



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve
az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

Igazgató

Prof. Dr. Takács István

Endokrinológiai Tanszék

Tanszékvezető

Prof. Dr. Igaz Péter

Hivatalos bírálói vélemény Dr. Balogh István MTA doktori értekezéséről: „Klinikai laboratóriumi genetikai és molekuláris biológiai vizsgálatok súlyos monogénes betegségekben és multifaktoriális kórképekben”

Dr. Igaz Péter

tanszékvezető egyetemi tanár

az MTA doktora

A jelölt igen korszerű kutatások eredményeit foglalja össze egy nagy ívű értekezésben. Az értekezés érdemi része 170 oldalt tesz ki, amelyben a hagyományos bevezetés-célkitűzések-módszerek-eredmények-új megállapítások tagolásban mutatja be a szerző az eredményeit. A 627 irodalmi hivatkozás a téma rendkívül alapos ismeretéről tesz tanúbizonyságot.

Formai szempontok: A dolgozat jól szerkesztett, olvasmányos, a megértést számos ábra és táblázat segíti. Nyelvezete jól követhető, érthető, helyesírási hibát elvértve találni benne. Formai problémaként értékelendő, hogy viszonylag kevés a bekezdéstagolás, több helyen egész oldalas bekezdések vannak. A szöveg tagolása a megértést még jobban könnyítette volna, de ez a munka érdeméből természetesen nem von le. További problémaként jegyezhető meg egyes táblázatok, pl. a 21. táblázat igen kis betűmérete.

Formai hiba: 1.3.3. pont a policisztás vesebetegsége, és nem külön az autoszomális recesszív policisztás vesebetegsége vonatkozik.

Tartalmi szempontok: A jelölt értekezése a klinikai molekuláris genetika széles tárházát öleli fel, amelyben ritka monogénes betegségek egyes klinikai eseteinek vizsgálata, molekuláris kohors vizsgálatok, multifaktoriális betegségek, ill. nem kódoló RNS-ek (mikroRNS-ek) vizsgálata is szerepel. Egyedi esetek molekuláris genetikai elemzése körében az V-ös faktor deficienciát, monogénes glükóz anyagcsere zavarokat (HNF4A MODY első hazai esetét, hypoglycaemiás hyperinsulinismus, KCNJ11 mutáció okozta diabetes mellitus), muscularis dystrophia, Niemann-Pick szindróma vizsgálatát mutatja be,

amelyek között közvetlenül klinikai-terápiás jelentőségű eltérések és ezek vizsgálata is szerepel. Elemezte a cisztikus fibrosis hazai mutációs spektrumát és úttörő vizsgálatokat végzett a Smith-Lemli-Opitz-szindróma hazai kohorsának vizsgálatában. Utóbbi szindróma esetében külön kiemelő, hogy közvetlen terápiás beavatkozás lehetőségét keltő *in vitro* vizsgálatokkal az aripirazol és trazodon kezelés hatékonyságát mutatta ki. Az autoszomális recesszív policisztás vesebetegség fenokópiáit, valamint a Marfan szindróma mutációs spektrumát is feltárta. Vizsgálta a vérplazma és a trombocyták Gas6 tartalmát. A nagy klinikai jelentőségű népbetegségek között vizsgálta az időskori macula generációban bizonyos polimorfizmusok jelentőségét, köztük a Gas6-et érintő eltéréseket is. A férfi infertilitás vizsgálata keretében bizonyos mikroRNS-ek és a spermiumszám között korrelációt tudott kimutatni, valamint Y-kromoszómát érintő mikrodéléciókat mutattak ki azoospermiás férfiakban.

A jelölt fő eredményei csoportosítva az alábbiakban foglalhatók össze:

1. új mutációkat írt le és ezek egy részének molekuláris jelentőségét is vizsgálta számos különböző monogénes betegségben. Eredményeinek klinikai terápiás jelentősége is van, pl. a glükóz-metabolizmus zavarai esetében.
2. Metodikai fejlesztéseket végzett, ami különösen jelentős az invazív magzati mintavételek anyai sejt kontaminációja terén, ill. a piroszekvenálás analitikai vizsgálata vonatkozásában.
3. Mutációs spektrum vizsgálatokat végzett a hazai cisztikus fibrosis, Smith-Lemli-Opitz, autoszomális recesszív polycystás vesebetegség és Marfan-szindróma terén.
4. Kimutatta a Gas6 jelenlétét humán vérplazmában
5. Időskori macula degenerációban több gén polimorfizmusát, mint fontos kockázati tényezőket mutatott ki.
6. Azoospermiás férfiakban Y-kromoszóma mikrodéléciókat és a mikroRNS-ek és a spermiumszám közötti összefüggéseket ismert fel.

Eredményei hitelesek, magas színvonalú, önálló kutatási tevékenységről tesznek tanúbizonyságot. Mindezen munkái magas impakt faktorú nemzetközi folyóiratokban kerültek publikálásra. Tudománymetriai mutatói kielégítik az MTA doktora címhez szükséges követelményeket.

Kérdéseim:

1. A KCNJ11 mutációval társult diabetes mellitus sulfanylurea kezelése kapcsán azt írja a jelölt, hogy a sulfanylurea kezelés a terhesség alatt is biztonságos lehet, amennyiben a magzat is mutáció hordozó. A hivatkozott esetben azonban a gyermek mutációanalízise újszülöttkorban,

köldökzsinórvér mintából történt, nem pedig még a terhesség alatt. Mi volt a magyarázat arra, hogy az egyébként utólag sikeresnek bizonyult, de ismertén terhesség alatt ellenjavallt sulfanylurea kezelést ebben az esetben terhesség alatt alkalmazták?

2. A Marfan-szindróma esetében a betegség súlyosságával összefüggésbe hozható genotípus-fenotípus összefüggések tételezhetők fel. Vannak- adatok arra vonatkozóan, hogy ezek a fehérje működésének vonatkozásában milyen funkcionális következménnyel járnak?
3. Smith-Lemli-Opitz szindrómában végzett vizsgálataid kapcsán felveti annak a lehetőségét, hogy a hétköznapi gyakorlatban gyakran alkalmazott pszichiatriai szerek (pl. aripiprazole) szedése tünetmentes heterozigóták várandóssága esetén kockázatokkal járhat. Ismer-e olyan kezdeményezést, ami e gyógyszerek szedését pl. a 7-DHC szint előzetes méréséhez kötné?
4. A Gas6 mérésének milyen klinikai jelentőség tulajdonítható, milyen betegségek, kórállapotok diagnózisában merülhet fel alkalmazása?
5. Az oligo- és azoospermia okai kideríthetőek voltak-e a vizsgált betegek körében és sikerült-e ezek és a mikroRNS-ek expressziós különbségei között összefüggést találni?
6. A sperma mikroRNS-einek vizsgálata mellett nem történt-e párhuzamosan a vér keringő mikroRNS-einek vizsgálata is, hiszen számos más testfolyadék esetében mutattak már ki korrelációkat?

Összességében az MTA doktori munka nyilvános vitára kitűzését és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím megítélését javaslom.

Budapest, 2021. jan. 6.

Dr. Igaz Péter

egyetemi tanár, az MTA doktora