

## Vélemény Dr. Bereczki Csaba MTA nagydoktori értekezéséről

A krónikus vesebetegséghez vezető gyakori és ritka okokat elemző értekezés 110 oldalon, 43 táblázat és 22 ábra segítségével mutatja be az eredményeket, 163 irodalmi közleményt idézve. A munka alapját 20 közlemény adja, melyek közül jelölt hétnek első vagy utolsó szerzője. A 20 közleményből 14 nemzetközi, hat Q1, és ezek között egy D1 besorolású. A 23 oldalas bevezető után a dolgozat az eredményeket közvetlenül a bemutatásuk után tárgyalja, négy fő részben. A bevezetőben az irodalmi hivatkozások gyakran nem az egyes mondatok, állítások után találhatóak, hanem a bekezdés végén, csoportosan, mely nehezíti az egyes állításokhoz tartozók elkülönítését.

Az első rész kiemelkedő eredménye, hogy elsőként közöl magyarországi adatokat nagy esetszámú, 11 ezer fős gyermekpopulációban a túlsúly és az elhízás, illetve az ezekhez társuló magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakoriságáról. Ezen eredmények fontosak, mert a ritka betegségek kutatásának korszakában hajlamosak vagyunk elfelejtkezni a multifaktoriális népbetegségek jelentőségéről. A vizsgálat eredménye alapján a magyarországi fiúk negyede, lányok ötöde túlsúlyos vagy elhízott.

Az elhízás és a hipertónia kapcsolata ugyan jól ismert, de éppen a különböző populációkra jellemző eltérő genetikai háttér, polimorfizmus-mintázat indokolja, hogy magyar viszonylatban is feltárásra kerüljön ezen kapcsolat szorossága. Ennek megfelelően az elhízott magyar gyermekek körében a magasvérnyomás-betegség az amerikai és a kínai gyermekeknél is nagyobb arányban, közel 27%-ban fordul elő. Az elvégzett munka kivételesen igényes abban a tekintetben, hogy a hipertónia diagnózisát nem pusztán három egymást követő vérnyomásmérés alapján állította fel, hanem egy azt követő ambuláns vérnyomás-monitorozás alapján. Az eredmények így felhívják a figyelmet a Magyarországon gyakori elhízásban a különösen magas hipertónia-előfordulási gyakoriságra, és a megelőzés fontosságára.

Az értekezés első része emellett ismerteti egy másik heroikus vizsgálat eredményét, 11 ezer gyermek szívérrendszeri Fit Tesztjét, azaz középtávú futásukat követő egy-, öt- és tízperces pulzus- és vérnyomásadatukat. A vizsgálat fontos, hiszen elsőként fektet le életkor- és nem-specifikus értékeket. A mai világban ez szolgálhatna akár egy alkalmazás alapjául, mely jelzi a gyermek *kor- és nemspecifikus* fittségét a futást követő pulzusértékei alapján, és így motiválja a fittségének elérésében, elhízásának megelőzésében.

A teszt eredményei alapján arra a következtetésre jut a tézisekben, hogy a teszt alkalmas a maszkolt és a prehipertóniás betegek kiszűrésére. Irodalmi adatok alapján ugyan ez valóban ismert, de az értekezés nem szolgáltat utánkövetéses adatokat arra vonatkozóan, hogy az így kiszűrt betegek később valóban hipertóniások lettek. Ennek hiányában ezen következtetés és tézis nem látszik megalapozottnak, ahogy azt a 47. oldal első bekezdésében, az igazolás szükségét vázolva, jelölt fel is veti.

A második részben nem talált kapcsolatot a túlsúly és a pulzushullám terjedési sebesség növekedése között. Emellett, kifejezetten alacsonynak találta az aorta augmentációs indexet túlsúlyos gyermekekben, melynek növekedése lenne várható érlelmeszesedésben. Kérdéses, hogy a csökkent augmentációs index lehet-e a túlsúlyos gyermekek magas pulzusnyomásának a következménye, illetve, hogy az ismertén magas pulzusnyomású túlsúlyos betegekben mennyire tükrözi megbízhatóan az aorta augmentációs index a fokozott artériás falmerevséget.

A harmadik részben, juvenilis esszenciális hipertóniában és elhízásban fokozott oxidatív stresszre utaló eltéréseket talált. Nem találta csökkenteni a mikrovaszkuláris reaktivitást normál testsúlyú, túlsúlyos és obez hipertóniás serdülőkben, mely alapján ez nem játszik szerepet az esszenciális hipertónia kialakulásában.

Jelölt nem talált kapcsolatot a renin-angiotenzin rendszer, illetve az eNOS polimorfizmusai és az esszenciális hipertónia kialakulása között. Jóllehet a környezeti tényezők meghatározó szerepe valóban ellene szól a genetikai tényezők döntő szerepének, az az állítás, hogy „Ebből az a következtetés vonható le, hogy feltehetően a RAAS génvariációinak nincs szignifikáns hatása az esszenciális hipertónia kialakulására serdülőkben” veszélyes, részben mert a RAAS jelátvitelben szerepet játszó gének ritka, súlyos hatással járó variánsai a polimorfizmusoknál lényegesen nagyobb mértékben befolyásolhatják ezen fehérjék funkcióját, részben mert a vizsgált polimorfizmusokat más vizsgálatok összefüggésbe hozták esszenciális hipertóniával. Kapcsolatot talált ugyanakkor az ET-1 Lys198Asn gyakori polimorfizmusa és a hipertónia között. Többet leírták korábban ezen kapcsolatot (1. Tirt et al: The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. Hypertension. 1999;33:1169–1174., 2. Asai et al: Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. Hypertension. 2001;38:1321–1324, 3. Treiber et al.: Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and blood pressure reactivity. Hypertension. 2003;42:494-9.), melyeket érdemes lett volna elemezni, hiszen megerősítették volna a variáns jelentőségét.

Az eredmények szerint a renin-angiotenzin rendszer bizonyos génpolimorfizmusai (ACE I/D és angiotenzinogén M235T variáns) befolyásolhatják a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását gyermekkorban (86. oldal: „A renin-angiotenzin rendszer bizonyos génpolimorfizmusai (ACE I/D polimorfizmus és angiotenzinogén M235T polimorfizmus) befolyásolhatják a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását gyermekkori krónikus vesebetegségekben.”). Váratlan ebben a formában ez az eredmény, hiszen a gyermekkori krónikus veseelégtelenség etiológiája, és így kórfolyamata rendkívül heterogén. Egy általános hajlamosító hatás ezért valószínűtlen. Emellett, a gyermekkori végstádiumú veseelégtelenség feléért monogénes betegségek felelősek, melyek komplett penetranciája kizárja más gének variánsainak kialakulást meghatározó szerepét. A lefolyás ütemét esetleg befolyásolhatják, de jelen munka a kialakulás tényét vizsgálta. Érdemes lett volna ezért vizsgálni, hogy mely

etiológiájú vesebetegségekben lehet igaz ez, mely vesebetegség kialakulása függhet a RAAS variánsoktól.

A negyedik részben tükröződik a monogénes vesebetegségek több évtizedre visszanyúló szegedi tapasztalata, genetikai vizsgálata, mely számos hazai nephrológiai centrumnak volt korábban, és van jelenleg is segítségére. A három Alport szindróma miatt gondozott család kapcsoltsági vizsgálatából az öröklődésre levont következtetések nem teljesen megalapozottak. A domináns öröklésmentet feltételező, 94. oldal 34. ábráján bemutatott családban az érintett édesapa két érintett fia ugyanazt a *COL4A3/COL4A4* allélt öröklött meg édesapjától. Miután azonban ez 50% valószínűséggel következik be véletlenszerűen is, nem a kapcsoltsági vizsgálat, hanem az apáról fiúra öröklés teszi egyértelművé a domináns öröklésmentet.

A 36. ábrán bemutatott, autoszomális recesszív öröklésmentet feltételező családban pedig a bemutatott marker alapján az apai allélok nem különülnek el, valószínűleg ezért látszanak azonosnak az izolált hematuria és az Alport által érintett két nővér markerei. Miután azonban az apai kapcsoltság nem informatív, ennek alapján nehéz nyilatkozni recesszív Alport fennállásáról. Ezen kritikai megjegyzések azonban az Alport szegedi diagnózisát aligha érintik, hiszen az indirekt kapcsoltsági vizsgálatot mára felváltotta a szekvenálás, mely a dolgozat alapján minden családban eredményre vezetett. Érdeemes lett volna a bemutatott három család végső genetikai diagnózisát itt megadni.

A kutatócsoport eredményei emellett érdemben hozzájárultak a monogénes gyermekkori vesebetegségek három ritka okának, a *PDSS2*, a *PAX2* és a *DGKE*-kapcsolt betegségek klinikai és szövettani leírásához. Egy korai terminációhoz, stop kodonhoz vezető variáns, mint amilyen a bemutatott *PAX2* variáns, rendszerint az RNS teljes lebomlásához vezet, ezért nem fontos részletezni, hogy a fehérje milyen doménját érinti.

#### **Kérdések:**

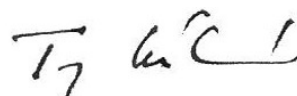
1. Túlsúlyos és elhízott gyermekekben a szisztolés vérnyomást találták magasabbnak minden korcsoportban és mindkét nemben. Bíráló tapasztalata szerint a diasztolés vérnyomásra ez az emelkedés obesitasban egyáltalán nem jellemző. Milyenek találták a diasztolés vérnyomást a túlsúlyos és az elhízott betegekben?
2. Milyen arányban volt normális a vérnyomás az ambuláns vérnyomás-monitorizálás alapján azok között, akiknél a kezdeti, három egymást követő mérés alapján felmerült ennek lehetősége?
3. Az iskolában kötelezően elvégzendő Fit-tesztet a résztvevők 77,27%-a fejezte be. Az iskolások jelentős részének, negyedének a kiesése torzíthatja-e a normál tartomány felvételét? Nem lehettek a kiesők a rosszabbul teljesítők?

4. Elképzelhetőnek tartja-e, hogy az aorta augmentációs index túlsúlyos betegekben való csökkenése az alacsony diasztolés nyomásból fakadó magas pulzusnyomás következménye?
5. Hogyan magyarázható a RAAS variánsok és a gyermekkori végstádiumú veseelégtelenség közötti kapcsolat a gyermekkori veseelégtelenség heterogén etiológiájának ismeretében? Volt-e esetleg olyan gyakori alcsoport, például a vese hypo- vagy dysplasiája, mely magyarázza ezen rizikó-fokozódást?
6. Túlsúlyos és elhízott *fiúk* között gyakoribbnak találták a hipertóniát. Genetikai és biológiai faktorokkal magyarázzák ezt (40. oldal, 2. bekezdés). Mit ért itt a genetikai faktorok alatt?
7. A fiatalkori elsődleges magasvérnyomás-betegség fiúknál gyakoribb voltát azzal magyarázza, hogy a „fiúk nagyobb testmagasságot, testsúlyt érnek el a serdülés alatt, mint a lányok.” A vérnyomás-határértékeket azonban szintén magasabb és nagyobb testsúlyú fiúkhoz viszonyítjuk, ami ezt a különbséget ki kellene küszöbölnie. Hogyan lehet magyarázni a fiúk gyakoribb érintettségét?

**Az értekezés megállapításait a fenti kiegészítésekkel elfogadom. A kritikai megjegyzések az értekezés főbb megállapításait nem érintik. Javaslom az értekezés nyilvános vitáját.**

Kisebb észrevételek (melyekre nem várok választ a vitában):

1. 17. oldal: PON1 izoformák - „A L54M polimorfizmus esetén a molekula 54-es pozíciójában leucin (L) van a metionin (M) helyett.” – fordítva. Nem az L55M variánsról van szó? Ez ugyanis egy gyakori variáns (37% MAF Európában), de L54M nem ismert a gnomAD szerinti kanonikus transzkriptumban.
2. 28. oldal: Az *Alport syndroma* incidenciája 1:5000-1:10 000. Korábban ezt tízszer ritkábbnak tartotta az irodalom. Az Alport incidenciája leginkább attól függ, hogy mit hívunk Alport szindrómának, amiben manapság nagy vita van. Nem érdemes megvitatni.
3. A mutáció szó pejoratív, javasolt kerülni az orvosi szóhasználatban. A „mutáns beteg” kifejezést mindenképpen.



Dr. Tory Kálmán

Budapest, 2024. 04. 22.