

**Opponensi vélemény Dr. Joó Gábor József „A leggyakoribb szülészet-
nőgyógyászati kórképek összetett kórereditének genetikai tényezői” című
MTA doktori pályázatáról**

Dr. Joó Gábor József „A leggyakoribb szülészet-nőgyógyászati kórképek összetett kórereditének genetikai tényezői” címmel nyújtotta be MTA doktori értekezését. Dolgozata témájaként olyan, a szülészet-nőgyógyászat, és a klinikai genetika metszetében álló kórképeket választott, melyek összetett kórereditük révén multidiszciplináris megközelítést tesznek szükségessé.

A Jelölt 127 folyóirat cikket jegyez eddigi pályafutása során, ebből 60 esetben első, 33 esetben utolsó szerző, kumulatív impakt faktora 84,3; független hivatkozásainak száma 377; g-indexe 14. Az értekezés tudományos háttérét képező in extenso angol nyelvű közlemények száma 15, ebből 2 közlemény első és 13 dolgozat utolsó szerzője. Magyar nyelven 4 publikációt sorol a témához kapcsolódóan, ebből 3-ban első szerző.

Olyan hipotézisek megfogalmazását tűzte ki céljául, melyek további vizsgálati irányok meghatározói lehetnek.

Világszerte észlelhető tendencia, hogy a szülés ideje kitolódik, genetikai szempontból ez a tény kockázatokat vet fel, egyszersmind növeli a várandósság alatti patológiás állapotok kialakulásának a veszélyét. Ezek közül a méhen belüli növekedési visszamaradás és a koraszülés a leggyakoribb komplikációk, egyre gyakrabban találkozunk azonban 40 éves kor körül a méh jóindulatú, simaizom eredetű daganatának a megjelenésével is, mely a várandósság kiviselését befolyásolhatja.

Ezek alapján logikus, hogy ezt a 3 tényezőt kiemelten kezeli. A könnyebb érthetőség kedvéért a dolgozat 3 fő fejezetre osztható: a méhen belüli növekedési elmaradás, a koraszülés és a leiomyoma uteri vonatkozásában külön-külön vázolja célkitűzéseit, ismerteti az alkalmazott módszereket, tárgyalja eredményeit és vonja le a következtetéseket.

Céljait 12 kérdés feltevésével tűzte ki, melyek közül 5 a méhen belüli növekedés elmaradásával, 3 a koraszüléssel, 4 a leiomyoma uteri kialakulásával kapcsolatos.

Az alábbi gének expresszióját vizsgálta:

1. Méhen belüli növekedési visszamaradásnál:

- a. insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
- b. insulin-like growth factor-2 (IGF-2)
- c. insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3)
- d. epidermal growth factor (EGF)
- e. transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)
- f. Bax
- g. B cell lymphoma 2 (Bcl-2)
- h. 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2)
- i. vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)
- j. endoglin
- k. placental growth factor (PIGF)

2. Koraszülésnél:

- a. insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
- b. insulin-like growth factor-2 (IGF-2)
- c. insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3)
- d. Bax
- e. B cell lymphoma 2 (Bel-2)
- f. 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2)

3. Leiomyoma uteri kialakulásánál:

- a. insulin-like growth factor-2 (IGF-2)
- b. Bax
- c. B cell lymphoma 2 (Bel-2)
- d. alkohol dehidrogenáz 1 (ADH-1)

A feltett kérdések az alábbiak:

Méhen belüli növekedési visszamaradásnál:

1. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének expressziója között?

2. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?
3. Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?
4. Mutat-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a placenta 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 és a vascular endothelial growth factor-A génaktivitása intrauterin retardáció esetén?
5. Hogyan alakul a méhen belüli növekedésben visszamaradott magzatoknál kialakuló intrauterin fenyegető asphyxia mellett a 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 placentaris aktivitása?

Koraszülés kapcsán:

6. Mekkora a placentaris génaktivitást mutatnak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó méhlepény mintákon?
7. Mutat-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
8. Van-e összefüggés a vizsgált gének aktivitása és a szüléskor fennálló gestatiós kor között?

Leiomyoma uteri esetében:

9. Hogyan változik a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium mintákban mérhető expresszió aktivitáshoz képest?
10. Igazolható-e génextpressziós aktivitás különbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnézissel rendelkező betegektől nyert myoma-szöveti minták és kontroll minták között a vizsgált gének tekintetében?
11. Befolyásolja-e egy betegnél a myoma-göbök száma a myoma-szöveti génextpressziós aktivitást a vizsgált gének tekintetében?
12. Befolyásolja-e vizsgált gének myoma-szöveti génextpressziós aktivitását a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszaka(ak)ok hossza?

Opponensként a *Bevezetés*, *Beteganyag és módszer* fejezeteket összevontan értékelem.

Mindhárom vizsgált elváltozásra vonatkozóan a *Bevezetés* fejezet gondosan megírt, tankönyvi színvonalú rész.

A vizsgálatok döntő többségét 2010. január 1. és 2011. október 31. között vett mintákon végezték etikai bizottsági engedéllyel (ennek pontos adatait hiányolom).

A génexpresszió néhány módszertani része feleslegesen kerül ismételt ismertetésre azokban a fejezetekben, melyek a méhen belüli fejlődés elmaradást követik (pl. IGF-2 minden esetben leírásra kerül, sok a copy-paste a módszertani és statisztikai leírásokban).

Méhen belüli növekedési visszamaradás eseteiben a méhlepény vizsgálatánál szignifikánsan emelkedett IGF-2 és IGFB-3 génexpresszivitást igazolt, az EGF aktivitás alacsonyabbnak bizonyult, az anti-apoptoticus Bel-2 gén alulműködését észlelte.

A 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) szignifikáns csökkenést mutatott, a VEGF-A és endoglin gének túlműködését írta le. Súlyos sorvadás eseteiben a PIGF aktivitásának csökkenését találta.

Fiú újszülöttek IGF-2 aktivitása magasabb volt, mint leány újszülötteké.

Fenyegető intrauterin asphyxia esetén a 11 β -HSD2 gén méhlepényi aktivitása tovább csökkent.

A disszertáció 16. oldalán említést tesz a ponderális indexről, de nem használja az adatok értékelésénél (az index képlete hibásan szerepel). Kérdésem az, hogy *a sorvadás mértékének a megállapításánál alkalmazott 0-5- és 5-10 percentilis értékek mellett nem lett-e volna célszerű a felosztást a ponderális index alapján is elvégezni?*

Koraszülés után a lepény IGF-1 génjének alulműködését találta „érett” lepényhez viszonyítva, ezt a háttérben gyakran megtalálható infekcióval magyarázza.

A proapoptoticus Bax gén túlműködésére utaló adatok alapján feltételezi, hogy a koraszülést gyakran elindító idő előtti burokrepedés a Bax gén hatására (is) aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be.

A 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) szignifikáns csökkenést mutatott, ami az anyai glükokortikoidokkal szembeni védetség csökkenéséhez vezet. Ez a megfigyelés a 24-28. gestációs hét között született koraszülöttekre nem vonatkozott.

Fiú újszülöttek IGF-2 és IGFB-3 aktivitása magasabb volt, mint leány újszülötteké.

A fejezettel kapcsolatban 1 megjegyzésem és 1 kérdésem van.

A koraszülöttség fogalmát a 37. gestatiós hét előtt megszületett újszülöttekre alkalmazza 1 eset kivételével, ahol a 2500 g alatti születési súlyt adja meg. Helyes lett volna a neonatológus által vélelmezett gestatiós kort is feltüntetni.

A respiratoricus distress syndroma megelőzésére alkalmazott anyai steroid kezelés befolyásolhatja-e a génextpressziós vizsgálatok eredményét?

Leiomyoma uteri szövetmintákban az IGF-2 aktivitás emelkedett, a z ADH- 1 csökkent volt a kontroll myometriummal összehasonlítva. A myomagöbök száma és Bel-2 gén aktivitása között összefüggést mutatott ki, a daganat kialakulásában a génnek etiológiai szerepet tulajdonít.

Az értekezés 46 táblázatot és 14 ábrát tartalmaz. Valamennyi ábra esetében az ábra címe az ábra felett szerepel, az első 11 ábra lényegében a génaktivitás változásokat számszerűen tünteti fel. Az *Irodalomjegyzék* gondosan összeállított, 358 hivatkozást tüntet fel 1938-tól egészen 2016-ig.

Az értekezés jó stílusban és következetes írásmóddal készült, hálátlan opponensi feladat a pontatlanságok kiszűrése, de néhányat megemlítek. Például a 4. oldalon a retardációval ékezet nélkül, a 9. oldalon indokolt indokolt, a 16. oldalon a számoknál a tizedes vesszőt néha pont jelzi, a 31. oldalon a bronchopulmonaris dysplasia helyett bronchopulmonalis az elfogadott. Még néhányat feljegyeztem, de ezek tételes ismertetésétől eltekintek.

Szerkesztési problémák is adódnak, néhol a lap aljára kerül a fejezetcím (pl. 30. oldal), a 104. oldal üres.

Az értekezés érdemi része a bevezetéstől a köszönetnyilvánításig 179 oldal.

A következtetések, új megfigyelések felsorolása a 156. oldalon kezdődik és a 3 vizsgált kórkép vonatkozásában külön-külön kerülnek ismertetésre. A számos feltett kérdésre adott válaszok közül kiemelem azokat, ahol eltérést észlelt és új megfigyeléseként fogadhatók el:

- 1. Méhen belüli növekedési visszamaradás** eseteiben a méhlepény vizsgálatánál szignifikánsan emelkedett IGF-2 és IGFB-3 génextpresszivitást igazolt, az EGF aktivitás alacsonyabbnak bizonyult, az antiapoptoticus Bel-2 gén alulműködését észlelte.

A 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) szignifikáns csökkenést mutatott, a VEGF-A és endoglin gének túlműködését írta le. Súlyos sorvadás eseteiben a PIGF aktivitásának csökkenését találta.

Fiú újszülöttek IGF-2 aktivitása magasabb volt, mint leány újszülötteké.

Fenyegető intrauterin asphyxia esetén a 11 β -HSD2 gén méhlepényi aktivitása tovább csökkent.

- 2. Koraszülés után** a lepény IGF-1 génjének alulműködését találta „érett” lepényhez viszonyítva.

A proapoptoticus Bax gén túlműködésre szolgáltatott adatokat.

A 11-béta hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) szignifikáns csökkenést mutatott, ami az anyai glücocortikoidokkal szembeni védettség csökkenéséhez vezet. Ez a megfigyelés a 24-28. gestációs hét között született koraszülöttekre nem vonatkozott.

Fiú újszülöttek IGF-2 és IGFB-3 aktivitása magasabb volt, mint leány újszülötteké.

- 3. Leiomyoma uteri** szövetmintákban az IGF-2 aktivitás emelkedett, a z ADH- 1 csökkent volt a kontroll myometriummal összehasonlítva. A myomagöbök száma és Bel-2 gén aktivitása között összefüggést mutatott ki.

Természetesen azok az eredmények is fontosak, ahol a kórképekben a vizsgált gének expressziója nem különbözött a kontroll csoporttól.

Dr. Joó Gábor József kutatói teljesítménye, a benyújtott értekezés tudományos értéke magasan meghaladják a tudományterületen elvárt követelményeket. Hipotéziseket fogalmazott meg a 3 kórkép kialakulásának vonatkozásában, melyek team munkán alapuló, igen munkaigényes és költséges, modern vizsgálatok eredményeinek harmonizációjaként jöttek létre. Olyan alapvető felismeréseket tett, melyek további vizsgálati irányok meghatározói lehetnek. Mindezek alapján megállapítom, hogy az értekezés megfelel az elvárt követelményeknek, nyilvános vitára való bocsátását javaslom.



Dr. Ertl Tibor

az MTA doktora