

Válaszok Igaz Péter professzor úr kérdéseire:

Hálásan köszönöm Igaz Péter professzor úr bírálatát, kérdéseit, elismerő szavait. Külön öröm számomra, hogy a személyes, kulisszatitkokat is bemutató leírás élvezhetőbbé tette a hosszú értekezés olvasását.

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?

Az interallélikus interakció egy gén két alléljának, az episztázis két különböző génnek az egymásra gyakorolt hatását írja le. Az interallelikus interakció nem változtatja meg egy betegség vagy egy szervi érintettség monogén eredetét, az episztázis megteheti. A szó szoros értelmében nem hozhatóak összefüggésbe, de mindkettő befolyásolhatja a penetranciát és az expresszivitást. Az interallelikus interakció a humán genetikában rendkívül ritka jelenség, a kifejezést is keresnünk kellett az R229Q patogenitásának megértésekor. Arra, hogy egy recesszív episztatikus hatás interallelikus interakció függvényében alakuljon ki, nem találtam példát az irodalomban.

2. A munkában feltárt nephronophthisist 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?

A TMEM67 és az RPGRIP1 teljes funkcióvesztése Meckel-Gruber szindrómában exencephaliához, hypomorph variánsaik Joubert szindrómában cerebellaris vermis hypoplasiához vezetnek. Mindkét fehérje a primer csilló tranzíciós zónájában helyezkedik el. A primer csilló emlőskben a sonic hedgehog (SHH) jelátvitelben meghatározó szerepet játszik. Ennek károsodása esetén a kisagyi szemcsesejt-progenitorok nem érzékelik a Purkinje sejtek által termelt Sonic Hedgehog fehérjét, így nem proliferálnak, ami migrációjuk elmaradásához, és vermis hypoplasiához vezet. Ugyanezen SHH jelátviteli út-károsodás ismert szerepet játszik coloboma kialakulásában, maga az SHH fehérje kóroki variánsa is colobomához vezet. Az exencephalia, mint velőcső záródási rendellenesség, a szintén csillóhoz kötött Wnt jelátviteli útvonal, és a planáris sejt polaritás károsodásának eredménye. Retinaérintettséghez ciliopátiákban a fotoreceptor sejtekben a külső és belső szegmens között lévő 'összekötő csilló' károsodása vezet, aminek a szerkezete a primer csillóéhoz hasonló. A TMEM67- és az RPGRIP1-kapcsolt betegségekben azonban ritka a retinopátia.

Az ezen betegségeknél lényegesen ritkább, diszkerin-kapcsolt cataracta mechanizmusa nem ismert. A cataracta genetikailag rendkívül heterogén, több, mint száz gén károsodásából fakadhat. Ezen gének bármelyikéről képződő mRNS lehet a pseudouridiláció károsodásának áldozata.

A DKC1-kapcsolt betegségben megváltozott pseudouridilációs mintázatot tervezünk vizsgálni: ez segíthet a későbbiekben az egyes szervi érintettségek mechanizmusának megértésében. A szervi érintettségek molekuláris mechanizmusa várhatóan különböző, hiszen az öröklésmenetük is az (domináns cataracta vs. recesszív glomerulopátia).

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?

A nephrocystinek csillófehérjék, illetve sejt-sejt közötti interakcióban vesznek részt, a podocin a résmembránban, a diszkerin a sejtmagban található. A diszkerin által mediált pszeudouridilációnak számos szubsztrátja van, de nem ismert köztük egyelőre mitokondriális RNS. A *DKC1*-kapcsolt betegséggel jelenleg kezelt hatéves fiúnak rendszeresen vizsgáljuk a laktátszintjét, mely normális tartományban van. Nem ismert tehát közvetlen mitokondriális funkciókárosodás a vizsgált betegségekben. A szintén pszeudouridiláció károsodáson alapuló pszeudouridin-szintáz 1 (PUS1)-mediált MLASA (Myopathy + Lactic Acidosis + Sideroblastic Anemia) betegségben alakul ki mitokondriális myopathia. Ennek magyarázatát az adja, hogy a PUS1 szubsztrátjai között mitokondriális tRNS molekulák is vannak.

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?

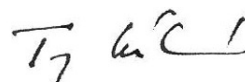
A *TMEM67* pleiotropiája még a ciliopátiák között is igen kifejezett. Biallélikus funkcióvesztő variánsai exencephaliát és magzati korban letális Meckel-Gruber szindrómát okoznak. A hypomorph variánsai okozhatnak idegrendszeri és szemészeti érintettséggel (cerebellaris vermis hypoplasiával, oligophreniával, ataxiával, colobomával és májfibrozissal) járó COACH szindrómát, vagy izolált máj- és veseérintettséggel járó Boichis betegséget. Kezdetben azt gondoltuk, hogy az idegrendszeri érintettséggel járó COACH szindróma és az azzal nem járó Boichis betegség között is a kóroki variánsok minősége tesz különbséget, és az eredeti leírásban ezt a magyarázatot is adtuk. Azonban a hazánkban is gyakori, a nephronophthisis második leggyakoribb okát adó Cys615Arg variánst megtaláltuk homozigóta formában idegrendszeri érintettséggel járó és nem járó formákban is. A COACH szindrómát és a Boichis betegséget elkülönítő idegrendszeri és a szemészeti érintettség így minden bizonnyal másodlagos gének módosító hatásának is a következménye.

5. A vizsgált gének jelentékeny része ciliopathiát okoz. Légúti manifesztáció az érintettekben előfordul?

A ciliopathia elnevezést a primer, nem motoros csilló károsodásából fakadó betegségekre vezették be a századunk első éveiben. A korábban felismert, motoros csilló károsodásából fakadó betegségekre nem használták ezt a szót. A primer csilló károsodása rendszerint nem okoz légúti érintettséget. A 16 *NPHP2*-kapcsolt infantilis nephronophthisisben szenvedő gyermekből négynek volt ismétlődő bronchitise, ami az esetenként társuló laterális zavarral együtt felveti az inverzin szerepét a motoros csilló működésében is. Ha elő is fordul ciliopathiákban légúti érintettség, az lényegesen enyhébb, mint a motoros csilló károsodásából fakadó primer ciliális diszkinéziákban. A ciliopathiák ritka formája a Jeune-szindróma, ami az intraflagellaris transzport károsodása révén okoz szűk mellkast, és akár fatális légzési elégtelenséget. A vizsgált gének károsodása azonban nem okoz Jeune szindrómát.

Köszönöm a kérdéseket.
2026.06.03.

Tisztelettel:


Tóty Kálmán