

Hivatalos bíráló Dr. Joó József Gábor „A leggyakoribb szülészet-nőgyógyászati kórképek összetett kórereditének genetikai tényezői” című MTA doktori művéről

Dr. Joó József Gábor PhD értekezésének megvédése után 10 évvel „A leggyakoribb szülészet-nőgyógyászati kórképek összetett kórereditének genetikai tényezői” címmel készítette el és nyújtotta be MTA doktori disszertációját.

Az elmúlt évek trendje alapján a fertilis korú nők zömének gyermekvállalása, szülése a 30. életévük utánra tevődött át, amikor a krónikus megbetegedések, esetleges kromoszóma rendellenességek gyakoribb előfordulásával kell számolnunk. A méhen belül a semi-graft magzat és az anya közötti bonyolult immunológiai kapcsolatot a méhlepény biztosítja, így a különböző kóros magzati állapotok esetén a lepényben zajló kóros, gének által befolyásolt folyamatok minél jobb megismerése révén válik lehetővé a majdani oki terápia biztosításának a lehetősége. Az egyre újabb molekuláris genetikai laboratóriumi vizsgáló módszerek révén nyert adattömeg, a több tízezer gént tartalmazó humán genomból a biológiai szabályozásban részt vevő fehérjéket termelő gének kutatása ez irányú ismereteinket bővíti. A big data logikával különböző speciális algoritmusok alkalmazása szükséges ahhoz, hogy ebből az adattengerből az értékes információkat ki tudjuk nyerni, az összefüggéseket meg tudjuk találni. A szerző a két leggyakoribb szülészeti (magzati retardáció, koraszülés) és egy nőgyógyászati (leiomyoma) kórkép esetén tanulmányozta a genetikai hátteret. Eredményeit megállapításait, feltételezett hipotéziseit MTA Doktori disszertációban foglalta össze.

A doktori mű a 15 oldal Tartalomjegyzék és Rövidítéseken túl 223 oldalon tartalmazza a 48 oldal Bevezetést, a 3 oldal Célkitűzéseket, a 15 oldal Betegek és Módszerek, a 60 oldal Eredmények, a 24 oldal Megbeszélés, a 23 oldal Következtetések, új megállapítások, 1 oldal Köszönet és 40 oldal Irodalomjegyzék fejezeteket.

A részletes, terjedelmes Tartalomjegyzéket a fejezetek és a több szintű alfejezetek egységes számozása könnyen áttekinthetővé teszi. Az Irodalomjegyzék 358 releváns irodalmat tartalmaz, benne a szerző 15 angol (impact factor 21,178) és 4 magyar nyelvű közleményével.

A szöveges rész megértését, az eredmények áttekintését 64 egyértelmű táblázat, 14 informatív, közte a lényegét kiemelő néhány színes ábra segíti. A táblázatok és az ábrák világos magyarázó aláírásai nagyban megkönnyítik azok megértését. A disszertáció stílusa választékos, gördülékeny, szövege olvasmányos, a szakszavaknál a latin, az angol, egyébként a magyar írásmódot követi.

A Bevezetés fejezetben külön, külön mindhárom kórkép, a magzat méhen belüli növekedésének visszamaradása, a koraszülés, a leiomyoma uteri definíciójáról, epidemiológiai, élettani jellemzőiről, a maternális hatásokról, az anyai betegségekről, fejlődési rendellenességekről, fertőzésekről, gyógyszer-vegyi hatásokról, kórélettanáról, megjelenési formájáról, rövid-, hosszú távú következményeiről, diagnosztikájáról, kezeléséről, a szülésvezetés módjáról, a kóreredet főbb genetikai vonatkozásairól, epigenetikai mechanizmusokról olvashatunk.

A Célkitűzések fejezetben ismerteti, hogy a méhen belüli növekedés visszamaradása esetén 11 gén (IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, EGF, TGF-beta1, Bax, Bcl-2, 11-béta-HSD2, VEGF-A, Endoglin, PlGF) méhlepényi expressiója és a növekedési visszamaradás, annak súlyossága, a magzat neme, a gestációs kór és a kialakuló fenyegető intrauterin asphyxia közötti összefüggéseket vizsgálta. A koraszülés illetve érett újszülöttek esetén 6 gén (IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, Bax, Bcl-2, 11-béta-HSD2) méhlepény szövetben kimutatható aktivitását, annak összefüggését a magzat nemével és a születéskori terhességi korról tanulmányozta. Leiomyoma uteri és normális myometrium mintában 4 gén (IGF-2, Bax, Bcl-2, ADH-1) génextpressziós aktivitását és annak összefüggéseit elemezte myomára terhelő anamnézisű, a myomgöbök száma és a korábban kiviselt terhességek utáni szoptatási időszak hossza közötti vonatkozásban.

A Betegek és Módszerek fejezetben került leírásra, hogy egy év alatt 101 növekedésében visszamaradt újszülött születése után a méhlepényből nyert, -70 fokon tárolt szövetminta 11 génjének génextpressziós aktivitását hasonlították össze 140 eutrofiás újszülött lepényéből nyert szövetmintában mért génextpressziós eredményekkel. A vizsgált esetekben 15 klinikai adatot is rögzítettek. A fent jelzett időtartam alatt 104 koraszülött lepényéből vett, -70 fokon tárolt szövetmintából 6 gén génextpressziós aktivitását vetették össze 140 érett újszülött lepényszövetében mért génextpresszióval. A vizsgáltknál 17 releváns klinikai adatot is rögzítettek. A leiomyomával szövődött 101 beteg, valamint 110 egyéb ok (nem

onkológiai, nem myomás) miatt műtéttel eltávolított uterus szövetéből határozták meg és hasonlították össze 4 gén szöveti expresszivitását, valamint 13 releváns klinikai adatot is rögzítettek. A molekuláris genetikai vizsgálatokat (RNS tisztítás és cDNS szintézis, valósidejű PCR) a kit gyári leírása és szoftvere szerint végezték, a statisztikai elemzések során kétmintás t próbát, Welch-Satterthwaite korrekcióval végezték. A génextpressziós értékeket túlműködő, alulműködő, működésében nem változó csoportba sorolták. A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez Spss- programcsomagot használtak, a $p < 0,05$ értéket tekintették szignifikánsnak..

Az Eredmények

A méhen belül növekedésében visszamaradt és az eutrof újszülöttek lepénymintáiban a retardáltak génextpresszivitása IGF-2, IGFHP-3, VEGF-A, Endoglin géneknél túlműködést, EGF, Bcl-2, 11béta-HSD2 géneknél alulműködést mutatott, míg Bax gén esetén nem változott. A fiú újszülötteknél csak az IGF-2 gén mutatott túlműködést, a többi gén működése a lányokhoz képest nem változott. A VEGF-A gén a terhesség második trimeszterében túlműködést jelezett. A 11béta- HSD2 gén a 33. héttől alulműködött, de asphyxia esetén mind a retardált, mind az eutrof újszülötteknél alulműködés volt észlelhető.

Koraszülés esetén az IGF-1, 11béta- HSD2 gén alulműködött, a Bax, fiúknál az IGF-2, IGFBP-3 túlműködést mutatott, egyébként az IGF-2, IGFBP-3, Bcl-2 működésében nem változott, nem mutattak változást a terhességi kor vonatkozásában sem.

Leiomyoma uteri esetén az IGF-2, Bcl-2 gének expresszivitása túlműködést, ADH-1 alulműködést, igazolt, a Bax működésében nem változott. A myomagöbök számát illetően a BAX működésében nem változott, míg a Bcl-2 génextpresszivitása túlműködést mutatott.

A Megbeszélés fejezetben a beteganyag klinikai jellemzését szolgáló klinikai és demográfiai adatok inkább tájékoztató jellegűek.

A retardált újszülöttek csoportjában az IGF-2, IGFBP-3 magasabb génaktivitás háttérben a „Thrifty Phenotype” hipotézis alapján bizonyos felnőttkori chronicus betegségek között ok-okozati kapcsolat lehetőségét véli. Ezen gének a retardatio súlyosságával nincsenek összefüggésben, míg a fiúknál a fokozottabb működés a nem specifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben. Az alacsonyabb EGF génaktivitás a kisebb lepénymérettel magyarázható, A TGF- β 1 gén a visszamaradt növekedés kialakulásában

nem játszik szerepet. Az apoptoticus gének közül az antiapoptoticus Bcl-2-gén alulműködése, gátló aktivitásának csökkenése igazolódott. A 11-béta-HSD2-gén aktivitásának csökkenése a placentáris barrier csökkenését, a magzati glükokortikoid hormonháztartásának változását, krónikus betegségekre való hajlam kialakulását eredményezhet. Fenygető méhen belüli asphyxia esetén csökkenése figyelhető meg. Az Endoglin túlműködés indukálta VEGF-A túlműködés a lepény vascularis háttérét igyekszik javítani. A PlGF génaktivitása csak az igen súlyosan retardált esetekben emelkedik.

A koraszülés csoportban kiemelendő aetiológiai adat a dohányzás, valamint a fertőzés a gyulladásos mediátorok megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF rendszer hatékonyságát, mely összefügg a fehér és a szürkeállomány lassúbb fejlődésével, a fetális disztresszel szembeni tolerancia csökkenésével, a későbbi idegrendszeri szövődményekkel. Az IGF-2 túlműködés nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszhat szerepet. A leggyakrabban előforduló, a koraszülést elindító idő előtti burokrepedés az apoptoticus Bcl-2 és Bax gének hatására aktiválódó metalloproteináz enzim hatására következnek be, melyben elsősorban a Bax-gén túlműködése játszik szerepet. A placentáris 11béta-HSD2 génaktivitás csökkenés a glükokortikoidokkal és a fertőréssel szembeni védettség csökkenéséhez vezethet, melynek háttérében mutáció, magzati disztressz is állhat.

A leiomyoma uteri csoportban a kliniko-demográfiai adatok nagy esetszámon erősítették meg a korábbi irodalmi adatokat, vagyis előfordulása 40-50 év között a leggyakoribb, minél többször várandós egy nő, annál kisebb a myoma kialakulásának az esélye, a myomás nők között sokkal nagyobb a korábban nem szoptatók aránya. Az IGF-2 gén expressziója szignifikánsan emelkedett, mely az megváltozott energetikai folyamatokkal függhet össze. A Bcl-2 gén emelkedett expressziója, a myomagöbök számával való összefüggése szignifikánsnak bizonyult. Az ADH1 enzim génjének aktivitáscsökkenése a retinsav-tartalom csökkenése révén az extracelluláris matrix átalakulásához, daganatképződéshez vezet.

Kérdéseim:

1., A több tízezer humán gén körül milyen algoritmus alapján vezetett a választás a szerző által vizsgált génekre.

2., A méhen belül fejlődő magzat és az anya között a méhlepény bonyolult biológiai, hormonális, enzimátikus, immunológiai rendszerek révén biztosítja a zavartalan fejlődéshez az egyensúlyt. A magzati és anyai eredetű leány szövetében kimutatható génaktivitás mennyire tükrözi a magzati (intrinsic) és az anyai (extrinsic) keringésben kimutatható gének működését?

3., A szerző által a placenta szövetében vizsgált genetikai markerek közül potenciálisan melyik használható majd fel biológiai markerként a klinikai gyakorlatban?

Következtetések, új megállapítások:

Méhen belüli visszamaradottság esetén

1., IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 vonatkozásában volt-e összefüggés a növekedésbeli visszamaradásnál?

Az emelkedett IGF-2, IGFBP-3 expresszivitás bizonyos felnőttkori krónikus betegségek és a retardatio közötti ok-okozati összefüggés lehetőségét erősíti.

EGF alacsonyabb génaktivitása a kisebb méretű méhlepényre vezethető vissza

TGF-béta1 génaktivitása nem változik, közvetlen módon a növekedési visszamaradás kialakulásában, fenntartásában nem játszik szerepet.

Bax, Bcl-2 gének közül a antiapoptosis hatású Bcl-2 aktivitás csökkenése dominál

11béta-HSD-2 aktivitás csökkenése a glükokortikoidokkal szembeni védetség csökkenésével, esetleges késői krónikus betegségek kialakulásához vezethet

VEGF-A és endoglin esetén az antiangiogeneticus endoglin túlműködése vascularis dysfunctiót vált ki, melyet a VEGF-A aktivitása igyekszik javítani.

PIGF génaktivitása nincs szoros kapcsolatban a retardáltak leányára jellemző vérkeringési zavarral.

2., Van-e összefüggés a visszamaradt növekedés súlyossága és a gének aktivitása között?

IGF-rendszer génjeinek aktivitása vonatkozásában nincs szignifikáns összefüggés

EGF TGF-béta1, Bax, Bcl-2 11- béta HSD-2 VEGF-A Endoglin szintet a visszamaradottság súlyossága nem befolyásolta

PIGF aktivitás csökkenés csak a súlyos esetekben igazolódott.

3., Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének expresszióját:

Fiú újszülöttek IGF-2 génexpressziója fokozottabb, de az EGF, TGF-béta1, Bax, Bcl-2, 11-béta HSD-2, VEGF-A, Endoglin, PIGF gének esetében nem volt különbség.

- 4., A 11- béta HSD-2 szintje a gestáció utolsó harmadában csökken, míg a VEGF-A túlműködés a terhesség során végig megfigyelhető.
- 5., Növekedésében visszamaradt magzatoknál fenyegető intrauterin asphyxia esetén a 11-béta HSD-2 aktivitása csökken.

Koraszülés esetén

- 6., Az IGF-1 gén alulműködése az intrauterin infectio következménye lehet.
A Bax gén túlműködése észlelhető, a Bcl-2 gén expressziója nem változott.
A 11-béta HSD-2 génaktivitás csökkenése a glükokorticoidokkal szembeni védtetés csökkenését, az intrauterin fertőzés nagyobb esélyét hordozza.
- 7., Gének aktivitásának összefüggése a magzat nemével?
Az IGF-2 és az IGFBP-3 túlműködése a fiú magzatokban kimutatható volt, de a Bax, a Bcl-2 és a 11-béta HSD-2 esetén eltérés nem igazolódott.
- 8., Génaktivitás és terhességi kor közötti összefüggés?
IGF-1 a különböző terhességi korban alulműködést mutatott.
Bcl-2- gén aktivitása nem változott, a Bax gén a 28-32. 32-36. héten túlműködést mutatott
A 11-béta HSD-2 gén aktivitása a 28-32. illetve a 32-36. héten csökkent.

Leiomyoma uteri esetén

- 9., IGF-2 gén expresszivitása emelkedett.
Bax és Bcl-2 gének közül, csak a Bcl-2 gén túlműködése igazolódott
ADH-1 gén aktivitása csökkent, mely az extracelluláris matrix átalakulásához vezet.
- 10., Terhelő anamnézisű betegek génexpressziós aktivitásának változása?
IGF-2 gén aktivitása nem változott, a családon elüli ismétlődés nem ezzel a génnel függ össze.
Bax, Bcl-2 ADH-1 gének aktivitása nem változott, nem játszanak szerepet a családi halmozódásban.
- 11., Myomagöbök száma és a génexpresszivitás összefüggése?
IGF-2 génnél összefüggés nem igazolható.
Bcl-2 gén szöveti expressziója és a daganatok száma között szoros az összefüggés
ADH1- génaktivitás és myomagöbök száma közötti összefüggés nem szignifikáns, de nem teljesen független.
- 12., Korábbi szoptatási időszakok hossza befolyásolja-e a myoma génexpresszivitását?

IGF-2 gén összefüggést nem mutatott

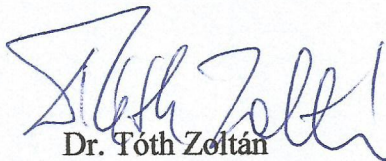
Bax és Bcl-2 gének expressziós különbséget nem mutattak.

ADH-1 gén aktivitása szoptatási időszak szempontjából nem releváns.

A célkitűzésekben feltett 12 kérdés 12 gén expressziós aktivitás változásának vizsgálatával történő megválaszolása során a korábbi ismert eredményeket megerősített, illetve azokat új megvilágításba helyezte. Egy kórkép kialakulása több biológiai mechanizmus genetikai szabályozásának módosulása, kölcsönhatásuk megváltozása révén valósul meg, de hogy ez milyen módon következik be arra, csak hipotézisek fogalmazhatók meg. Az eredményei alapján a génextpressziós változások kirajzolnak egy olyan rendszert, mely mentén a genetikai háttér értelmezhetővé válik, Feltételezése szerint a méhen belüli visszamaradottság során a 11-béta HSD-2 gén csökkent aktivitása az anyai steroid hatással szembeni csökkent védelem révén befolyásolja több biológiai rendszer működését, valamint a placentáris funkció romlása antiangiogeneticus Endoglin gén növekvő expressziója révén következik be. Teóriája szerint koraszülés esetén az apoptosis és steroid anyagcsere változásai által a fertőzés kialakulására való hajlam fokozódik. Úgy véli, hogy az apoptosis-egyensúly megváltozása és a retinol szignalizációs rendszer működésének módosulása leiomyoma uteri képződése esetén értelmezhetővé válhat. Elméleti megállapításait újként fogadom el, melyek további kutatásokat indukálnak.

Dr. Joó József Gábor szakmai tapasztalata, 10 éves kutató munkája során elért, publikált és a disszertációban összefoglalt, hipotézisei, a klinikai gyakorlatban hasznosítható, illetve további kutatásokra ösztönző eredményei alapján a doktori disszertációt és a téziseket nyilvános vitára alkalmasnak tartom, nyilvános vitára bocsátását, az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Debrecen, 2017. június 23.



Dr. Fóth Zoltán

szülész-nőgyógyász szakorvos

az MTA doktora