



Bírálat

Dr. Nagy Nikoletta genotípus-fenotípus összefüggések feltárása, funkcionális vizsgálatok és terápiais fejlesztések monogénes bőrbetegségekből

című MTA Doktori értekezéséről.

Dr. Nagy Nikoletta a ritka betegségek területén végezte kutatómunkáját. A témaválasztás sajátosságainak megfelelően az értekezés elsősorban genetikai fókuszú, de tartalmaz funkcionális vizsgálatokat, sőt terápiais próbálkozásokat is. A disszertáció formailag megfelel az MTA Doktori követelményeknek. A jelölt munkáját 136 oldalban összegzi. A doktori mű tagolása megfelelő, nagyjából a hagyományosan elfogadott struktúrát követi. A vizsgált ritka betegségek mindegyike monogénes bőrbetegség.

Formai megjegyzések:

A disszertáció olvasmányos, épp ezért kicsit zavaró az egyébként alacsony számú elütés, illetve a nem konzekvensen használt nevezéktan.

1. Néhány esetben szükségtelen redundanciát fedezhet fel az olvasó (3.1.10=2.1.10) - itt elég lett volna hivatkozni a korábbi fejezetben leírtakat. Hasonlóan a fentiekhez, az adatbázisok illetve *in silico* algoritmusok leírása is többször ismétlődik.
2. A 6. fejezet (Összefoglalás és saját megállapítások) 5. pontjában a jelölt az eredmények alapjául szolgáló közlemények listájában ugyanazt a publikációt kétszer tünteti fel.



3. A 22. ábra jobb oldali részén a bíráló számára nem világos, mire mutatnak a fehér nyilak, illetve mit jelölnek a sárga csillagok.

4. Genetikai tárgyú tudományos közlemény esetén nem tekinthetünk el a megfelelő nomenklatúra alkalmazásától. A jelenlegi HGVS ajánlások a korai terminációt '*' vagy 'Ter' jelöléssel javasolják, az X, ami a dolgozatban mindvégig használt, már nem ajánlott.

5. A 23. oldalon, az 1. ábrán a vizsgált amerikai családban csillaggal jelölték a vizsgálatokba bevont egyéneket. A szövegben 7 tünetes és 5 tünetmentes családtagról ír, de az ábrán 13 vizsgált személy szerepel.

6. A módszertani részben több esetben pontatlanságok nehezítik a megértést (pl. 2 μ L primer vagy 13000rpm). Ezek az információk a koncentráció illetve a rotor sugár ismeretének hiányában nem értelmezhetőek.

A disszertáció tartalmi részét illető kérdéseim, megjegyzéseim a következők:

1. A Brooke-Spiegler szindróma (BSS) háttérben álló cylindromatózis gén széles körű expressziót mutat. Mi lehet annak az oka, hogy a patogén génmutációk kizárólag bőrtüneteket okoznak?

2. A familiáris lokalizált kután amyloidosisban (FPLCA) szenvedő család genetikai vizsgálata külföldön történt. Mi volt a jelölt szerepe a vizsgálatokban?

3. A 4.2.5 fejezetben a jelölt azt írja, hogy a G1P3 fehérje jelentősen emelkedett kifejeződést mutatott mind a lézionális mind a lézió melletti mintákban. Bíráló ezt az emelkedést a hivatkozott 39. ábrán nem látja. Milyen statisztikai tesztet végeztek a különbség igazolására?

4. Véleményem szerint a disszertáció bizonyítékokkal legkevésbé megalapozott állítása a fenotípus módosító analízis BSS-ben. Az érthető, hogy a TRAF3, STAT3 és NBR1 fehérjéknek lehet szerepük a betegség kialakulásának patomechanizmusában, viszont a detektált poliformizmusokról ez már nem mondható el. A 3 SNP kiválasztása több tízezer hasonló, gyakori variánsból esetlegesnek tűnik. Az alkalmazott variáns klasszifikáló rendszerek a háromból kettő esetében vagy nem sorolják be a variánst, vagy egyértelműen jóindulatúnak



minősítik, de az algoritmusok egyébként sem adnak választ gén-gén, vagy fehérje-fehérje interakció, esetleg biológiai útvonal kérdésekre. A polimorfizmusok magas minor allél

frekvenciája sem támogatja a potenciális módosító hatást. A hiányzó funkcionális bizonyítékok nélkül ezt igazolt eredménynek semmiképpen, maximum felvetésnek lehet minősíteni.

5. A korábbi ponthoz hasonlóan a jelölt adós marad a Papillon-Lefèvre szindróma (PLS) és Haim-Munk szindróma (HMS) esetleges genetikai fenotípus módosító SNP-k bizonyításával is. Ugyan két markert azonosít (*SH2D4A* rs34608771 illetve *OBP2A* rs55695858), de ezek esetében sem látható olyan experimentális bizonyíték, ami alapján kijelenthető lenne módosító hatás. Az rs34608471 ráadásul nem csak G>C, de G>A szubsztitúció is lehet. A G>C variáns több mint tízezres homozigóta frekvenciával van jelen a nagy populációs adatbázisokban, ami kérdésessé teszi patofiziológiai relevanciáját.

6. A recesszív disztrófiás epidermolízis bullosában szenvedő beteg *COL7A1* eltéréseinek vizsgálatának során a jelölt azt írja, hogy a teljes vastag bőrbioptziás mintában nem, csak a tenyésztett fibroblasztokban mutathatók ki a *COL7A1* mRNS expresszió csökkenés. A 24. ábra nem feltétlenül ezt mutatja, hiszen a tünetmentes bőrbioptziás mintában is látható a relatív expresszió csökkenés. Statisztikai teszt hiányában azonban sem ez, sem az állított fibroblaszt eredmény nem ítéhető meg. Hány mérés történt ebben a kísérletben és milyen statisztikai tesztet használtak?

7. Végezetül, mely monogénes bőrbetegségben tartja etikailag megalapozottnak a prenatális diagnosztikát?



Új saját eredményként elfogadom az alábbiakat:

1. Ritka bőrbetegségek genotípus-fenotípus összefüggéseinek feltárása, több esetben korábban le nem írt oki tényezők felfedezése az alábbi kórképekben: teleangiektáziával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindróma, Clericuzio típusú poikiloderma, FPLCA, Schöpf-Schulz-Passarge szindróma, odonto-onycho-dermális diszplázia.
2. A *CYLD* génben bekövetkező mutációk eltérő klinikai következményekkel járhatnak, okozhatnak familiáris cylindromatózis, multiplex familiáris trichoepitheliomatózis, BSS betegségek kialakulását.
3. A *CTSC* gén ugyanazon mutációja okozhat PLS és HMS betegségeket egyaránt.
4. Alapító hatással létrejött oki tényezőket igazolt hereditér angioneurotikus ödéma III-as típusában és FPLCA betegségekből.
5. Igazolta a genetikai heterogenitást okulokután albinizmus betegcsoportban.

A jelölt úttörő munkát végzett a monogénes bőrbetegségek genotípus-fenotípus összefüggések feltárása területén. Az alkalmazott igen magas színvonalú sztenderdek, a fejlett módszertan és a beteg kohorszok kialakításának képessége egyaránt igazolják a kutatóhely és a kutatómunka kivételes, nemzetközi minőségét.

Kérdéseim, megjegyzéseim nem érintik a disszertáció értékeit. Javaslom az MTA doktori munka nyilvános vitára tűzését és sikeres védelem esetén a fokozat odaítélését.

Debrecen, 2021. 11. 26

Dr. Balogh István
az MTA doktora