

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola



Doktori (Ph.D.) értekezés

Az apoptosis etiológiai szerepe gyakori szüléset-nőgyógyászati kórállapotok kialakulásában; kóroki kapcsolódása angiogeneticus faktorokhoz méhen belüli növekedési visszamaradásban

Dr. Kovács Péter

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Prof. Dr. Kornya László

Pécs, 2020

Összefoglaló

Az apoptosis etiológiai szerepe gyakori szülészet-nőgyógyászati kórállapotok kialakulásában; kóroki kapcsolódása angiogeneticus faktorokhoz méhen belüli növekedési visszamaradásban

Dr. Kovács Péter

Témavezető: Dr. Kornya László Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar,

Egészségtudományi Doktori Iskola, 2020

Program: PR-5 REPRODUKCIÓS EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

R-24-es program: Krónikus betegségek, veleszületett fejlődési rendellenességek és szülészeti kórképek kórereditének genetikai tényezői

A programozott sejthalál (apoptózis) a méhlepény várandósság alatti fejlődésének és elöregedésének szabályozásában játszik alapvető szerepet, melyben pro- (programozott sejthalált elősegítő) és antiapoptoticus (programozott sejthalált gátló) gének vesznek részt. Az apoptoticus gének a méhlepényben a terhesség alatt végig jelen vannak, onnan kimutathatók. Az apoptózis fontos szerepet játszik jelentős szülészeti és nőgyógyászati kórképek etiológiájában. Ezen kórképek közül vizsgáltuk a leiomyoma uteri, a koraszülés és a méhen belüli növekedési visszamaradást (IUGR). Ez utóbbi kórképben egyes, angiogenezist szabályozó géneket is vizsgáltunk valamint ezek kapcsolatát az apoptózisban részt vevő génekkel.

Minthogy a koraszülés és az intrauterin retardáció kifejlődésében a méhlepény funkciózavara igen gyakran azonosítható, a predispozíció vonatkozásában szóba jövő gének, géncsoportok vizsgálata szempontjából a placenta, illetve az abból nyert minta nagy jelentőséggel bírhat.

Az apoptosis regulációjában résztvevő pro- és antiapoptoticus gének közül az előbbi csoportból a BAX-, az utóbbiból a BCL2-gén a legmeghatározóbb jelentőségű. Ezek együttes, komplex vizsgálata festhet hiteles képet az apoptosis koraszülés kapcsán gyakorolt etiológiai hatásáról. Angiogenezisben regulációjában részt vevő gének közül a VGFA, endoglin és PLGF géneket vizsgáltuk.

A placentalis vascular endothelial growth factor A és endoglin gének placentalis aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben az eutróf magzati növekedéssel járó terhességekhez képest

fokozott. E jelenség kiindulópontjaként a placentaris endoglin aktivitás fokozódik, amely antiangiogén hatása révén méhlepényi funkciózavar, illetve krónikus magzati hypoxia kialakulásához vezet. Ez utóbbi hatására a méhlepényi vascular endothelial growth factor A – egyfajta kompenzációként – aktivitásfokozódást mutat, amely az érképződés stimulálása révén a vérkeringési viszonyok javítását célozza.

A méhen belüli növekedési visszamaradás esetén elsősorban az apoptosigátlás csökkenése vezet a programozott sejthalál egyensúlyának megváltozásához. A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosigátlás csökkenése alakult ki, miközben a proapoptoticus BAX-gén működése nem változik. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentaris aktivitásának fokozódásához ugyanakkor az angiogeneticus VEGFA-gén fokozott expressziója is társul. Az apoptosis és angiogenesis biológiai rendszerének együttes vizsgálata azt mutatja, hogy az apoptosis egyensúlyának megváltozása a materno-feto-placentaris rendszer számára kevésbé kompenzálható változás, mint az angiogeneticus szisztéma működészavara.

A koraszülöttek méhlepényszöveti mintáin a proapoptoticus BAX-gén fokozott aktivitása volt észlelhető, míg az apoptosigátló BCL2-gén expressziójában szignifikáns változás nem igazolható. Feltételezni lehet, hogy az idő előtti burokrepedés (a koraszülés leggyakoribb kezdőeseménye) a részben a BAX-gén hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének a következménye.

A leiomyoma uteri kialakulásában kóroki szerepet játszó apoptosis-egyensúlyzavar létrejöttében egy antiapoptoticus gén (BCL2) túlműködése, és nem egy proapoptoticus gén alulműködése játszhat szerepet. A leiomyoma uterire nézve pozitív családi előzmény nem befolyásolta szignifikáns módon egyik vizsgált apoptoticus gén myomaszöveti expresszióját sem, vagyis a kórkép genetikai kórereditében az apoptosist reguláló gének kisebb szerepet játszanak.

BEVEZETÉS

Egyre általánosabbá váló jelenség, hogy a nők később vállalkoznak várandósságra. Noha ennek döntően társadalmi okai vannak, számos biológiai következménnyel (genetikai és szülészeti kockázattöbblet) is számolni kell, melyeket a szakembereknek fokozott figyelemmel kell követniük.

Az idősebb anyai életkor – túl azon, hogy statisztikailag szignifikáns mértékben emeli a terhesség alatti genetikai kockázatot és főleg a magzati kromoszómaaberrációk előfordulásának valószínűségét – számos szülészeti-nőgyógyászati kórkép kialakulásának esélyét is növeli.

A 40 éves kor körül vagy azt követően vállalt terhességek esetén nagyobb eséllyel kell leiomyoma uteri (benignus méh-simaizomdaganat) várandóssághoz való társulására számítani, mely kórkép egyébként mind a várandósság létrejöttére, mind annak kiviselésére markáns hatást gyakorolhat.

Az anyai életkor növekedésével gyakrabban fordulhatnak elő olyan jelentős terhespathológiai állapotok, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterin retardatio; IUGR), a magas vérnyomással járó terhességi kórképek vagy éppen a koraszülés.

Mindezek alapján vizsgálataim két nagy szülészeti (méhen belüli növekedési visszamaradás, koraszülés) és egy nőgyógyászati (leiomyoma uteri) kórkép genetikai hátterének vizsgálatára irányultak. Vizsgálati eredményeimet a legfontosabb klinikodemográfiai adatok tükrében kívántam értelmezni.

A méhen belüli növekedési visszamaradás kapcsán törekedtem az apoptózis és angiogenesis egyensúlyzavarának kóroki szerepét tisztázni, míg koraszülés esetén vizsgálataimat az apoptózis esetleges etiológiai szerepére fókuszáltam. Ami a leiomyoma uterit illeti, a daganatképződés vonatkozásában a kiemelkedő jelentőségű apoptózis jelenségének genetikai szabályozására és annak esetleges változásaira igyekeztem összpontosítani.

Vizsgálataim számos génműködésbeli változást igazoltak, melyeket igyekeztem – lehetőség szerint – a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében értelmezni és magyarázni. Vizsgálataim – reményeim szerint – hozzájárulhatnak a leggyakoribb szülészeti-nőgyógyászati kórképek komplex kórereditének megértéséhez, egyúttal ötleteket adhatnak további vizsgálati irányok kijelöléséhez.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim két nagy szülészeti (méhen belüli növekedési visszamaradás, koraszülés) és egy nőgyógyászati (leiomyoma uteri) kórkép genetikai hátterének vizsgálatára irányultak. Vizsgálati eredményeimet a legfontosabb klinikodemográfiai adatok tükrében kívántam értelmezni.

A méhen belüli növekedési visszamaradás kapcsán törekedtem az apoptózis és angiogenesis egyensúlyzavarának kóroki szerepét tisztázni, míg koraszülés esetén vizsgálataimat az apoptózis esetleges etiológiai szerepére fókuszáltam. Ami a leiomyoma uterit illeti, a daganatképződés vonatkozásában a kiemelkedő jelentőségű apoptózis jelenségének genetikai szabályozására és annak esetleges változásaira igyekeztem összpontosítani.

Vizsgálataim számos génműködésbeli változást igazoltak, melyeket igyekeztem – lehetőség szerint – a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében értelmezni és magyarázni. Vizsgálataim – reményeim szerint – hozzájárulhatnak a leggyakoribb szüléset-nőgyógyászati kórképek komplex kórereditének megértéséhez, egyúttal ötleteket adhatnak további vizsgálati irányok kijelöléséhez.

Vizsgálataim céljával a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

Méhen belüli növekedési visszamaradás

Az elvégzett génextpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- BAX
 - BCL2
 - VEGFA (vascular endothelial growth factor A)
 - endoglin
 - PLGF (placental growth factor)
1. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi 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 gestációs kor alakulásával a vascular endothelial growth factor A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?
 5. Van-e kapcsolat méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogeneticus és az apoptoticus aktivitás között?

Koraszülés

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- BAX
 - BCL2
6. Mekkora placentaris génaktivitást mutatnak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó méhlepénymintákon?
 7. Mutat-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
 8. Van-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestatiós kor között?

Leiomyoma uteri

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- BAX
 - BCL2
9. Hogyan változik a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometriummintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?
 10. Igazolható-e génexpressziós aktivitáskülönbség a leiomyoma uterire nézve terhelő anamnesisszel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének esetén?
 11. Befolyásolja-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást a vizsgált gének esetén?
 12. Befolyásolja-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza?

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

Méhen belüli növekedési visszamaradással kapcsolatos vizsgálatainkban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 IUGR-ben szenvedő újszülött születése során nyert placenta-szövetminta génextpressziós aktivitását hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születésekor nyert méhlepény-szövetminta génextpressziós aktivitásához. Azon esetekben, melyekben szövettani mintavétel történt, számos klinikai információ gyűjtésére is sor került:

- anyai és apai életkor
- szülészeti, genetikai és általános orvosi anamnesis
- terhességi kor a szüléskor
- újszülött neme
- várandósság alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás
- dohányzás a várandósság alatt
- a várandós születési súlya
- a szülés módja
- esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása
- az újszülött születési súlya
- Apgar-score a szülést követően

Az IUGR kórisméjében határértéknek a becsült magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket a kórkép súlyossági foka alapján 0-5 percentilis, illetve 5-10 percentilis közé eső testsúlyértékeik alapján soroltuk két csoportba. (A szakirodalomban a súlyos intrauterin retardatio tekintetében a 3 és 5 percentilis határérték egyaránt előfordul.)

Az egyes vizsgált esetekben a szülés módja tekintetében a klinikai információk alapján történt döntés; a minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció.

A placentából való mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génextpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk.

Koraszüléssel kapcsolatos vizsgálataink beteganyagát a 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán világra jött 104 koraszülött jelentette, akiknek születését követően placenta-szövetmintát vettünk génexpressziós vizsgálat céljából. Ezen túlmenően számos klinikai és demográfiai adat felvételére is sor került, melyek a génexpressziós vizsgálatok eredményeinek értelmezésében voltak segítségünkre. Azon eseteket vontuk be vizsgálatainkba, melyekben a várandósság a 37. gestatiós hét előtt ért véget és/vagy az újszülött születési súlya 2500 grammnál alacsonyabb volt. Az indukált koraszülés esetein túl kizártuk azon várandósságokat is, melyekben a koraszülés többes terhességhez, fejlődési rendellenességhez, a placenta tapadási vagy beágyazódási rendellenességéhez, esetleg a várandós veleszületett genitális fejlődési rendellenességéhez társult. A nyert méhlepényszöveti minták feldolgozásakor a szülés módja nem volt releváns szempont.

A következő klinikai adatok gyűjtésére került sor:

- anyai és apai életkor
- szülészeti, genetikai és általános orvosi előzmény
- anya születési súlya
- gestatiós kor a szüléskor
- magzat neme
- súlygyarapodás és BMI-változás a terhesség alatt
- hüvelyi Streptococcus B-fertőzés a harmadik trimeszterben
- anyai dohányzás
- szénhidrátanyagcsere-zavar a várandósság alatt
- egyéb terheshathatós kórkép a terhesség alatt
- az újszülött születési súlya
- Apgar-score a szülést követően

Leiomyoma uteri kórképpel kapcsolatos Vizsgálatainkban a 2010. május 1. és 2011. október 31. között a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 101, leiomyoma uteri miatt műtéten átesett betegtől származó szövetminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk a kontrollesetektől nyert szövetminták génexpressziós értékeihez. Utóbbi 110 esetben egyéb (nem onkológiai) indikáció miatt történt méheltávolítás. A leiomyoma uteri preoperatív kórisméjének felállítására bimanuális és ultrahangvizsgálat segítségével került sor. A génexpressziós vizsgálati eredmények

értékelése tekintetében a végzett műtét típusa (hüvelyi méheltávolítás, hasi méheltávolítás, myomectomy) alapján nem tettünk különbséget. A műtéti preparátumon végzett szövettani vizsgálat erősítette meg a praeoperatív diagnózist, és a génextpressziós vizsgálati eredmények értékelésénél csak azokat az eseteket vettük figyelembe, melyekben a pre- és postoperatív kórisme megegyezett. A kontrollosetek vonatkozásában ugyanezt a szempontot érvényesítettük.

A génextpressziós vizsgálatok mellett a következő klinikai adatokat gyűjtöttük:

- életkor
- leiomyoma uterire vonatkozó családi előzmény
- menarche időpontja
- terhességek száma, illetve szülések száma és módja
- a terhesség(ek)et követően a lactációs időszak(ok) (összesített) hossza
- sikertelen terhességek (spontán vetélés, missed abortion, méhen belüli elhalás)
- oralis anticoncipiens alkalmazása és annak hossza (összesen)
- a műtét előtti ultrahangvizsgálat tartalma
- a myomagöbök száma, mérete és elhelyezkedése
- az elvégzett műtét típusa
- a szövettani vizsgálat eredménye
- az előzményben szereplő terhességek összesített hossza (Várandósságonként átlagosan 37 hétnyi gestációs időtartammal kalkuláltunk. A spontán vetéléssel vagy terhességmegszakítással végződött terhességek időtartamát – tekintettel rövidségükre – nem vettük figyelembe.)

Myomectomy esetén az eltávolított daganatból – lehetőség szerint – 1x1x1 cm (1 cm³) nagyságú szövetmintát nyertünk, melyet a genetikai vizsgálat elvégzéséig – 70 °C-on tároltunk. Amennyiben több myomagöb eltávolítására került sor, minden eltávolított tumorból mintát nyertünk, és ezek génextpressziós értékeinek átlagát vettük végső értéként figyelembe. Méheltávolítás esetén – ha erre mód volt – a szövetmintát a myomagöbből nyertük; amennyiben a leiomyoma környezetétől nem volt jól elhatárolható, kb. 6-8 cm³ térfogatú méhizomszövetet távolítottunk el a fundus uteri területéről. Kontrollként 2x2x2 cm-es méhszövetmintákat használtunk, melyeket szintén az uterus fundusából rezezáltunk.

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor. A betegek az elvégzett vizsgálatokhoz való hozzájárulásukat, előzetes részletes tájékoztatást követően a beleegyező nyilatkozat kitöltésével, aláírásukkal erősítették meg.

EREDMÉNYEK

1. Gén-expressziós eredmények IUGR esetén

1.1 A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosisgátlás csökkenése alakult ki. Az apoptosis szabályozásában részt vevő proapoptoticus BAX-gén működésében változást nem mutatott. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentaris aktivitása növekedett, ám ezzel párhuzamosan az angiogeneticus VEGFA-gén méhlepényi aktivitása is kifejezettebbé vált (1. táblázat).

1. táblázat. Az apoptosist és angiogenesisist szabályozó gén placentaris aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{neutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BAX	3,18±0,63	4,04±0,67	-0,86±0,39	0,13	működésében nem változott
BCL2	4,48±0,82	6,32±0,86	-1,84±0,81	-1,83	alulműködött
VEGFA	3,24±0,72	1,27±0,7	1,97±0,41	1,36	túlműködött
VEGFA*	4,02±0,68	1,76±0,81	2,26±0,77	1,56	túlműködött
endoglin	5,02±0,63	2,57±0,59	2,45±0,73	1,69	túlműködött
PLGF	3,68±0,76	2,34±0,56	1,34±0,78	0,92	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{neutróf}}$ = Ctvizsgált gén – Ct β -actin; *A: $\Delta Ct_{\text{érett}}$ = Ctvizsgált gén – CGADPH

B: ΔCt_{IUGR} = Ctvizsgált gén – Ct β -actin; *B: ΔCt_{IUGR} = Ctvizsgált gén – CtGADPH

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{neutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$

neutróf = 140; nIUGR = 101

p<0,05: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: GAPDH

1.2 A méhen belüli retardatio súlyosabb és enyhébb eseteiben a BAX- és a BCL2-génekre vonatkozóan szignifikáns működésváltozást nem igazoltunk.

- 1.3 A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis súlytartomány) a placentaminták VEGFA-gén-expressziója a kórkép enyhébb formájában (5-10 percentilis súlytartomány) szenvedő újszülöttek génextpressziós aktivitásához képest szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.4 A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb és enyhe fokú eseteiben az újszülöttektől származó méhlepényszöveti mintákban az endoglin génextpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.5 A súlyos (0-5 percentilis) méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentaris PLGF-gén-expressziója az enyhébb fokú (5-10 percentilis) IUGR-ben szenvedő újszülöttek placentaris génextpressziós értékéhez képest szignifikáns csökkenést mutatott.
- 1.6 A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek placentaris BAX- és BCL2-gén-expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.7 Az IUGR-ben szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek méhlepényszöveti VEGFA-gén-expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.8 Az IUGR-ben szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek esetében az endoglin génextpressziója szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.9 Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi PLGF-gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 1.10 Az intrauterin retardatio 33. terhességi hét előtt kialakuló eseteiben a placentaris VEGFA-gén-expresszió az eutróf kontrollesetek méhlepényi génextpressziós értékeihez képest szignifikáns túlműködést mutatott, csakúgy, mint a 33-37. gestatiós hét között, illetve a 37. terhességi hét után kialakuló, méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességek esetén.

2. Gén-expressziós eredmények koraszülés esetén

- 2.1 A proapoptoticus BAX-gén és az antiapoptoticus hatású BCL2-gén placentaris expresszióját tekintve a BCL2-gén aktivitása az érett újszülöttek génextpressziójához képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott, ám a BAX-gén szignifikáns túlműködése kimutatható volt.
- 2.2 A koraszülött leány, illetve fiú újszülötteknél a méhlepényi BAX- és BCL2-gén expressziójában szignifikáns különbséget nem mutattunk ki.
- 2.3 A koraszülésből származó BAX és BCL2 placentaris génextpressziója a kontrollszülésekből származó értékekhez képest változatosan alakultak: a BCL2-gén expressziója a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a BAX-gén a 28-32., illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködött, míg a 24-28. gestatiós hét közötti periódusban aktivitásában nem változott.

3. Gén-expressziós eredmények leiomyoma uteri esetén

- 3.1 Az antiapoptoticus BCL2-gén expressziója – mindkét kontrollgénhez képest – szignifikánsan emelkedettnek mutatkozott a kontrollcsoportba tartozó esetek génextpressziójához képest. A proapoptoticus BAX-gén expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott.
- 3.2 Sem a proapoptoticus BAX-, sem az antiapoptoticus BCL2-gén expresszióját aszignifikáns módon a leiomyomára vonatkozó pozitív előzmény nem befolyásolja.
- 3.3 A myomagöbök száma szignifikáns módon a BAX-gén expresszióját a kontrollesetekhez képest nem befolyásolta ugyan, ám a BCL2-gén aktivitása a daganatok számával szignifikáns összefüggést mutatott; több göb esetén fokozott génextpresszió volt észlelhető ($p < 0,05$).
- 3.4 Az anamnesisben szereplő lactatiós időtartam hossza szignifikáns módon a leiomyoma miatt kezelt nőknél a BCL2 és a BAX génextpressziós aktivitását nem befolyásolta.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Intrauterin növekedési retardatio esetén a placentaszövetben az antiapoptoticus hatású BCL2-gén alulműködése volt megállapítható. A proapoptoticus hatású BAX-gén placentaris aktivitása az eutróf kontrollterhességekhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott. Eredményeink úgy értelmezhetők, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén elsősorban az apoptosigátlás csökkenése vezet a programozott sejthalál egyensúlyának megváltozásához.

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentaszöveti mintáiban a VEGFA-gén és az endoglin gén a kontrollesetekhez képest egyaránt szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisem szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott placentaris aktivitása méhlepényi vascularis dysfunctiót alakít ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. E hipoxiás állapot stimulálja a VEGFA fokozott lepényszöveti aktivitását, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis hátterének javítását célozza.

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáiban a PLGF-gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikáns változást nem mutatott. Valószínűsíthető, hogy a PLGF-gén, amely ígéretes praedictiv hatással rendelkezik a hypertensiv terhességi kórképek előrejelzésében, kevésbé mutat összefüggést a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében fennálló vascularis funkciózavarral.

2. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a vizsgált BCL2- és BAX-gén placentaris expressziójára szignifikáns hatást nem gyakorolt.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a placentaris VEGFA-gén-aktivitást szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Az intrauterin retardatio súlyossági foka és a placentaris szövetmintákban az endoglin génexpressziós aktivitása között szignifikáns kapcsolat nem volt igazolható.

Az intrauterin retardatio súlyos eseteiben a PLGF placentaris aktivitása csökkenést mutatott a kevésbé súlyos esetekhez képest, vagyis a gén

angiogeneticus aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás 0-5 percentilis közé eső magzati súllyal járó eseteiben csökken.

3. Az újszülött neme sem a BAX-gén, sem a BCL2-gén placentaris aktivitását IUGR esetén szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Az IUGR-ben szenvedő fiú és leány újszülöttek placentaris VEGFA génexpressziós aktivitásértékei szignifikáns különbséget nem mutattak.

Az endoglin gén placentaris aktivitását az újszülött neme szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttek neme a PLGF méhlepényi expressziójára szignifikáns hatást nem gyakorolt.

4. A méhen belüli növekedési visszamaradással járó várandósságok minden esetében – a gestatiós kortól függetlenül – a placentaris VEGFA-gén szignifikáns túlműködést mutatott.
5. A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosigátlás csökkenése alakult ki, miközben a proapoptoticus BAX-gén működése nem változik. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentaris aktivitásának fokozódásához ugyanakkor az angiogeneticus VEGFA-gén fokozott expressziója is társul. Az apoptosis és angiogenesis biológiai rendszerének együttes vizsgálata azt mutatja, hogy az apoptosis egyensúlyának megváltozása a materno-feto-placentaris rendszer számára kevésbé kompenzálható változás, mint az angiogeneticus szisztéma működészavara.
6. A koraszülöttek méhlepényszöveti mintáin a proapoptoticus BAX-gén fokozott aktivitása volt észlelhető, míg az apoptosigátló BCL2-gén expressziójában szignifikáns változás nem volt igazolható. Feltételezni lehet, hogy az idő előtti burokrepedés (a koraszülés leggyakoribb kezdőeseménye) a részben a BAX-gén hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének a következménye.
7. A BAX- és a BCL2-gének placentaris expressziós aktivitása a koraszülöttek nemével szignifikáns kapcsolatot nem mutatott.

8. Az antiapoptoticus hatású BCL2-gén placentaris aktivitására a gestatiós kor szignifikáns hatást nem gyakorolt, ugyanakkor a proapoptoticus BAX-gén a 28-32., illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns túlműködést mutatott, míg a 24-28. gestatiós héten végződő terhességek esetén aktivitásváltozás nem volt igazolható. Ennek alapján az apoptosis érdemi kóroki szerepet csak a 28. gestatiós hét után lezajló koraszülések esetén játszik.
9. A BCL2-gén myomaszöveti génaktivitása a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan emelkedettnek bizonyult. A leiomyoma uteri kialakulásában kóroki szerepet játszó apoptosis-egyensúlyzavar létrejöttében egy antiapoptoticus gén (BCL2) túlműködése, és nem egy proapoptoticus gén alulműködése játszhat szerepet.
10. A leiomyoma uterire nézve pozitív családi előzmény nem befolyásolta szignifikáns módon egyik vizsgált apoptoticus gén myomaszöveti expresszióját sem, vagyis a kórkép genetikai kórereditében az apoptosist reguláló gének kisebb szerepet játszanak.
11. A myomagöbök száma és a myomaszöveti BCL2-gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés mutatkozott, mely a propapoptotikus BAX-gén vonatkozásában nem volt bizonyítható. Ennek alapján a leiomyoma uteri kialakulásában a BCL2-gén kifejezett kórerediti jelentőséggel rendelkezik, hiszen a daganatképződés ténye, illetve a kialakult myomagöbök száma is szoros összefüggést mutat a gén szöveti aktivitásával.
12. Noha a lactatiós időszak(ok) hosszúsága a vizsgált apoptoticus gének működésére szignifikáns hatást nem gyakorolt, rövidebb anamnesisben szereplő szoptatási időszak esetén az antiapoptoticus hatás (BCL2-gén-aktivitás) (bár nem szignifikáns módon) kifejezettebbnek bizonyult.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, **Kovács P**, Joó JG Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(10) pp. 984-989. (2013)

IF: 1,208

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, **Kovács P**, Brubel R, Joó JG Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 27:(4) pp. 350-354. (2014)

IF: 1,367

Kovács P., Joó JG, Tamás V., Burik-Hajas D., Molnár Zs., Bódis J., Kornya L. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 107 pp. 106-119. (2020)

IF: 0,73

Kovács P, Rab A, Szentpéteri I, Joó JG, Kornya L. Placental gene activity of significant angiogenetic factors in the background of intrauterine growth restriction.

ORV HETILAP 2017; 158: 612-617

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani a PhD dolgozatomhoz szükséges munkában közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek. Köszönöm témavezetőim, Dr. Joó József Gábor akadémikus és Dr. Kornya László professzor folyamatos, lelkes támogatását és értékes javaslatait, melyek alapvető mértékben hozzájárultak a dolgozat illetve a tudományos közlemények megszületéséhez.

Hálás köszönet illeti a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika munkatársait akik részt vettek a placenta-szövetminták szakszerű gyűjtésében, hozzájárulva ezzel számos publikációhoz és fontos tudományos eredményhez.

Köszönöm továbbá kolégáim, munkatársaim türelmét, melyet az egész PhD munkám során nyújtottak, és helytálltak munkahelyünk működtetésében akkor is amikor ezt a PhD munkám számomra nem tette lehetővé. Az ő támogatásuk, lelkesedésük egész munkám során elkísért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.