

Válaszok a Prof. Dr. Szabó János opponensi véleményében megfogalmazott észrevételekre

Köszönöm szépen Dr. Szabó János egyetemi tanárnak doktori értekezésem véleményezését és fontos észrevételeit, melyekre az alábbiakban reagálnék:

„A dolgozat értékes megfigyeléseket tartalmaz, nevezetesen a pályázó a sok száz, sok ezer génből az általa kulcsfontosságúnak tartott gének működését vizsgálta és megállapította azok túlzott vagy éppen alulműködését. Ezek interpretálásával próbálta jellemezni a koraszülés, a méhen belüli visszamaradás és a leiomyoma genetikai hátterét. A vizsgálatai azonban nem adnak tájékoztatást arról, hogy miért vannak ezek a génműködés változások és mit lehet tenni a génműködés optimalizálása érdekében, hogy ne következzenek be ezek a súlyos, komplex betegségek.”

Mind a két szülészeti kórkép, mind a leiomyoma uteri multiplex kóreredete számos gén működési módosulását magában foglalja. Az is kijelenthető, hogy nem is ismerjük az összes gént, melyek működése e kórképek kialakulása kapcsán megváltozik. A terület iránt érdeklődőnek nem marad más választása, mint kiválasztani néhány olyan –általa fontosnak vélt- biológiai mechanizmust-, melyek genetikai szabályozásának a megváltozása szerepet játszhat a kórképek kialakulásában. E választás szükségképpen szubjektív és nem feltétlenül jelenti a vizsgálati célpontok legésszerűbb kiválasztását. Minthogy azonban egyfelől a témában rendelkezésre álló ismeretek távolról sem teljesek, ezenkívül a kutatásra fordítható anyagi források sem korlátlanok –jobb híján- vállalni kell, hogy a vizsgálatok e multifaktoriális etiológiájú kórképek genetikai tényezőinek csak egy bizonyos csoportját tárgyalják.

A klinikus számára a nyert vizsgálati eredmények a klinikai ellátás szempontjából lehetnek mérlegelendők. Vizsgálataim hosszútávú célja, hogy a tárgyalt három kórkép menedzseléséhez olyan további szempontokat nyújtsak, melyek elősegíthetik a méhen belüli növekedési visszamaradás, a koraszülés és a leiomyoma uteri kialakulására vonatkozó hajlam korai felismerését, a kórképek esetleges megelőzését, illetve minél korábbi kórismézésüket. Mivel a gyakorlati orvoslás folyamatosan, határozott léptekkel a preventio irányába halad, érdekesek lehetnek olyan új klinikai aspektusok, melyek a meglévő ismeretanyagot bővítve a

megelőzés lehetőségeit javítják. A koraszülés és az intrauterin retardatio e szempontból azért különösen fontos kórállapotok, mert szövődményeik hosszútávúak, az életminőséget akár élethosszon át markánsan befolyásolóak lehetnek. Koraszülés esetén minden nap, amennyivel az újszülött később jön világra javíthatja a postnatalis kilátásokat, növekedési retardatio esetén is csökkenthető a hosszútávú postnatalis szövődmények esélye, illetve súlyossága.

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok elsősorban ígérete az lehet, hogy hozzájáruljon az általánosan alkalmazott orvosi protokoll személyre szabásához, ezzel hatékonyabbá téve a megelőzést, illetve a megfelelő klinikai ellátást.

„...Epidemiológiai tényezőket is vizsgált, de összefüggést nem írt le e tényezők és a génműködés változás magyarázatára.”

Mindhárom tárgyalt kórkép multifaktoriális kóreredete alapján biztosra vehető, hogy a genetikai tényezők mellett környezeti hatások, anyai faktorok (IUGR és koraszülés esetén), hormonhatások és más okok egyaránt szerepet játszanak kialakulásukban. Vizsgálataim során célom volt, hogy a vizsgált beteganyag klinikai szempontból jól jellemezhető legyen, ezért igyekeztem minél több kliniko-demográfiai adatot összegyűjteni. A betegadatok felvétele idején még nem feltétlenül volt tudható, melyeknek lehet a génexpressziós vizsgálatok tekintetében közvetlen jelentősége, ám a minél teljesebb klinikai kép kialakításhoz szükségesnek tűnt minél több ilyen jellegű adat felvétele.

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a kliniko-demográfiai adatok közül a retardatio súlyossági foka, a kórismézéskor fennálló gestatiós kor, az érintett magzat neme, valamint az esetlegesen fennálló fenyegető intrauterin asphyxia felhasználásra került a génexpressziós vizsgálatok eredményeinek értelmezéséhez. Ezen információk közül voltak olyanok, melyek tovább árnyalták a kapott eredményeket.

A koraszülés eseteiben végzett génexpressziós vizsgálatok eredményeinek értékelésekor a magzat neme és a koraszülés bekövetkezésekor fennálló gestatiós kor került a kliniko-demográfiai adatok közül felhasználásra.

A leiomyoma uteri miatt kezelt betegek klinikai adatai közül az anamnesist, a myomagöbök számát, illetve a várandósságok utáni lactatiós időszakok hosszát tekintettem a génexpressziós vizsgálatok kapcsán figyelembe veendő szempontoknak.

Általában igyekeztem törekedni arra, hogy az elvégzett genetikai vizsgálatok minél inkább klinikai szemléletmóddal kerüljenek értelmezésre; természetesen tudva és elismerve,

hogy egyéb kliniko-demográfiai információk ugyancsak alkalmazhatók lettek volna a génextpressziós vizsgálatok eredményeinek az értelmezéséhez.

„A mű azonban szintetizáló jellegű és az összefoglaló interpretálás nehézkes, nagyrészt hipotéziseken alapul és nem derül ki a vizsgálatok gyakorlati hasznossága. A pályázó maga írja: ... minden vizsgált biológiai mechanizmus regulációja sokkal komplexebb annál, hogy néhány gén működésváltozása alapján magyarázható legyen.”

Napjainkban általános tendencia, hogy a nők egyre későbbi életkorban vállalkoznak terhességre. Ennek döntően társadalmi okai vannak, ám a jelenség mind szülészeti-nőgyógyászati, mind genetikai szempontból jelentős többletkockázatot vet fel.

Az idősebb anyai életkorhoz magasabb genetikai (magzati kromoszóma-rendellenességek) és szülészeti (koraszülés, praeeclampsia, intrautern retardatio, gestatiós diabetes stb.) kockázat társul, ráadásul 40 éves kor körül vagy felett nagyobb valószínűséggel kell a méh jóindulatú, simaizom eredetű daganatának, a leiomyoma uteri-nek a kialakulására (akár várandóssághoz társulva) számítani. Dolgozatom témájaként olyan, a hármas tevékenységi köröm (szülészet, nőgyógyászat, klinikai genetika) metszetében álló kórképeket igyekeztem választani, melyek összetett kóreredetük révén multidiszciplináris közelítést és gondolkodásmódot igényelnek.

A koraszülést, a méhen belüli növekedési visszamaradást, a leiomyoma uteri-t az teszi napjainkban különösen nagy jelentőségű kórállapotokká, hogy az anyai életkor jelentősége reprodukciós szempontból jelentősen felértékelődött. Elképzelhető, hogy összefoglaló interpretálásuk nehézkes, azonban a fenti gondolatmenet alapján ésszerűnek tűnhet együttes tárgyalásuk. A vizsgálati eredmények hipotézisekbe foglalása –azt gondolom- ilyen esetekben a vizsgáló feladata, hiszen a kapott eredmények értelmezés, egyfajta keretbe helyezés nélkül nem sokat érnek, ráadásul a további vizsgálati irányok kiválasztásában sem segítenének. Készséggel elfogadom és tudom, hogy a hipotézisállítás szubjektív és mindig magában hordozza a tévedés lehetőségét. Azzal is tisztában vagyok, hogy a szó szoros értelmében vett klinikai és tudományos gondolkodásmódnak máshol találhatóak a súlypontjai. Dolgozatommal egy általam ésszerűnek vélt keretrendszerben igyekeztem értelmezni a kapott eredményeket, vállalva ezzel azt is, hogy e választás nem biztosan a legcélszerűbb.

Vizsgálataim gyakorlati hasznosságáról, illetve azok esetleges klinikai alkalmazásáról korábban szót ejtettem; a megelőzés, a predictio szempontjából merülhet fel alkalmazásuk.

Ahogy Professor úr is említette, jómagam írtam: „... minden vizsgált biológiai mechanizmus regulációja sokkal komplexebb annál, hogy néhány gén működésváltozása alapján magyarázható legyen.” Valóban, nem gondolom, és nem is lehetett céлом, hogy néhány kiválasztott gén működésének a megváltozása alapján e biológiai rendszerek szabályozását magyarázni tudjam. Felfogásom szerint vizsgálati eredményeim egy kis darabbal járulhatnak hozzá a „nagy kirakós” által rajzolt összképhez. Abban is hiszek, hogy e kis darabok szükségképpen hozzájárulnak az összkép meglátásához és az összefüggések megértéséhez.

„Nem tartom szerencsésnek, hogy a három alapján véve különböző kórképet egyben tárgyalja”

A szülész-nőgyógyászat egyike az orvostudomány ún. „nagy területeinek”. Ez nemcsak abból fakad, hogy két külön részt (szülészeti és nőgyógyászat) foglal magába, hanem annak is a következménye, hogy a várandósság olyan, az ember későbbi életét markánsan meghatározó időszak, melynek esetleges kórállapotai, illetve azok szövődményei a postnatalis életkilátásokat alapvetően határozzák meg.

Dolgozatom témájaként olyan, a hármas tevékenységi köröm (szülészeti, nőgyógyászat, klinikai genetika) metszetében álló kórképeket igyekeztem választani, melyek összetett kórereditük révén multidisciplinaris közelítést és gondolkodásmódot igényelnek.

A szülész-nőgyógyász számára a koraszülés, a leiomyoma vagy éppen az intrauterin retardatio nem feltétlenül teljesen különálló kórképek, hiszen –különös napjainkban az anyai életkor markáns növekedése miatt- egyre gyakrabban tapasztaljuk társulásukat. Példaként elég ha a leiomyoma uteri és a várandósság társulását említjük, mely koraszülésre, de akár kóros méhen belüli fejlődésre is hajlamosíthat.

Mint szülész-nőgyógyász igyekeztem olyan „nagy” kórképeket vizsgálataim tárgyaként választani, melyek egyfelől gyakoriságuk, másfelől általános közegészségügyi és társadalmi jelentőségük miatt folyamatosan vizsgálatokat, a rendelkezésre álló ismeretanyagba új szempontok beemelését igénylik. A koraszülés és az intrauterin retardatio minden kétséget kizáróan megfelelnek e kritériumoknak. A leiomyoma uteri kiválasztásában –gyakori előfordulásán túl- az is szempont volt, hogy nem rosszindulatú daganat, amely más közelítést igényelne, s melyhez a szükséges onkológiai ismeretekkel nem rendelkezem.

Összességében: igyekeztem a kórképek komplex kóreredetének genetikai komponenseire fókuszálni, s ezeket a szülész-nőgyógyász szemléletével értelmezni.

„Igen nehézkessé teszi a mű áttekintését a jelenlegi struktúra.”

A fentiekben igyekeztem arra magyarázatot adni, hogy gondolatmenetem alapján hogyan foglalható egységes rendszerbe a három vizsgált kórkép. Úgy gondoltam, hogy ennek megértéséhez külön-külön kell jellemezni az egyes kórállapotokat, mert az Olvasó számára, csak ezen információk birtokában válhat átláthatóvá és érthetővé az alkalmazott logika. Ezzel együtt készséggel elfogadom az észrevételt, azzal a megjegyzéssel, hogy e benyomás egy kicsit minden szülész-nőgyógyászattal foglalkozó tankönyv olvasása esetén is kialakulhat, hiszen időnként egymástól teljesen eltérő kóreredetű, pathomechanizmusú és klinikai jelentőségű kórképek kerülnek „egy kalap alá”; ez a szakma sajátossága.

„Nem derül ki a szövegből, hogy hol és ki végezte a vizsgálatokat.”

A szövetminták gyűjtése a Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Műtő Részlegében, illetve Szövettani Laboratóriumában és a Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Műtő Részlegében és Szülőszobáján zajlott, míg a minták feldolgozása és tárolása Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar Déli Tömb épületében lévő, a NAGY GÉN Diagnosztikai és Kutatási Kft. által bérelt Genetikai Laboratóriumban (1119 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/c, ÁTNSZ működési engedély száma: 60-4/2008) történt.

„A pályamű terjengős, túl sok tankönyvi adatot tartalmaz feleslegesen.”

Köszönöm az észrevételt, elképzelhető, hogy a szükségesnél valóban több tankönyvi adatot szerepeltettem a három tárgyalt kórkép kapcsán. Törekvésem volt, hogy a vizsgált állapotokhoz kapcsolódó, rendelkezésre álló ismeretanyagot a lehető legalaposabban ismertessem, különösen azért, hogy etiológiai és klinikai komplexitásukat minél inkább érzékeltetni tudjam. Ezenkívül úgy éreztem, hogy az értekezés olvasói számára segítséget nyújthat, ha az adott kórképek klinikai hátterét röviden összefoglalom. Összességében e

„tankönyvi részek” az intrauterin retardatio esetén 18 oldalt, a koraszülés és a leiomyoma uteri vonatkozásában 8 illetve 6 oldalt tettek ki.

Még egyszer megköszönve Professzor úr észrevételeit, tisztelettel kérem az azokra adott válaszok tükrében az értekezésben foglalt új tudományos megállapítások elfogadását.

Dr. Joó József Gábor

Budapest, 2017. július 29.