



Opponensi vélemény

dr. Sepp Róbert „Familiáris kardiológiai kórképek morfológiai, genetikai és klinikai vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

Bevezető

Az utóbbi évek, és elsősorban a hipertrófiás kardiomiopátiához vezető β -miozin nehézlánc mutáció 1990-es felfedezése óta elmúlt időszakban jelentős fejlődésnek lehettünk tanúi a kardiovaszkuláris megbetegedésekhez vezető molekuláris genetikai tényezők feltárásában. Az ismeretek gyarapodása és a patogenezis jobb megismerése mellett, az örökléstani vizsgálatokon alapuló diagnosztika és a terápiás lehetőségek kiszélesedésének lehetőségét is magában hordozza. Az örökletes kórképek genetikai vizsgálata gyors ütemben fejlődött az alapkutató felismerésektől a klinikai alkalmazásig. A kutatói eszköztár a célzott genetikai vizsgálatokra alkalmas teszt vizsgálatok, az egy kórkép esetében gyakrabban előforduló genetikai eltérések szűrésére alkalmas panel vizsgálatok és az ismeretlen mutációk szekvenálását foglalja magában.

Időszerű és kiemelt jelentőségű a jelölt témaválasztása, mely a legújabb generációs genetikai ismeretgyűjtés különböző klinikai szituációkban történő alkalmazását tűzte ki tudományos munkája céljaként.

Sepp Róbert doktor értekezésében a familiáris kardiológiai kórképcsoportokban, hipertrófiás kardiomiopátiában valamint ioncsatorna betegségekben végzett genetikai és klinikai vizsgálatának eredményeit foglalja össze.



Munkásság, általános leírás

A jelölt 17 közleménye közül - melyekre dolgozata épül - hat magyar nyelvű, a többi angol, ezek összesített impakt faktora 32,347. Ezen közlemények körül 3-ban első 11-ben utolsó szerző, melyek impakt faktora 130,113. A független idézetek száma, a dolgozat alapjául szolgáló közleményekre 126. Ugyanakkor az összes tudományos dolgozatainak száma 66 melyekből 35-ben első vagy utolsó szerző, összesített impakt faktora 55 feletti, Hirsch indexe 10. Citációinak száma: 446 melyből 375 független. Emellett 3 könyvfejezet szerzője. A publikációkból jól látszik, hogy a jelölt egy erős klinikai csapat vezető tagjaként dolgozik évtizedek óta. Tudományos munkássága kiemelkedően jól publikált és annak jelentősége idézetekkel megfelelően alátámasztott.

A dolgozat a klasszikus tudományos dolgozatok felépítését követi, ettől csak minimálisan tér el, mint a publikációs listájának a dolgozat tárgyi része előtt történő elhelyezése. Ez azonban számottevően nem nehezíti a dolgozat értelmezhetőségét. A munka arányos terjedelemmel, 105 oldalon foglalja össze a szerző fenti két témakörökben végzett kutatásait, melyet 307, a téma szerteágazó irodalmát figyelembe véve példás mértéktartással összeállított irodalmi hivatkozás, valamint a metodikát kiegészítő függelékek követnek. Az olvashatóságot javíthatta volna a korábban közzétett közlemények eredeti nyelven történő melléklet formában történő csatolása, bár ezek elektronikus úton elérhetőek, beszerezhetőek.

A valódi dolgozat egy 13 oldalas bevezetővel kezdődik. Ez röviden bemutatja a két klinikai szituációt mely a vizsgálatok tárgyát képezte, illetve az ezzel kapcsolatos problémakört. Ez után a dolgozat egyik erősségét a nagyon pontosan, világosan, hat pontban megfogalmazott célkitűzések adják. A módszerek fejezet jelentős hányadát az egyes vizsgálatokba bevont betegcsoportok leírása, valamint az alkalmazott széleskörű kardiológiai módszerek leírása adja. Ezt szervesen egészíti ki az egyes konkrét vizsgálatokkal kapcsolatos specifikus metodikai kérdések Appendix formában való ismertetése.

Az eredmények bemutatása tömör, érthető. Ábrái és táblázatai áttekinthetőek, könnyen értelmezhetőek.



A vizsgálatok külön történő diszkusszióját követően a további vizsgálatok irányát meghatározó összefoglalás is erőssége a dolgozatnak.

A dolgozat jó stílusban, az orvosi szaknyelv szabályai szerint íródott, nagyon precíz, szinte hibátlan kivitelben. A rövidítéseket ritkán és konzekvensen alkalmazta, ezek feloldását jól megszerkesztett rövidítések jegyzéke segíti.

Kérdések, megjegyzések

A HOCM-es betegek esetében megnövekedett a mortalitás a hirtelen szívhalál és a szimptomás szívelégtelenségbe történő progresszió következtében. A genetikai vizsgálatok mellett a morfológiai vizsgálatok a betegség diagnózisának fontos lépését jelentik. Az MRI vizsgálatok során a HOCM-es betegeknél gyakran, különböző fokú késői kontraszthalmozás, 'late-enhancement' jelenség ábrázolódik.

- Milyen szövettani megfelelője van ennek a radiológiai jelnek?
- A betegség fenotípusos expressziója szempontjából az LE aktív, progrediáló folyamatot jelez, vagy lezajlott, már kialakult károsodást jelez?
- Milyen szerepet játszhat a citokinexpresszióval járó alacsony gyulladás a betegség fenotípusos megjelenésében, progressziójának tempójában?

A HOCM a sportolók közt jelentkező hirtelen halál egyik gyakori oka. Hol látja a genetikai szűrés helyét és perspektíváit a sportorvosi gyakorlatban?



Új eredményként fogadhatóak el az alábbi megállapítások

1. Hypertrófiás kardiomiopátiában szenvedő betegek és családtagjainak vizsgálata során:
 - 1.1. A szívizomsejtek mechanikus kapcsolódásáért felelős dezmoszómák, és az elektromos kapcsolódásért felelős gap junction-ök morfológiai eltérései igazolta a hypertrophiás szívizomat myofiber disarray' által érintett területein.
 - 1.2. Igazolta, hogy az EKG repolarizációs paraméterei közül a rövidtávú QT variabilitás (QT-STV) emelkedését és korrelációját a bal kamra hypertrophia indexeivel.
 - 1.3. Új és ismert myozinkötő C fehérje génmutációkat azonosított magyar HCM-es betegekben. Vizsgálatai alapján a myozinkötő C fehérje génmutáció 13%-ban, a HCM-et okozó génmutációk közül a leggyakrabban fordul elő. A MYBPC3 változatok által okozott hypertrophias cardiomyopathia idősebb korban manifesztálódhat és fiatalabb korban nem típusos a megjelenése. A kialakult a betegség korjósolata a korábbi közlésekkel szemben nem jóindulatú, magas halandósággal, a hirtelen szívhalál és egyes esetekben a dilatatív formába való progresszió kifejezett rizikójával járhat.
 - 1.4. Valószínűsítette, hogy a MYBPC3 gén egy (p.Gln1233Ter) mutációja kóroki génmutációnak tartható, mivel három vizsgált családban érintettről-érintettre való öröklődés volt kimutatható, és nagyszámú kontroll egyénben nem fordult elő.
 - 1.5. Perkután transzluminális septalis myocardium ablatio (PTSMA) során PTSMA után a myocardialis perfúzió csökkenését mutatta ki videodenzitometrián alapuló idődenzitás görbe segítségével, valamint septalis strain csökkenését igazolta háromdimenziós 'speckle tracking' echocardiographia segítségével.
2. További familiális kardiológiai kórképekben végzett vizsgálatai során;
 - 2.1. két új, korábban még nem észlelt LAMP2 génmutációt azonosított Danon betegség esetén.
 - 2.2. Új és ismert GLA génmutációkat azonosított Fabry kóros betegekben. Igazolta, hogy a GLA gén egy (p.Ile239MET) mutációja kóros mutáció Fabry betegségben.



2.3. A KCNJ2 gén egy új, korábban nem közölt mutációját azonosította, Andersen-Tawil szindróma hátterében.

2.4. A HCN4 gén egy új, korábban nem ismert ('splice site', c.1737+1 G>T) mutációját azonosította egy familiáris bradycardiában szenvedő családban.

Összefoglalás

A doktori értekezés számos új eredményt tartalmaz, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban is publikálásra kerültek. Ezek alapján a mű hiteles adatokat tartalmaz, hozzájárul a tudomány és a gyakorlati orvoslás továbbfejlődéséhez. Ezért a nyilvános vita kitűzését javaslom és sikeres védelem esetén a doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Prof. dr. Komócsi András

az MTA doktora

Pécs, 2018 június 10.