

A felszálló aorta megbetegedései Marfan-szindrómában
- molekuláris biológiai háttér és szívsebészeti
megoldások

PhD Doktori Tézisek

Dr. Benke Kálmán

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Radovits Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Szijártó Attila, D.Sc., egyetemi docens
Dr. Gasz Balázs, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Darvas Katalin Ph.D., professor emerita
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gál Anikó, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Székely László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2017

Bevezetés

A Marfan-szindróma (MFS) egy autoszómális dominánsan öröklődő szisztémás betegség, melynek becsült prevalenciája 1:5000. Tekintve, hogy egy kötőszövetet érintő kóros állapotról van szó, a MFS fenotípusos megjelenése egyszerre több szervet/szervrendszert érinthet. A csontvázrendszer látható eltérései (magas, karcsú testalkat; hosszú végtagok illetve kéz- és lábujjak; jellegzetes mellkasi deformitások) mellett a tünetegyüttes szemlencse elváltozásokkal és központi idegrendszeri léziókkal is járhat. Azonban a legsúlyosabb, sokszor életet is veszélyeztető manifesztációk a szív- és érrendszert érintik. Ilyen a mitrális billentyű prolapszus, az aorta billentyű elégtelenség, de leggyakrabban az aortagyök tágulat, a felszálló aorta aneurizma, disszekció és ruptúra.

A MFS kialakulásában az FBN1 gén érintett, melynek 2900 féle mutációja ismert. A gén által kódolt fibrillin-1 extracelluláris mátrix fehérje adja a mikrofibrillumok legfőbb összetevőjét, melyek az extracelluláris mátrix mind elasztikus, mind non-elasztikus komponenseinek kialakításában játszanak döntő szerepet. A mutációt elszenvedett FBN1 gén hibás fibrillin-1 fehérjét illetve mikrofibrillumokat eredményezve kötőszöveti gyengeséghez vezet.

A folsav metabolizmusban résztvevő enzimek polimorfizmusainak szerepe van a plazma homocisztein (HCY) koncentrációjának megemelkedésében, amely bizonyos szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kedvez. A magas HCY szint homociszteinuriás betegekben igazoltan módosítja a fibrillin-1 fehérje funkcióját azáltal, hogy csökkenti annak kalciumkötő képességét és az érintett diszulfidhidak révén fogékonyabbá teszi a proteolízis iránt.

A metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) katalizálja az 5,10-metiléntetrahidrofolát átalakulását 5-metiltetrahidrofoláttá (5-MTHF), amely a metionin szintáz (MTR) kulcsfontosságú szubsztrátja, hiszen az enzim így képes a homociszteint metilálva metionint létrehozni az aktivált metilciklus sebesség-meghatározó lépéseként. A MTR további aktivátora a metionin szintáz reduktáz (MTRR), amely a MTR kofaktorának (B12 vitamin) redukciós ciklusában szerepel.

Az MTHFR gén leggyakoribb egy nukleotidot érintő polimorfizmusa (SNP, single nucleotide polymorphism) a citozin-timin C665T kicserélődés, melynek következtében az MTHFR enzim aktivitása 50-60%-kal csökken. Mérsékeltebb funkció visszaeséssel jár az adenin-citozin

A1298C polimorfizmus. Gyakori az adenin-guanin szubsztitúció az MTR (A2756G) és MTRR (A66G) enzimek esetében.

Nem Marfan-szindrómás, aorta aneurizmával rendelkező betegekben az MTHFR és MTR gén polimorfizmusok prevalenciája magasabb volt. Mindez idáig egyetlen tanulmány számolt be arról, hogy az MTHFR C667T SNP kapcsolatba hozható aorta aneurizma és disszekció létrejöttével Marfan-szindrómás betegekben. Az MTR illetve MTRR polimorfizmusok és az MFS kapcsán kialakuló disszekciók közötti összefüggéseket eddig még nem elemezte közlemény. Habár az emelkedett plazma HCY szint és a folsav metabolizmusban szereplő enzimeket kódoló gének polimorfizmusai közötti kapcsolatról már történt értekezés, azonban nincsen átfogó eredmény ezek hatásáról Marfan-szindrómában. Részletes kivizsgálást igényel az MTR és MTRR gének polimorfizmusa, illetve azok szerepe Marfan-szindrómában és egyéb szív-érrendszeri betegségekben. Ennek következtében törekedtünk arra, hogy feltárjuk a homociszteinémia, a szív- és érrendszeri eltérések súlyossága és az MTR illetve MTRR SNP-k közötti összefüggéseket Marfan betegekben.

Célkitűzések

Bár Marfan-szindróma esetén egy inhomogén betegcsoportról van szó, az életet veszélyeztető kórállapotok többnyire azonosak, nevezetesen az aorta aneurizma és a következményes aorta disszekció illetve ruptúra. Ezen kórképek saját tapasztalataink és a nemzetközi irodalom alapján a Marfan-szindrómások esetében már húszas éveikre is kialakulhatnak, így több évtizeddel korábban manifesztálódnak, mint a tünetegyüttesben nem szenvedő egyének esetében.

Ebből adódóan kutatócsoportunkban célul tűztük ki, hogy

1. olyan gén-polimorfizmusokat (genetikai faktorokat) azonosítsunk a folsav metabolizmusban résztvevő enzimek génjeiben, amelyek együttesen erős prediktorai lehetnek a súlyos kardiovaszkuláris (leginkább aorta disszekció) érintettségnek Marfan-szindrómásokban,
2. szerepet játszhatnak olyan orvos-beteg szituációkat érintő döntéshelyzetekben, amelyeket a nemzetközi irányelvek nem képesek kellően életszerű módon lefedni, továbbá fontosak lehetnek a sebészi illetve kardiológiai döntéshozatalban.

3. További követelményként fogalmaztuk meg, hogy a talált biomarkerek mellett, hogy erősen korreláljanak az aortafali érintettség súlyosságával Marfan-szindrómásokban, könnyen mérhetőek is legyenek. Ezen prediktorokkal szeretnénk felmérni a Marfan-szindrómások tünetegyüttesének „agresszivitását”, hogy a jövőben optimalizálhassuk a profilaktikus aortagyök műtétek időpontját és a gyógyszeres terápiát az irányelvek betartása mellett.

Módszerek

A tanulmányba egy 71 fős, Marfan biobankban nyilvántartott Marfan-szindrómás betegekből álló csoportot és 117 kontrol alanyt vontunk be. A betegség megállapítása az átdolgozott (2010) Ghent kritériumok szerint történt, mellyel kiváló specificitással és szenzitivitással lehet felállítani az MFS diagnózist klinikai jellemzők alapján. A Marfan-szindrómás betegek adatait az *1. táblázat* mutatja be. 2011. október és 2012. április között a klinikai adatokat és biológiai mintákat biobankba gyűjtöttük a tünetegyüttesben érintett 34 nőtől (47,9%) és 37 férfitől (52,1%). A vizsgálat idején átlagos életkoruk 36 év volt. Ugyanezen időszakban 117 egyértelműen egészséges személyt (90 férfi, 27 nő) vizsgáltunk, 39 éves átlagéletkorral. A kontrolalanyok beválasztási kritériuma az aorta aneurizma/disszekció és MFS családi előzményének hiánya volt. A kontrolcsoport tagjaitól szintén teljes biológiai mintavétel történt. A tanulmányban résztvevő összes személy írásos beleegyezést adott az Etikai Tudományos Tanács előírásaival összhangban (ETT 13699/2011).

1. táblázat

A Marfan-szindrómás betegek besorolása szív-és érrendszeri érintettségük súlyossága alapján

Csoportok	A (n=27)	B (n=17)	C (n=27)	C1 (n=14)	C2 (n=13)
Kor (év)*	29 ± 12	29 ± 10	35 ± 13	34 ± 14	37 ± 12
Férfi	16	5	12	4	8
Szív- és érrendszeri érintettség	Intervenciót nem igénylő	Enyhe, intervenciót igénylő	Súlyos	Aorta annuloectasia	Aorta disszekció
Antropometria (mért)					
Magasság	178 [170-180]	187 [182-200]	182 [173-190]	185 [181-196]	175 [172,7-187]
Alsó szegmens (cm)	95 [89-98]	99 [94,7-106]	95 [90-104]	99 [90-113]	91 [87,5-99]
Kar fesztáv (cm)	182 [177-184]	194 [183-207]	189 [180-200]	189 [184-202]	188,5 [179-198,5]
Lábméret	41 [40-43]	44 [42-48]	43 [41-46]	44 [42-46]	42 [41-44]
Testtömeg (kg)	62 ± 22,5	74,5 ± 26,4	72,1 ± 21,0	69,6 ± 25,4	69,2 ± 25,1
Aorta átmérő (mm)	32 [27 - 37]	49 [46,8 - 50]	62,5 [54,8 - 70]	59,5 [50 - 67,8]	67,5 [60 - 75]
Antropometria (számolt)					
Testtömeg index (BMI; kg/m ²)	19,9 ± 6,3	20,7 ± 6,7	21,6 ± 5,7	20,0 ± 6,7	21,6 ± 7,4
Testfelszín /Mosteller/ (m ²)	1,75 [1,61-1,87]	1,99 [1,81-2,26]	1,94 [1,85-2,08]	1,94 [1,89-2,09]	1,95 [1,80-2,01]
Ghent kritériumok(%)					
Pozitív családi anamnézis	100%	76%	59%	64%	54%
Szisztémás pontszám (SSc)	8 [7-9,5]	9 [8-9]	7,5 [7-8]	8 [7-8]	7 [7-8]
SSc < 7 pont	0%	0%	15%	14%	15%
SSc 7-10 pont	93%	100%	79%	79%	77%
SSc > 10 pont	7%	0%	7%	7%	8%
Ectopia lentis	36%	29%	22%	21%	23%

*A páciens kora a műtét idején.

Marfan-szindrómás betegek besorolása az aorta érintettség súlyossága alapján

A kardiovaszkuláris manifesztációk alapján a Marfan-szindrómás betegeket három csoportba osztottuk. Valamennyi műtéti indikáció az ESC/EACTS ajánlások alapján került megállapításra.

A csoport (n=27)

Betegek, akik kardiovaszkuláris érintettsége a vizsgálat időpontjában nem igényelt elektív műtéti beavatkozást.

B csoport (n=17)

Betegek enyhe szív- és érrendszeri érintettséggel, akik a felszálló aorta elektív műtétére szorultak.

C csoport (n=27)

Betegek súlyos kardiovaszkuláris érintettséggel, további két alcsoportra osztva aszerint, hogy aorta annuloectasia (C1 alcsoport, n=14) vagy A-típusú aorta disszekció (C2 alcsoport, n=13) indikálta-e a beavatkozást.

HCY, folsav és B12 vitamin meghatározás

A tanulmányban résztvevő valamennyi alanytól szérummintát vettünk. Ezekből a plazma teljes HCY (szabad és diszulfid-kötött), folsav és B12-vitamin koncentrációja meghatározásra került. A hiperhomociszteinémiát 14 $\mu\text{mol/L}$ -nél magasabb plazma HCY koncentrációnak megfelelően definiáltuk.

SNP pontszám

Az összes csoportban kiértékeljük mind a négy gén polimorfizmust és felállítottunk egy SNP pontszámrendszert, mely szerint 0 pont a gén polimorfizmus hiánya, 1 pont minden egyes heterozigóta gén-polimorfizmus és 2 pont minden egyes homozigóta gén-polimorfizmus. A maximális pontszám 8, ami négy homozigóta polimorfizmust jelent az összes vizsgált génre nézve, egyazon személyben.

Statisztikai analízis

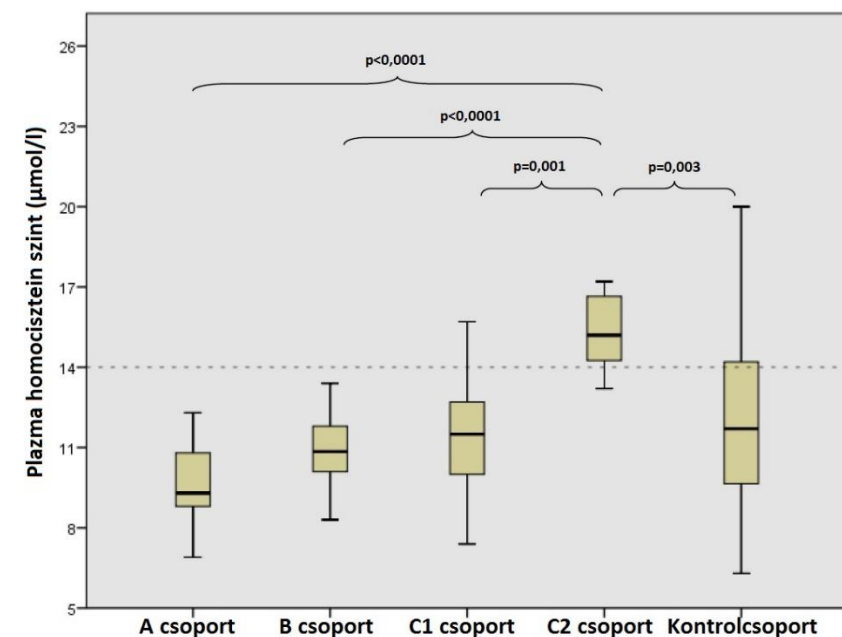
Minden adatot átlagérték \pm SD formájában adtuk meg. A csoportok adatait varianciaanalízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze, azt követően pedig Bonferroni-korrekciót alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Plazma HCY, folsav, B12 vitamin szintek és SNP pontszám

A 2. táblázat mutatja a plazma HCY, folsav és B12 vitamin szinteket mind az öt csoportban. A plazma HCY szintek a Marfan betegekben és a kontrol alanyokban az 1. ábrán láthatók. A HCY szint szignifikánsan különbözött mind az öt csoportban ($p < 0,0001$). Statisztikai analízist követően a C2 csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult a HCY szint az A, B, C1 csoportokhoz és a kontrolhoz képest. Hasonlóképpen, a folsav szintek is szignifikánsan eltértek a csoportok között ($p < 0,0001$), a C2 csoportban alacsonyabb volt az A, B, C1 és kontrolcsoporttal összehasonlítva. A plazma B12 vitamin szintek között is szignifikáns különbséget találtunk a csoportok között ($p = 0,015$). Csökkent B12 vitamin szintet találtunk a C2 csoportban az A és B csoporthoz képest. A C2 csoportban magasabb volt az SNP pontszám az összes többi csoporthoz viszonyítva ($p < 0,0001$) (2. ábra).

1. ábra: **Plazma HCY szintek Marfan betegekben és a kontrolalanyokban.** A=intervenciót nem igénylő, B=enyhe érintettség, C1=aorta annuloectasia, C2=aorta disszekció. Vizsgáltunk szignifikánsan magasabb plazma HCY szintet mutatott a C2 alcsoportban az A ($p < 0,0001$), B ($p < 0,0001$), C1 ($p = 0,001$) és kontrolcsoporthoz ($p = 0,003$) képest.



A fő patológiás eltérés cisztikus media degeneráció volt az összes mintában a Marfan-szindróma diagnózisával összhangban.

2. táblázat

A vizsgált csoportok plazma HCY, folsav és B12 vitamin szintjei, valamint SNP pontszámai

	HCY ($\mu\text{mol/l}$)	Folsav (nmol/l)	B12 vitamin (pmol/l)	SNP pontszám
Kontrollok	11,7 [9,6-14,2] †	27,1 [23,2-33,6] †	256,4 [174,7-364,4]	0 [0-1] †
Marfan-szindrómások				
A csoport	9,2 [8,8-10,5] †	29,8 [22,6-34,5] †	356 [285,2-419,8] †	1 [0-1] †
B csoport	10,7 [9,9-11,5] †	19,9 [19,3-27,8] †	322,9 [247,7-379,1] ‡	1 [0-1] †
C csoport*	13,4 [10,9-15,1]	20,7 [15,0-26,1]	246,7 [206,3-299,5]	2 [1-4]
C1 Aorta annuloectasia	11,5 [10,2-12,6] †	24,8 [21,0-28,5] †	262,3 [243,4-321,4]	1 [1-2] †
C2 Aorta disszekció	14,9 [14,1-16,6]	15,5 [10,5-17,6]	223,2 [197,8-261,6]	4 [3-5]

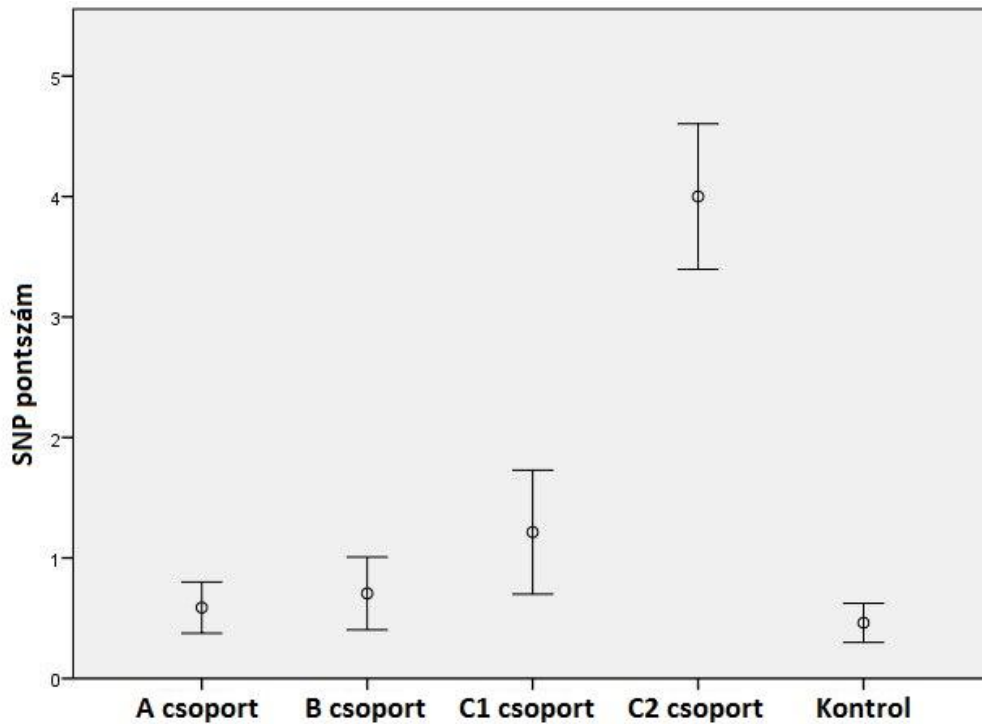
* A C csoportot kihagytuk az elemzésből.

† $P < 0.01$ vs C2 Aorta disszekció csoport; ‡ $P < 0.05$ vs C2 Aorta disszekció csoport

A folsav metabolizmus enzimeinek polimorfizmusai

Valamennyi gén-polimorfizmus Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a Marfan- mind a kontrolpopulációban, kivéve a kontrolcsoport C677T MTHFR genotípusú eloszlását ($p=0,003$). A hetero- és homozigóta MTHFR C665T polimorfizmus prevalenciája magasabb volt Marfan-szindrómás betegekben (19,3% és 7,7%), mint a kontrolalanyokban (10,3% és 2,7%), csakúgy, mint a másik két vizsgált gén esetén. A C2 csoport rendelkezik a legmagasabb homozigóta előfordulási valószínűséggel a négy vizsgált gén SNP tekintetében. A Marfan populációk esetében szignifikáns genotípus-fenotípus kapcsolat áll fenn a plazma HCY szintek és a folsav metabolizmusban résztvevő enzimek gén polimorfizmusai között.

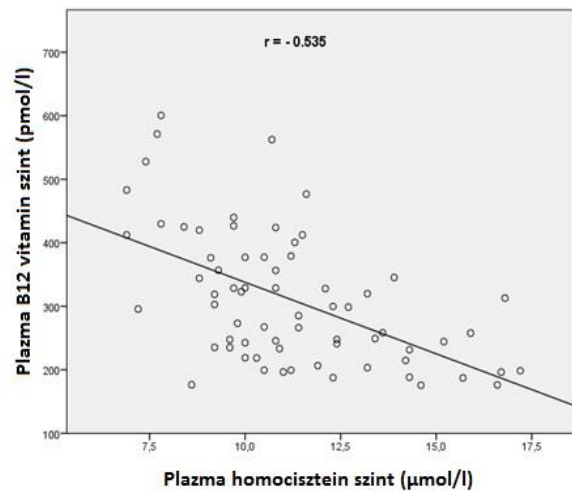
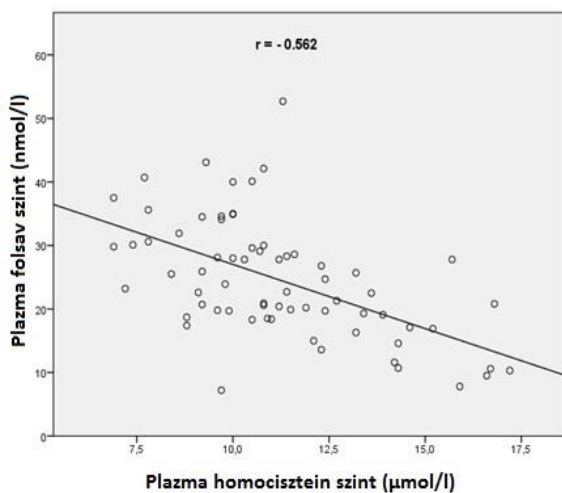
2. ábra: Marfan betegek és kontrolalanyok SNP pontszámai. A=intervenciót nem igénylő, B=enyhe érintettség, C1=aorta annuloectasia, C2=aorta disszekció. A C2 alcsoportban magasabb volt az SNP pontszám a többi csoporthoz képest ($p < 0,0001$).



Egyváltozós és többváltozós analízis

Egyváltozós logisztikus regresszió esetén a major kardiovaszkuláris érintettség és az aorta disszekció Marfan betegekben magasabb plazma HCY, illetve alacsonyabb folsav és B12 vitamin szinttel társult. Azonban a többváltozós logisztikus regresszió modell rávilágított arra, hogy kizárólag a plazma HCY szint tekinthető a súlyos szív- és érrendszeri érintettség (C csoport) illetve az aorta disszekció (C2 csoport) független rizikófaktorának.

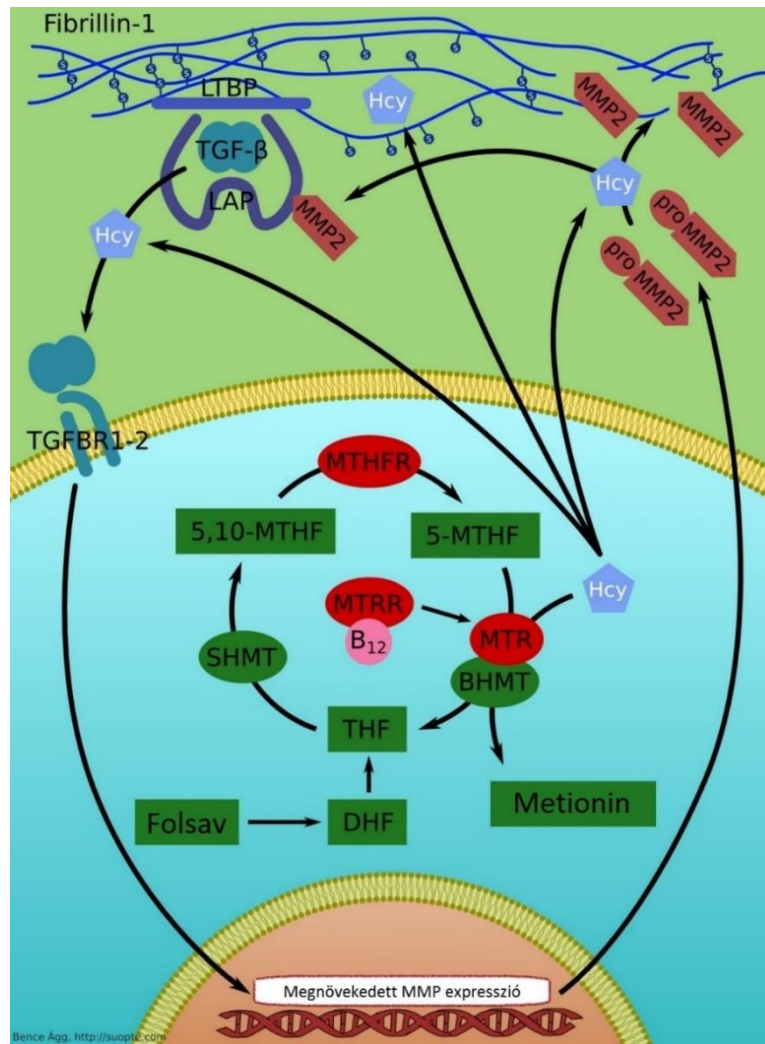
3. ábra: A diagrammokon látható a HCY, B12 és folsav szintek korrelációs görbéi. Jól látható, hogy közepesen erős korreláció volt mindkét csoportban.



Következtetések

Jelen tanulmányunk az első, amely a három legkutatottabb folsav anyagcserében résztvevő enzim négy gén-polimorfizmusát vizsgálta Marfan-szindrómás betegekben. Azt találtuk, hogy A-típusú aorta disszekcióban szenvedő Marfan-szindrómás páciensek plazma HCY szintje magasabb, míg folsav és B12 vitamin szintje alacsonyabb a kardiovaszkulárisan nem vagy enyhén érintett Marfan betegekhez képest. A súlyos szív- és érrendszeri érintettséggel rendelkező, illetve aorta disszekcióban szenvedő Marfan-szindrómás betegek esetében magasabb SNP pontszámot állapítottunk meg a többi Marfan és kontrol csoport tagjaihoz viszonyítva. Aorta disszekció esetén a heterozigóta és homozigóta genotípusok prevalenciája a négy vizsgált gén SNP tekintetében nagyobbak bizonyult. Megfigyeltük, hogy genotípus-fenotípus korreláció áll fenn a plazma HCY szint és az MTHFR, MTR és MTRR gén-polimorfizmusok között. A folsav metabolizmus aktivitását csökkentő genotípusok ténylegesen magasabb plazma HCY szintet eredményeztek. A többváltozós logisztikus regressziós analízis kimutatta, hogy a magasabb plazma HCY szint a súlyos kardiovaszkuláris manifesztációk és az aorta disszekció független előjelzője.

Eredményeink összhangban állnak a hiperhomociszteinémiás Marfan betegek paramétereivel, bizonyítva azt, hogy a fent említett enzimek csökkent aktivitása magas plazma HCY szintet eredményezve fontos szerepet tölt be az érfal extracelluláris mátrixának gyengülésében. *Doronzo és mtsai* rávilágítottak arra, hogy a HCY növeli a mátrix metalloproteináz-2 (MMP-2) szintézisét és szekrécióját humán aortafal eredetű simaizomsejt tenyészetben, amely hatás koncentráció- és időfüggő. Az effektív HCY koncentráció az enyhe és súlyos hiperhomociszteinémia közötti tartományba esett. A mátrix metalloproteinázok emelkedett szintje felelős az aortafal integritásának elvesztéséért és a következményes aneurizma képződésért illetve disszekció kialakulásáért Marfan-szindrómában. *Raaf és mtsai* szerint a hiperhomociszteinémia kapcsolatba hozható a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) megnövekedett expressziójával és szignalizációjával, amely molekula kulcsszerepet játszik a MFS patomechanizmusában és növeli számos MMP expresszióját. Az emelkedett MMP szintek elősegítik az extracelluláris mátrix elasztin és mikrofibrillumainak degradációját, továbbá felelősek az elasztikus rostok széteséséért. Következésképpen ezen proteázok túltermelődése csökkenti a kötőszöveti elaszticitást, és az aorta falának gyengüléséhez vezet (4. ábra).



4. ábra: A folsav metabolizmus enzimeinek szerepe a homocisztein-fibrillin-1 interakció patomechanizmusában. A HCY közvetlen célpontja a fibrillin-1, szignifikánsan csökkentve annak vég- a-véghez kölcsönhatását, amely kritikus lépés a mikrofibrillumok biogenezisében. Magasabb plazma HCY szint esetén a HCY reagálhat a fibrillin-1 számos szabad ciszteinil szulfhidril (SH) csoportjával vagy felbonthat kulcsfontosságú cisztein-cisztein diszulfidhidakat. Ezen hosszú életű fehérjék irreverzibilis homociszteinilációja a Marfan-szindrómához köthető szív- és érrendszeri manifesztációk kumulatív előmenetelének tekinthető. A HCY növeli a mátrix metalloproteináz-2 (MMP-2) szintézisét valamint szekrécióját, és ezen molekula emelkedett szintje felelős az aortafal meggyengüléséért és a következményes aorta aneurizma és disszekció kialakulásáért. A hiperhomociszteinémia magasabb TGF- β szekrécióval jár, amely molekula megnöveli számos mátrix metalloproteináz és elasztáz expresszióját. A megemelkedett MMP szintek elősegítik az extracelluláris mátrix elasztin és mikrofibrillumainak degradációját, továbbá felelősek az elasztikus rostok széteséséért. *LTBP*: Latent TGF- β Binding Protein; *LAP*: Latency Associated Protein; *TGF- β* : transzformáló növekedési faktor- β ; *HCY*: homocisztein; *TGFBR1-2*: TGF- β Binding Receptors 1 és 2; *MMP-2*: mátrix metalloproteináz-2; *MTHFR*: metiléntetrahidrofolát reduktáz; *MTR*: metionin szintáz; *MTRR*: metionin szintáz reduktáz; *SHMT*: szerin-hidroxiemetiltranszferáz; *DHF*: dihidrofolát; *THF*: tetrahidrofolát; *BHMT*: betain-homocisztein metiltranszferáz; *5-MTHF*: 5-metiltetrahidrofolát; *5,10-MTHF*: 5,10-meteniltetrahidrofolát; *B12*: B12 vitamin.

A HCY közvetlen célpontja a fibrillin-1, szignifikánsan csökkentve annak N-C terminális interakcióját, amely kritikus lépés a mikrofibrillumok biogenezisében. Ezen hosszú életű fehérjék irreverzibilis homociszteinilációja a Marfan-szindrómához köthető szív-érrendszeri manifesztációk kumulatív progressziójának tekinthető. *Sbarouni és mtsai* felfigyeltek arra, hogy A-típusú aorta disszekcióban szenvedő non-Marfan betegekben szignifikánsan magasabb volt a plazma HCY, illetve alacsonyabb a folsav és B12 vitamin szint krónikus aneurizmával rendelkező betegek és normál kontrolalanyokhoz képest. Habár több tanulmány foglalkozott a folsav metabolizmus enzimeivel külön-külön, egyik sem vizsgálta mind a négy gén polimorfizmust egyazon időben, ahogy mi tettük jelenlegi munkánkban. AZ SNP pontrendszerünkkel egy olyan rizikó stratifikációs algoritmust hoztunk létre, amely a plazma HCY, folsav és B12 vitamin szintekkel együtt segítheti a kardiovaszkuláris események előrejelzését Marfan-szindrómában. A biomarkerek és a genetikai profilalkotás klinikai megfigyeléssel illetve ultrahang mérésekkel együtt további segítséget nyújthatnak a kezelés útvonalának megválasztásában, legyen az profilaktikus műtét vagy gyógyszeres terápia. Jelen tanulmány egyik limitációja lehet a kontrol csoport. Bár az összes kontrol alany egészségesnek bizonyult (szív- és érrendszeri esemény illetve MFS előzetes hiánya), esetükben magasabb plazma HCY szintet találtunk *Giusti és mtsai* által korábban publikáltakhoz képest. Mindazonáltal ezen eredmények nem befolyásolják azt a tényt, hogy Marfan betegekben a magasabb plazma HCY szint és a kedvezőtlenebb genotípus szorosán korrelál az aortafal patológiás elváltozásaival. Egy jól definiált prospektív vizsgálat szükséges ahhoz, hogy megerősítsük retrospektív tanulmányunk eredményeit. A betegek kardiovaszkuláris érintettségük szerinti csoportokba sorolása a nemzetközileg elfogadott ajánlások alapján történt, melyek főként klinikai/műtési döntéshozatali szempontokat vesznek figyelembe. Ebből adódóan ezen klasszifikáció figyelmen kívül hagy néhány szempontot (például: életkor, átmérő-tágulás ráta, Z-score és a mitrális billentyű érintettsége), mely a tanulmány további limitáló faktorai lehetnek.

Összességében elmondható, hogy A-típusú aorta disszekcióban szenvedő Marfan-szindrómások esetében szignifikánsan magasabb a plazma HCY szint és az SNP pontszám (a vizsgált négy gén-polimorfizmusoknak megfelelően), míg a folsav és B12 vitamin szint alacsonyabb az enyhe, vagy kardiovaszkuláris érintettség nélküli Marfan-szindrómás páciensekhez képest. Ez igazolja a folsav anyagcserében szereplő enzimek kulcsszerepét az aorta extracelluláris mátrixának felépítésében és remodellációjában. Eredményeink

indikálhatják a folsav és B12 vitamin preventív pótlását magas SNP pontszámmal és HCY szinttel rendelkező Marfan-szindrómás betegek esetében.

Publikációs lista

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Ágota Annamária, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Joó József, Langmár Zoltán, Marosi Krisztina, Lelovics Zsuzsanna, Deé Kitti, Nagy Péter, Köles Bernadett, Horváth Endre, Crespo Zsuzsanna, Szabolcs Zoltán, Nagy Zsolt. (2012) A Marfan szindróma biobankjának létrehozása. **Orvosi Hetilap** 153: (8) 296-302

Benke Kálmán, Ágg Bence, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Nagy Zsolt, Pólos Miklós, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2014) A Marfan-szindróma molekuláris pathomechanizmusa. **Cardiologia Hungarica** 44: (2) 115-121.

Benke Kálmán*, Sayour Alex Ali*, Ágg Bence, Radovits Tamás, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Németh Balázs Tamás, Oláh Attila, Pólos Miklós, Mátyás Csaba, Ruppert Mihály, Hartyánszky István, Maurovich-Horvát Pál, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2016) Génpolimorfizmusok, mint rizikófaktorok a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak előrejelzésében. **Cardiologia Hungarica** 46: (2) 76-81. *megosztott elsőszerezőség

Benke Kálmán, Ágg Bence, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZsB, Pólos M, Daróczi L, Merkely B, Szabolcs Zoltán. (2013) The role of TGF- β in Marfan syndrome. **Cardiology Journal** 20: (3) 227-234. **IF: 1,209**

Benke Kálmán, Ágg Bence, Mátyás Gábor, Szokolai Viola, Harsányi Gergely, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Pólos Miklós, Maurovich-Horvát Pál, Radovits Tamás, Merkely Béla, Nagy B. Zsolt, Szabolcs Zoltán. (2015) Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. **Thrombosis and Haemostasis**. 114: (4) 748-756. **IF= 5,25**

Benke Kálmán, Ágg Bence, Szabó Lilla, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Pólos Miklós, Cao Chun, Maurovich-Horvát Pál, Radovits Tamás, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2016)

Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. **Journal Cardiothoracic Surgery.** 11: (1) 19.9 p. **IF=1,03**

Egyéb publikációk

Szabolcs Zoltán, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Pólos Miklós, Hüttl Kálmán, Bartha Elektra. (2013) Marfan-szindrómás beteg aortadisszekciója.

Orvostovábbképző Szemle. 20: (5) 63-67.

Kárpáti Soma Zsolt, Szokolai Viola, Harsányi Gergely, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Langmár Zoltán, Elbert Gábor, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán, Nagy Zsolt. (2015) A prenatális genetikai diagnosztika alkalmazásának lehetősége Marfan-szindrómában. **Egészség Akadémia** 6: (1) 5-11.

Szentmihályi Ilona, Barabás János Imre, Bali Ágnes, Kapus Gábor, Tamás Csilla, Sax Balázs, Németh Endre, Pólos Miklós, Daróczi László, Kőszegi Andrea, Cao Chun, **Benke Kálmán**, Kovács Péter Barnabás, Fazekas Levente, Szabolcs Zoltán, Merkely Béla, Hartyánszky István. (2016) Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model. **Magyar Sebészet.** 69: (4) 186-193.

Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Pólos Miklós, Daróczi László, Odler Balázs, Nagy Zsolt, Tarr Ferenc, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2014) Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. **BMC Cardiovascular Disorders** 14: 47.11 p. **IF: 1,88**

Édes István Ferenc, Ruzsa Zoltán, Szabó György, Nardai Sándor, Becker Dávid, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Merkely Béla. (2015) Clinical predictors of mortality following rotational atherectomy and stent implantation in high risk patients – a single center experience. **Catheterization and Cardiovascular Intervention.** 86: (4) 634-641. **IF=2,181**

Szilveszter Bálint, Elzomor Hesham, Károlyi Mihály, Kolossvary Márton, Raaijmakers Rolf, **Benke Kálmán**, Celeng Csilla, Bartykowszki Andrea, Bagyura Zsolt, Lux Árpád, Merkely Béla, Maurovich-Horvat Pál. (2016) The effect of iterative model reconstruction on

coronary artery calcium quantification. **International Journal of Cardiovascular Imaging.** 32: (1) 153-160 **IF=1,88**

Odler Balázs, Ivancsó István, Somogyi Vivien, **Benke Kálmán**, Tamási Lilla, Gálffy Gabriella, Szalay Balázs, Müller Veronika. (2015) Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in Asthma COPD Overlap Syndrome patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** 10: (1) 2017-2025. **IF=3,046**

Odler Balázs, Cseh Áron, Constantin Tamás, Fekete György, Losonczy György, Tamási Lilla, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Müller Veronika. (2017) Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. **Clinical Respiratory Journal.** DOI: 10.1111/crj.12446 **IF=2,147**

Oláh Attila, Kellermayer Dalma, Mátyás Csaba, Németh Balázs Tamás, Lux Árpád, Szabó Lilla, Török Mária, Ruppert Mihály, Meltzer Anna, Sayour Alex Ali, **Benke Kálmán**, Hartyánszky István, Merkely Béla, Radovits Tamás. (2017) Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise Training. **Medicine and Science in Sports and Exercise.** 49: (3) 420-429. **IF=4,041**

Benke Kálmán*, Sayour Alex Ali*, Mátyás Csaba, Ágg Bence, Németh Balázs Tamás, Oláh Attila, Ruppert Mihály, Hartyánszky István, Szabolcs Zoltán, Radovits Tamás, Merkely Béla, Szabó Gábor. (2017) Heterotopic Abdominal Rat Heart Transplantation as a Model to Investigate Volume Dependency of Myocardial Remodeling. **Transplantation.** 101: (3) 498-505. **IF=3,69** *megosztott elsőszerzőség

Korkmaz-Icöz Sevil, Radovits Tamás, Loganathan Sivakannan, Li Shiliang, Ruppert Mihály, **Benke Kálmán**, Brlecic Paige, Szabó Csaba, Karck Matthias, Szabó Gábor. (2017) Prolonging hypothermic ischemic cardiac and vascular storage by inhibiting the activation of the nuclear enzyme poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase. **European Journal of Cardiothoracic Surgery.** 50: (5). 829-835. **IF= 2,803**