

## Bírálati vélemény

Tory Kálmán

### ÚJ GÉNEK ÉS KÓRFOLYAMATOK NEPHRONOPHTHISISBEN ÉS NEPHROSIS SZINDRÓMÁBAN c. MTA doktori értekezéséről

Tory Kálmán a nephrológiai genetika területén végzett igen magas színvonalú kutatási eredményeit mutatja be egy részletes, összesen 225 oldalas doktori értekezésben. A dolgozat felépítése a klasszikus felosztást követi, bevezetés, módszerek, eredmények és megbeszélés tagolásban.

A dolgozat bár hosszú, olvasmányos és az olvasót magával ragadó személyes stílusban lett szerkesztve, ami még a témában nem jártas olvasónak is érthető áttekintést nyújt. A kutatási eredmények részletes, kulisszatitkokat is bemutató leírása személyessé teszi a munkát és közel hozza a klinikai genetikai problémákat.

Az értekezés kiválóan illusztrált, számos jól követhető ábrát és táblázatot tartalmaz. A szöveg jól követhető, helyesírási hibát alig találni benne. A 600 feletti számú hivatkozás a téma alapos ismeretéről tesz tanúbizonyságot.

A bemutatott munkák igen magas szakmai színvonalat képviselnek. Több helyen mutatja be a transzlációs kutatás eklatáns példáit, amikor a klinikai problémából kiindulva alkalmaz alapkutatási módszereket, így pl. zebradániókat a humán patogenetikai probléma megértéséhez. A munkában számos korszerű molekuláris genetikai technikát alkalmazott. Kifejezetten érdekesek az interallélikus interakciók molekuláris mechanizmusára vonatkozó megfigyelések, ami ezek fizikokémiai hátterét tárták fel.

A jelölt fő eredményeiként az alábbiakat emelem ki:

1. Ritka monogénes nephrológiai szindrómák új génjeit, patogén variánsait és genetikai hátterét azonosította, így a nephroptississel járó Joubert-szindróma esetében az *NPHP1* és a *CEP290* (*NPHP6*) géneket, a Boichis-betegség esetében a *TMEM67* gént. Infantilis nephroptississben az *NPHP2* és az *NPHP3* géneket

azonosította, mint fő felelősöket. Az *NPHS2* V290M variáns késői típusú glomerulosclerosist okoz

2. A világon az elsők között interallélikus interakciókat tárt fel a humángenetikában: az *NPHS2* R229Q variáns patogenitása vonatkozásában, a szteroid-rezisztens nephrosis szindrómában a podocin a nephrin molekulák távolságát és ez által a glomeruláris rés méretét befolyásolja. Az *NPHS2* R229Q variáns oligomerizációja a különböző allélok társulása nyomán változik.
3. Az interallélikus interakciók felismerésére, az inkompletten penetráns variánsok felismerésére és a penetranciájuk meghatározására populációgenetikai módszereket használt ill. fejlesztett ki sikerrel.
4. Egy új szindrómát és ennek genetikai, valamint patogenetikai hátterét tárta fel, ami egy X-kromoszómához kötött nephrosis szindrómával, kataraktával, halláskárosodással, bélgyulladással és csontvelőelégtelenséggel társuló szindróma. Az ennek hátterében azonosított *DKC1* gén egy új nephrosis szindróma gén, aminek a c.616 G>A, p.E206K variánsa a NOP10 fehérje diszkerin katalitikus helyét érintő funkciózavart okoz, és a 18S rRNS pszeudouridilációja is zavart szenved.

A jelölt önálló kutatásra és iskolateremtésre alkalmas képességeit messze bizonyította, nemzetközi színvonalú kutatásai kiemelkedő szaklapokban jelentek meg, mint a Nature Genetics vagy Proc Natl Acad Sci USA. Lendület kutatócsoportot irányít.

Alábbi kérdéseim a munka színvonalát nem érintik:

1. Az interallélikus interakció fogalma kapcsolatba hozható a klasszikus genetikában (domináns vagy recesszív) episztázisnak nevezett fogalommal, ill. utóbbi esetében az interallélikus interakcióhoz hasonló mechanizmusok szerepet játszhatnak?
2. A munkában feltárt nephrophtisist ill. nephrosis szindrómát okozó genetikai eltérések több nem vese manifesztációval is kapcsolatba hozhatók, így központi idegrendszeri, szemészeti és más (pl. gyomor-bélrendszer, csontvelő) szervek érintettségével. Vannak-e információk arra vonatkozóan, hogy az érintett gének a

központi idegrendszerben és a szemben milyen funkcióval bírnak és molekuláris eltéréseik milyen módon vezetnek betegségekhez?

3. A klinikai manifesztációk által érintett szervek megoszlása némi hasonlóságot mutat a mitokondriális betegségekben érintettekkel. Az érintett gének mitokondriális funkciókkal való kapcsolatáról vannak-e esetleg adatok?
4. A Boichis-betegség hátterében feltárt felelős gén, a TMEM67, a COACH syndroma patogenezisében is szerepet játszik. Hogy viszonyul e két betegség ill. a mutációk spektruma egymáshoz?
5. A vizsgált gének jelentékeny része ciliopathiát okoz. Légúti manifesztáció az érintettekben előfordul?

Összességében a jelölt az MTA Doktori címhez szükséges tudományos követelményeket messze teljesíti, sikeres védés esetén a cím megítélését maximálisan javaslom.



Budapest, 2026. február 15.

Igaz Péter

MTA doktora

tanszékvezető egyetemi tanár