

## Opponensi vélemény

Dr. Tory Kálmán

„Új gének és kórfolyamatok nephronophthisisben és nephrosis szindrómában”

című MTA doktori értekezéséről

A tudományos világban nem kérdés, hogy a folyamatosan velünk lévő genomikai fejlődés minden orvosi tudományágat megérintett, többeket annyira intenzíven, hogy a tankönyvet, a napi rutint, következésképpen a napi betegellátást is teljesen átalakította. Ezen diszciplínák közé tartozik a gyermekgyógyászat is. Ez a nagyívű fejlődés rendkívüli eredmények tudhat maga mögött évről évre, még mindig felszálló ágon van, az új felismerések, új megoldások, új kérdések, újabb és újabb területeket nyitnak meg. Noha eredeti elképzelései szerint a gyermekgyógyászaton belül infektológiával tervezett foglalkozni, végül Tory Kálmán doktor ebbe a keringésbe csatlakozott be.

Mielőtt a doktori munka részleteibe mennénk, bíráló fontosnak ítél meg néhány dolgot a pályázó doktori habitusából kiemelni. A publikációs aktivitásával kapcsolatban elmondható, hogy adatlapja szerint tudományos folyóirat cikkeinek száma 64, könyvfejezeteinek száma 36. Összes hivatkozásainak száma 1789, független hivatkozások száma 1435. Hirsch indexe 19, g-index 42. A doktori munkában külön részt szentel az értekezés alapjául szolgáló közlemények felsorolásának; ebben külön feltüntetésre került a jelölt első vagy utolsó szerzős közleményeinek listája, mely szám szerint 22 db. A vonatkozó magyar nyelvű közlemények száma 17 db. A doktori munkához nem csatolja az MTMT alapú tudományometriai adatait, a fentebb említett számok a habitusi adatláról származnak.

Ugyanakkor, a munka tartalmaz egy olyan rövidke bekezdést, ami önmagában is tükrözi Tory Kálmán doktor aktivitását, a bíráló helyénvalónak látta ezt szó szerint citálni: *„Az eltelt 15 évben a Bókay Gyermekklinika Genetika laboratóriumában a rutin genetikai diagnosztika során 365 gént szekvenáltunk részben vagy teljesen, közel 1200 család 3000 családtagjában. Genetikai diagnózist 2024 februárjáig 675 esetben állítottunk fel, 405 index betegnél és további 270 családtagnál. A genetikai diagnózisok közül 155 esetben veseérintettséget, 520 esetben más szervi érintettséget okozó génekben találtunk eltérést. Összesen 230 különböző génben találtunk patogén variánsokat vagy kópiaszám eltéréseket.”*

A teljes értekezés formájában megírt disszertáció terjedelme 225 oldal, szakmai részek 174 oldalt ölelnek át, amit impresszionáló, 603 citátumot tartalmazó irodalomjegyzék zár. A munka rendkívül esztétikus, bíráló számára élvezetes tudományos anyag, noha a tudományos érték megítélésében nem szempont, bíráló megemlíti, hogy a munka stílusa egyedi, több helyen személyes hangvételi megjegyzéseket is tartalmaz: mintegy narratíva a saját munkához, vagy másutt személyes üzenetet küld kollégáinak. Ez egy eredeti hangulatot kölcsönöz az értekezésnek.

Technikai szempontból munka követi az értekezések hagyományos felosztás elveit. A disszertáció 10 fejezetre tagolódik melyek: Bevezetés (29 oldal), Célkitűzés (1 oldal), Módszerek (26 oldal), Eredmények (74 oldal), Megbeszélés (24 oldal), Új tudományos eredmények (1 oldal), Kitekintés (1 oldal), Kitekintés (1 oldal), Köszönetnyilvánítás (2 oldal), Közlemények (5 oldal), Irodalomjegyzék (50 oldal). Az értekezésben 54 ábra szerepel, többségük összetett, színes ábra, a műben 22 táblázat is található.

A jelölt kutatómunkája a herediter vesebetegségek molekuláris genetikai hátterének vizsgálatára irányul, ezen belül két fő terület köré szerveződik. Egyrészt a ciliopathiák spektrumába tartozó nephronophthisis genetikai heterogenitásának, a fő kóroki géneknek és a genotípus–fenotípus összefüggéseknek a feltárását célozza. Másrészt, a podocytopathiák molekuláris mechanizmusainak vizsgálatával a glomeruláris filtráció szerveződésében szerepet játszó fehérjék funkcionális kapcsolatait elemzi. Kutatásai harmadik koncepcionális iránya az autoszomális recesszív öröklés modern értelmezéséhez kapcsolódik, ezen belül az interallélikus kölcsönhatások és az inkomplett penetrancia definiálása. Ezt egészíti ki új, komplex szervi érintettséggel járó monogénes kórkép azonosítása és patomechanizmusának vizsgálata. Összességében ezek a kutatások bizonyos ritka, mendeli öröklődésű vesebetegségek genetikai okainak feltárásától a molekuláris patomechanizmusok megértéséig ívelnek, és a klinikai alkalmazhatóság szempontjából is egységes, transzlációs szemléletű kutatási programot alkotnak.

A benyújtott anyagban néhány elütések kívül, mint pl. csontvelő-elégtelenséggel; vagy Joubert szindróma hibás sortöréssel, ill a publikációs listában néhány folyóirat-rövidítés és évszám közötti szóköz nem egységes (pl. „Nat Genet 2014,46:299-304.” vs. máshol szóközzel) érthetőséget zavaró hibát nem találtam.

A 166. oldalon egy oldalban 8 pontba szedve összegzi új megállapításait, ezek jelölt szerint a következők:

1. A nephronophthisissal járó Joubert-szindróma major génjei az *NPHP1* és a *CEP290 (NPHP6)*. Az *NPHP1* delécióhoz egyes esetekben társuló extrarenális érintettség enyhébb, és más gének episztatikus hatására vezethető vissza.
2. A *TMEM67* gén hypomorph variánsai Boichis-betegséget: juvenilis nephronophthisist és májfibrozist okoznak. A *TMEM67* egy új nephronophthisis gén.
3. Az infantilis nephronophthisis major génjei az *NPHP2* és az *NPHP3*. Az esetek többségében jellegzetes extrarenális tünetek társulnak a két formához.
4. Az *NPHS2* R229Q variánsa csak meghatározott 3' aminosavcserét okozó variánsokhoz társulva okoz betegséget. Egy humán variáns patogenitása függhet tehát a másik szülői allélon örökölt variánstól. 5. A szteroid-rezisztens nephrosis szindrómában leggyakrabban érintett fehérje, a podocin szabályozza a nephrin molekulák közötti távolságot, így a glomeruláris rés legkisebb méretét. Az *NPHS2* R229Q interallélikus interakciói ezen hatásból fakadnak: a patogén társulások oligomerizációja megváltozik, így növelik a nephrin-nephrin távolságot.
6. Lehetséges az inkompletten penetráns és interallélikus interakció- függő variánsok azonosítása autoszomális recesszív betegségekben.
7. A *DKC1* c.616 G>A, p.E206K variánsa egy nephrosis szindrómával, szürkehályoggal, halláskárosodással, bélgyulladásal és csontvelő- elégtelenséggel járó, X-hez kötött kórképet okoz. A variáns a diszkerin katalitikus helyét érinti, és megváltoztatja a NOP10 fehérjéhez való kapcsolódását. A p.E206K csere hatására a 18S rRNS pszeudouridilációja zavart szenved, aminek szerepe van a betegség kialakulásában. A *DKC1* egy új nephrosis gén.
8. Az *NPHS2* V290M variáns késői típusú glomerulosclerosist okoz. A *PKHD1*-negatív ARPKD esetek fenokópiák.

Bíráló kérdései a következők:

1. Az NPHS2 R229Q variáns allélfüggő patogenitásának modellje alapján véleménye szerint vannak szempontok, melyek szerint célszerű lehet a klinikai genetikai gyakorlatban újraértelmezni a „patogén” és „valószínűleg patogén” variánsok klasszifikációját bizonyos autoszomális recesszív betegségekben?

2. A kidolgozott populációgenetikai algoritmus penetranciabecslése milyen mértékben érzékeny a referenciapopuláció megválasztására? Lehetségesek a populációstratifikációból és az adatbázisok eltérő minőségéből adódó torzítások?

3. A ciliopathiákban kimutatott episztatikus hatások alapján várható-e, hogy a jövőben poligénes vagy módosító allél alapú prognosztikai modellek készüljenek? Véleménye szerint milyen esetszám lenne szükséges ezek klinikai validálásához?

4. A DKC1 variáns által okozott mechanizmus esetében véleménye szerint szükségesek-e további bizonyítékok annak eldöntésére, hogy a glomeruláris károsodás közvetlen következménye-e a pszeudouridiláció zavarának, vagy másodlagos, sejtspecifikus érzékenység eredménye?

5. A *DKC1* c.616 G>A, p.E206K variánsát az OMIM adatbázis szerint eddig egyetlen pedigrében találták meg, az ismertett komplex fenotípus is egyedi. Mit tart ezzel kapcsolatban a lehetséges legvalószínűbb indoknak?

6. Általában, mennyiben lehetnek populáció specifikusak a betegségekkel kapcsolatos elemzései?

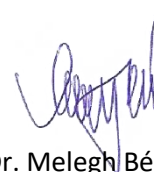
Jelen bíráló az OMIM adatbázisban is tükröződő, azt mintegy referenciaként véve, a jelölthöz köthető következő főbb, részben első közlés jellegű megfigyeléseket fogadja el jelentős eredeti megfigyelésként:

- Az NPHP2 és NPHP3 gének major szerepének igazolása az infantilis nephronophthisisben – betegségdefiniáló első közlés, amely a klinikai altípust genetikai szinten meghatározta.
- A TMEM67 gén kóroki szerepének azonosítása nephronophthisis–májfibrozis fenotípusban – új gén–fenotípus kapcsolat, az első bizonyító közlések egyikeként.
- Az NPHP1-hez társuló extrarenális tünetek episztatikus genetikai hátterének leírása (AH11 módosító hatás) – a ciliopathiák fenotípusos variabilitásának egyik első genetikai magyarázata.
- A DKC1 gén fenotípus-spektrumának nephrosis szindrómával való bővítése riboszomopathiás mechanizmussal – új szervi érintettség első leírása ismert OMIM-génhez, funkcionális bizonyítékkal.
- Az NPHS2 R229Q variáns allélfüggő patogenitásának felismerése – az autoszomális recesszív öröklés molekuláris értelmezését módosító, paradigmaváltó megfigyelés, amely az OMIM variáns-interpretációjában is megjelenik.
- Az NPHS2 V290M variáns enyhe, késői fenotípusával járó podocytopathia leírása – klinikailag releváns variáns–fenotípus korreláció.

A felsorolt megfigyelések közül tehát három betegségdefiniáló első közlésnek tekinthető az OMIM szerint is, egy pedig az öröklésment molekuláris szemléletét módosító paradigmaváltó eredmény.

Mindezek alapján a pályázó doktori habitusát, a benyújtott értekezést, valamint a doktori műben összefoglalt tudományos eredményeket figyelembe véve messzemenően javaslom a nyilvános vita kitérését, és sikeres védelem esetén az MTA doktora fokozat odaítélését.

Pécs, 2026. február 24.



Dr. Melegh Béla

egyetemi tanár