkedett kópiaszáma és túlzott expressziója szignifikánsan kedvezőtlenebb túléléssel társul,
3. megfigyelték saját a hazai mintákban a HPV pozitivitás nem társul kedvezőbb túléléssel, ami ellenkező az eddigi irodalmi adatokkal. Megállapították, hogy a az anti-EGFR terápiák hatástalanságának hátterében az EGFR vIII variánsa lehet, mivel a TK mutációt ezekben a mintákban csak ritkán tudták kimutatni,
4. eredményeik alapján HNSCC-ben claudin 1-et tartják a potenciálisan leghatásosabb terápiás targetnek,
5. a CLDN2 –t ígéretes prognosztikai faktornak tekintik.

A szerző témaválasztását aktuálisnak és megalapozottnak tartom. Vizsgálatai egy olyan kutatási területet céloznak meg, mely hozzásegíthet a fej-nyaki daganatok kezelésében a hatékonyság növeléséhez, a hatástalan és nagyköltségű terápiák molekuláris eltéréseken alapuló, valóban hatásos kiválasztásához, sikeresebb terápiás beavatkozások kifejlesztéséhez és alkalmazásához.

Általános, formai megjegyzések:

1. A dolgozat szerkesztése, felépítése megfelel a Ph.D. dolgozattal szemben támasztott követelményeknek.
2. Gépelési hibákat a szövegben ritkán lehet találni, ezeket a dolgozatban bejelöltem, felsorolásuktól eltekintek. A gépelési hibák a szövegértést nem befolyásolják. Az ábrák az irodalmi áttekintésben szemléletesek és könnyen követhetően szerkesztettek.
3. Az irodalmi áttekintés részletes, jól követhető, megalapozza a célkitűzésekben megfogalmazott vizsgálatok jelentőségét.
4. A táblázatok címei a szokásostól eltérően a táblázat alatt szerepel és több helyen az ábra és táblázatok tördelése nem optimális, elcsúszott nem azonos oldalon jelenik meg. Formailag a táblázatok számozásának és címének a táblázatok felé történő helyezését javaslom, mint az a tudományos közleményekben is legtöbbször követelmény.

A dolgozattal kapcsolatban több formai kifogást nem találtam, az értekezéssel kapcsolatban az alábbi kérdések merültek fel bennem:

1. Milyen gyakori a különböző EGFR– ellenes célzott terápiákkal szembeni rezisztencia a jelölt által vizsgált daganatokban?
2. Mi áll legtöbbször a rezisztencia hátterében? Milyen elképzelések vannak a kombinált terápiák alkalmazására?
3. Milyen mellékhatásokkal kell számolni a már alkalmazott EGFR célzott terápiák esetén?
4. Az EGFR-ellenes terápia mellett milyen más lehetőségek vannak a fej-nyaki daganatok molekuláris eltéréseken alapuló kezelésére?

Összefoglalva: a jelölt értékes tudományos eredményeket ismertet dolgozatában, ezt egyértelműen igazolják a mellékelt kéziratok.

Az értekezésről összességében megállapítom, hogy jelentős vizsgálatokat mutat be, melyek a terápiás jelentőséggel is bírhatnak a jövőben. A munka eleget tesz az egyetemi doktori cím elnyeréséhez támasztott követelményeknek. A kutatások kiemelkedő fontosságú területet céloznak meg a daganatkutatásban.

A PhD értekezést a nyilvános vita kitűzésére és a jelöltet a PhD fokozat elnyerésére alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2014. november 24.

DEBRECENI EGYETEM Népegészségügyi Kar

Dr. Balázs Margit
tanszékvezető egyetemi tanár
DE NK, Megelőző Orvostani Intézet
Biomarker Analízis Tanszék