

Bírálati vélemény

dr Sepp Róbert: "Familiáris kardiológiai kórképek morfológiai, genetikai és klinikai vizsgálata"

című akadémiai doktori értekezéséről

Sepp Róbert az értekezését 17 „in extenso” közlemény alapján írta, melyek közül 15 angol nyelvű, referált, kettő magyar nyelvű folyóiratban jelent meg. 9 közleményben utolsó, 3 közleményben első szerző. Ezen kívül a doktori értekezés témakörében megjelent 33, valamint az értekezéshez nem kapcsolódó 19 közleményt sorol fel. Összes közleményei száma: 236, a bírálathoz készítése idején közleményeinek összimpaktfaktora: 55,214, idézettsége: 377, Hirsch indexe: 10.

Az értekezés a családi halmozódást mutató aritmogén kardiológiai kórképek genotípus-klinikai fenotípus összefüggéseinek vizsgálatával foglalkozik. Ezek a kórképek a leggyakrabban involváltak a hirtelen szívhalál okaként, ezért az érintett családok tünetmentes tagjainak genetikai szűrése rendkívül nagy jelentőségű a megelőzésben. Az értekezésben bemutatott eredmények ezért emberi életeket menthetnek és ez a dolgozat legnagyobb érdeme.

Az értekezés hagyományos formátumú, 13 oldal bevezetést, 27 oldal betegeket és módszereket, 35 oldal eredményeket, 22 oldal megbeszélés alfejezetet, valamint tíz mellékletet tartalmaz. Irodalmi hivatkozásként 307 közlemény szerepel.

A jelölt szakterületének jeles képviselője, aki a Csanádi Miklós professzor genetikai irányultságú műhelyében kötelezte el magát a 21. századi klinikai orvosi követelményeknek is megfelelő széles látókörű komplex orvosi munkának. Számomra mindig nagy öröm olyan gyakorlati orvoslásban elkötelezett kollégák munkáit bírálni, akik gyakorlatukban, napi szinten, genetikai módszertant is alkalmaznak. Sepp Róbert az egyike ezeknek.

Miután nem vagyok kardiológus, genetikusként a bírálatomban elsősorban a mű klinikai genetikai relevanciájával, a célkitűzések és a genetikai vizsgálatok korrektségével, az alkalmazott módszerek modernségével, a levont következtetések genetikailag helytálló voltával foglalkozom.

A 21. századra hihetetlen mennyiségű, klinikai relevanciájú genetikai ismeretanyag paradigmaváltást tett szükségessé mind a populációkban előforduló gyakori betegségek, mind a ritka betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Az úgy nevezett *'deep phenotyping'* amit átfogó fenotipizálásnak fordíthatnánk, elősegíti a betegségek pathomechanizmusának jobb megértését, klinikailag releváns betegség alcsoportok elkülönítését és a személyre szabott gyógyítást. Ebben az eljárásban a klinikai, elektrofiziológiai, histológiai, neurofizikai, neuroanatómiai fenotípusokat és a genotípusokat magában foglaló meghatározásokat végeznek nagyszámú beteg bevonásával. Sepp Róbert tulajdonképpen ilyen megközelítést alkalmaz a hirtelen szívhalált leggyakrabban okozó kardiológiai kórképek vizsgálatára.

A betegek klinikai diagnózisa a repolarizációs paraméterek jellemzésével, echocardiográfiai és szív MRI imaging technológiával történt. A genetikai diagnózist a modern genetikai módszerekkel, a minta PCR amplifikációja után a MYBPC3 mutáció szűrés esetén SSCP ill. DHPLC

mutációanalitikai módszerrel, direkt szekvenálással és új generációs szekvenálással végezte, a LAMP2 és a HCN4 gének mutációit restrikciós enzimes emésztés utáni fragmentanalízissel határozta meg.

Ma már nem elég egy genetikai abnormalitást egy betegség fenotípushoz kötni, szükség van az elváltozás és a betegség fenotípus funkcionális összefüggésének bizonyítására is. Erre a jelölt jó példát mutat, amikor egy elegáns *in vitro* kísérletben bizonyítja az Andersen-Tawil szindrómában talált új kóroki KCNJ2 génmutáció funkcionális szerepét.

A betegek sejtjeiből kialakított indukált pluripotens őssejtek további kiváló lehetőséget adnak a többi kóroki mutáció funkcionális szerepének a tisztázására, különösen a vitatott MYBPC+ p.Gln1233Ter mutáció vonatkozásában.

Megjegyzéseim:

Az értekezés nyelvezete szakmailag korrekt, tömény olvasmány, kevés fogalmazási és melléütés hibával.

Zavaró az „*arrythmogén*” és „*aritmogén*” szavak keverése, míg az előbbi az angol nyelvű szakirodalom, utóbbi a magyar nyelvű irodalom „közszerelője”. Helyesebb lett volna a magyar változat használata.

Az értekezés címe túl általános, jobb lett volna „*a familiáris aritmogén kardiológiai kórképek morfológiai genetikai klinikai vizsgálata*” cím

A bevezetésben szerintem említeni kellett volna a HCM fenokópiák közül az autoszómális domináns öröklődésű, az AMP kináz γ -alegységét kódoló PRKAG2 gén mutációja következtében kialakuló cardiális hypertróphiát, valamint három gyermekkori szindrómában (Pompe, Noonan, Friedreich ataxia) leírt bal kamra hypertróphiát.

A szerkesztéssel kapcsolatos megjegyzéseim: A *Betegek és módszerek* fejezet számos olyan táblázatot (1-4.) és ábrát(1,3-8.)tartalmaz, amelyeknek az Eredmények fejezetben lenne a helye, a III. Appendixben szereplő genetikai vizsgálatok részletes metodológiáját viszont itt szerepeltetném.

Az Andersen-Tawil szindrómában talált új kóroki KCNJ2 génmutáció funkcionális szerepének bizonyítása kár hogy appendixként szerepel, miután szerintem ez az értekezés egyik legértékesebb genetikai története és az *Eredmények* fejezetbe tettem volna.

A *Megbeszélés* fejezetből hiányolom a genetikai alapú therápiás lehetőségek felsorolását cardiomyopathiákban. A 21.századi orvostudomány bizonyos szakterületein, elsősorban az onkológiában a tumorok genetikai mintázata alapján egyénre szabott therápiát alkalmaznak. Ezt a precíziós medicinaként ismert koncepciót Obama elnök az USA egészségügyi ellátásának középpontjába emelte. Az elsősorban genetikai etiológiájú cardiovasculáris betegségek, mint a cardiomyopathiák, az öröklődő szívritmuszavarok, mint a hosszú QT és Brugada szindróma, a familiáris hyperlipidémia, valamint a Marfan szindróma azok a célbetegségek, melyek az egyénre szabott gyógyítás következő célpontjai lehetnek.

Például, meg kellett volna említeni Ho és mtsai közleményét (Jacc Hearat Fail3(2) 180,2015) amelyben kimutatták a diltiazem jótékony hatását bal kamrai hypertrophia nélküli MYBPC3 mutáció hordozókban, Mearini (Nat.Comm5:5515,2014) sikeres génterápiás beavatkozását adenoasszociált

vírus vektor felhasználásával MYBPC3 mutációt hordozó egérmódelben, a génszerkesztés módszerének lehetséges alkalmazását a HCM kezelésében és ennek során a számos etikai kérdést felvető humán embriókban végzett géncorrekciót (Ma et al Nature 548:413,2017).

A cardiomyopathiák genetikai vizsgálata még a kezdeteknél tart, ezért a fejezet végéről hiányolok egy olyan összegzést, amely ismertetné a genetikai vizsgálatok klinikai jelentőségét. Említeni kellett volna a genetikai tanácsadás jelentőségét a mutáció hordozók családalapításában, ugyanis jelenleg a kóros fenotípusok és a mutáció továbbadása megelőzésének egyetlen módja, hogy azoknál a családoknál, ahol az egyik partner mutáció hordozó preimplantációs genetikai diagnózis történjen.

Kérdéseim:

Kimutatható-e valamilyen összefüggés a mutáció típusa és a hisztopathológiai kép között a HCM-es betegeknek?

A már közölt HCN4 mutációk egymástól különböző klinikai fenotípusok kialakításában szerepelnek (familiáris bradycardia, atrioventriculáris blokk, pitvarfibrilláció, Brugada szindróma, hosszú QT szindróma, bal kamrai cardiomyopathia, aorta dilatáció) ismert-e hogy a fenotípusok a mutáció helyével mutatnak-e összefüggést?

Az értekezésben vizsgált családok tagjai ugyanazon mutáció mellett eltérő fenotípust mutatnak. Melyek lehetnek azok az egyéb genetikai, vagy epigenetikai faktorok amelyek az aritmogén kórképek kóroki mutációi által okozott fenotípust pozitív, vagy negatív irányban befolyásolják?

Ismert-e a perkután transzluminális septalis myocardium ablatio sikerességének valamilyen genetikai mintázathoz köthető prediktora?

Az értekezés új tudományos eredményei a következők:

Igazolta, hogy a hirtelen szívhalál fokozott rizikójával járó bal kamra hypertrophia indexeivel a rövid távú QT variabilitás mutatja a legjobb korrelációt.

Már közölt, illetve új mutációkat azonosított válogatott beteganyagban, familiáris halmozódású aritmogén kardiológiai kórképekben, melynek során:

- Megállapította, hogy a magyar HCM-es betegeknek a myozinkötő fehérje génmutációi fordulnak elő leggyakrabban a más európai népeknél megfigyelhető frekvenciáknak megfelelően.
- A vizsgált HCM-s betegeknek a MYBPC3 génben három, már közölt és három új mutációt azonosított, a magyar populációra jellemző alapító mutációt nem talált.
- Valószínűsítette a MYBPC3 p Gln1233Ter mutáció kóroki szerepét
- Danon betegekben két, a LAMP2 génben keletkezett, eddig még nem közölt új mutációt írt le.
- Fabry betegségben új és már ismert GLA génmutációkat azonosított melyek közül az egyik kóroki szerepét igazolta késői manifesztációjú betegségben.

- Andersen-Tawil szindrómában talált és funkcionálisan jellemzett egy új kóroki KCNJ2 génmutációt.
- Leírta és genetikailag jellemezte a Timothy szindróma egy variánsát.
- Familiáris bradycardiában szenvedő család érintett tagjainál a HCN4 gén egy új, „splice site” mutációját azonosította

Hazánkban elsőként alkalmazta és módosította a perkután transzlumináris septalis myocardium ablatio módszerét a HCM therápiájában.

Az értekezés tudományosan hiteles adatokat tartalmaz, jelen formájában az új eredményei és modern kísérleti módszerei okán értékesnek tartom és a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak ítélem.

Szeged, 2018. május 28.



Prof. Raskó István

orvostudomány doktora