

Válaszok Melegh Béla professzor úr kérdéseire

Hálásan köszönöm Melegh Béla Professzor úrnak, hogy az értekezésem olvasására, bírálatára időt szánt. Külön köszönöm a számunkra is sok örömet és motivációt jelentő klinikai munkánkra tett elismerő szavait.

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?

Igen. Az ACMG klasszifikáció nem veszi figyelembe, hogy mely variánsokhoz társul egy variáns a másik szülői allélon, és valószínűtlennek tartja a gyakori variánsok ritka monogén betegségben való szerepét. Az Európában 3,7% allélfrekvenciájú R229Q variánst kezdetben benignusnak tartották, majd hypomorphnak, míg megértettük, hogy nem pusztán patogén, hanem a megfelelő társulásokban kompletten penetráns is. Interallelikus interakció révén tehát egy gyakori variáns is lehet kompletten penetráns ritka mendeli betegségben, akár egynél kisebb Odds hányadossal is. Ezen lehetőség is megváltoztatja az ACMG szerinti besorolást, hiszen az kizárja ennek lehetőségét: „(OR...) below 1.0 mean there is a negative association between the variant and the risk of disease” (Richards S et al, Genet Med, 2015;17:405–424.).

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

Igen, érzékeny rá. Az autoszomális recesszív betegségeket populáció-specifikus alapító variánsok okozzák, melyek allélfrekvenciája jelentősen különbözhet az egyes populációkban. Ezért fontos a kontroll és a betegpopuláció etnikai egyezése. A populációgenetikai algoritmus jelenleg a gyakori variánsok penetranciáját tudja csak megítélni, amik korán alakultak ki a humán evolúció során, és nagyobb földrajzi területen terjedtek el. Ezen gyakori variánsok hatását kevésbé befolyásolja a nem tökéletes etnikai egyezés, mert nagyobb területen, közeli populációkban is hasonló a gyakoriságuk. A ritkább variánsok megítéléséhez egyre fontosabb lesz a pontos egyezés, amit az egyre növekvő méretű nemzeti átlag- és betegpopulációs adatbázisok fognak lehetővé tenni. Ezért hoztuk létre azt a webalapú alkalmazást, aminek a révén bárki tudja vizsgálni a saját nemzeti kohorszána variánsait. Igazán meggyőző az lesz, ha egy variáns penetranciáját több populációban is hasonlónak találjuk.

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

Igen, készülnek poligénis prognosztikai modellek vesebetegségekben, és várható, hogy ezek befolyásolják a betegség prognózisáról alkotott képünk. Miután a módosító variánsok hatása jellemzően csekély, nagy esetszámú vizsgálatok tudják rendszerint igazolni a hatásuk. A fő nehézségnek az látszik, hogy a monogénis betegségekben szenvedők száma alacsony, a kóroki variánsok pedig igen heterogének, így nagy kihívás homogén betegpopulációban vizsgálni a módosító variánsok hatását. Több nemzeti kohorsz együttes vizsgálata ezért rendszerint elengedhetetlen, és sokszor még ez sem elégséges. Az egyik ilyen erőfeszítés a homozigóta *NPHP1* delécióhoz társuló retinopátia kialakulásának megértésére irányul. Ezen viszonylag gyakori, genetikailag homogén populációban, száznál több retinopátiában szenvedő betegben is nehéz a francia kollégáknak megtalálni azon módosító variánsokat, amik a retinopátiát magyarázzák. Amennyiben a hatás nagymértékű, a szükséges esetszám alacsonyabb lehet, így *SRPK3*-asszociált izomdisztrófiában 25 család 33 érintett tagjának vizsgálata elég volt a *TTN* variánsok döntő szerepének bizonyításához (Töpf A et al, Nat Genet, 2024;56:395-407.).

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?

Igen, rendkívül izgalmas, hogy a diszkerin-mediált funkcióvesztés hogyan okoz podocytopathiát. Glomerulopathiát számos mechanizmus okozhat, köztük a tRNS módosításának zavara Galloway-Mowat szindrómában, ezért az RNS-módosítás-podocytopathia kapcsolat nem újkeletű. A diszkerin-mediált pszeudouridiláció károsodása számos úton vezethet podocytopathiához. Riboszomopathiát okoz, ezt kimutattuk, de hogy ez felel-e a podocytopathiáért, vagy egy mRNS pszeudouridilációjának a zavara, további vizsgálatot igényel. Más riboszomopathia nem okoz podocytopathiát, így valószínűtlen, hogy ennek másodlagos hatásából fakadjon a glomerulopathia. Nem adtuk fel annak lehetőségét, hogy a pszeudouridiláció hatását pontosítsuk: készülünk egy nephrectomián átesett érintett fiú veséjéből kivont RNS vizsgálatára, esetleges pszeudouridilációs mintázatában látott eltérés azonosítására.

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?

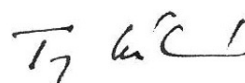
A *DKC1* teljes funkcióvesztése több fajban letális. A humán gén LOF variánsokkal szembeni intoleranciája és betegekben soha le-nem-írt volta alapján valószínűleg emberben is az. A kezdetben leírt, diszkeratózist okozó variánsai a diszkerin legkevésbé konzervált régiójában vannak. Az Archeákban is konzervált glutaminsavat érintő E206K által okozott funkcióvesztés súlyosabb, de ez sem teljes, így az általa okozott betegség nem letális. A hatása így nagyon specifikus, az étellel még éppen összeegyeztethető. Jól tükrözi a hatás specifikusságát, hogy a NOP10 fehérjében is ugyanezen kapcsolódást károsító aminosavcsere okozta ezen fenotípust. A CHINE szindróma így valószínűleg a diszkerin-NOP10 kapcsolódás károsodásából fakad. Ezen rendkívül specifikus, valószínűleg csak pár aminosavcsere esetén megvalósuló hatás miatt lehet ilyen mértékben ritka a betegség.

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

A variáns lehet populációspecifikus, a következtetés rendszerint nem. Az R229Q példája alapján, ezen variáns allélfrekvenciája is különbözik az egyes populációkban, a patogenitásának a társult variánstól való függése azonban ugyanaz. Hasonlóan, egy inkompletten penetráns variáns, amennyiben előfordul más populációban, az várhatóan ott is inkompletten penetráns lesz. Elképzelhető, hogy az expresszivitásán módosít a másik etnikum eltérő genetikai háttere, de egy monogénes betegségben ennek hatása rendszerint nem jelentős.

Köszönöm a bírálatot és a kérdéseket.

Tisztelettel:



Tóty Kálmán

2026.06.03.