

Válaszok Prohászka Zoltán professzor úr kérdéseire

Köszönöm Prohászka Zoltán professzor úr bírálatát és szavait. Igen megtisztelő, hogy az értekezést lebilincselőnek, a munkánkat értékesnek találta.

1, Az interallélikus interakcióra vonatkozó kérdés:

Dolgozatában úgy értékelte az interallélikus interakciós mechanizmust, mint amely befolyásolhatja egyes recesszív öröklésmenetű betegségek esetén az adott variáns(ok) patogenitásának értékelését. Külön kiemelte, hogy ez a mechanizmus az oligomereket képező fehérjékhez kapcsolódó betegségekben játszhat szerepet. Nem írta azonban le, hogy homo- vagy heterooligomerekre gondolt, vagyis elképzelhető-e, hogy nem interallélikus, hanem episztatikus kölcsönhatások is igazolhatók lesznek ezekben a ritka betegségekben? Mit gondol erről? Befolyásolhatja „A gén” ritka, inkompletten penetráns, recesszív variációjának megítélését (patogenitását) egy „B gén” ritka variációja, ha A és B gén fehérjeterméke között működési kapcsolat van? Ha igen, tudna rá példát mondani?

Dolgozatomban ugyanazon molekula, a podocin (homo- és hetero)oligomerjeit vizsgáltam. Más gének egymásra gyakorolt, variánsfüggő hatásának többször merült fel a lehetősége, mint ahányszor ezt a hatást bizonyítani sikerült volna. Digénikus öröklődés nem kivételes a humán genetikában, de az igen, hogy ez specifikus variánsok egymásra gyakorolt hatásából fakadjon. Jelenleg Alport-szindrómában kutatjuk ennek lehetőségét, ahol a kollagén polimereket három gén termékei adják. Az *NPHS2* interallelikus interakciói két specifikus variáns közötti domináns negatív hatásból fakadnak, ami funkcióvesztéshez vezet. Két gén kölcsönhatásából fakadó funkcióvesztést írtak le 'triallélikus' öröklődésként Bardet-Biedl szindrómában az ezredfordulón (Katsanis N et al., Science, 2001;293:2256-9.). Az elmúlt két évtizedben azonban ezen triallélikus öröklődés létét nem erősítették meg, s ma a klinikai gyakorlatban ezen lehetőséggel nem számolunk. Jóllehet érdemi funkcióvesztést két gén esetében legalább három allél érintettsége alapján várnánk, leírtak két heterozigóta variáns együttállása esetén is digénikus öröklődést, retinitis pigmentosában, *RDS* és *ROM1* heterozigóta variánsok esetén (Kajiwaru K et al. Science. 1994 10;264:1604-8.). Ezek azonban nem specifikus variánsok közötti interakciók, így nem felelnek meg az *NPHS2* interallelikus interakcióinak. Specifikus variánsok közötti interakcióból fakadó digénikus betegséget nem találtam sem az irodalomban, sem a klinikai munkám során.

2, A felismert interakciók terápiás vonatkozásaira vonatkozó kérdés:

Munkásságának kiemelkedő értéke az alaposság, amely több kérdésfelvetésénél is megnyilvánult abban, hogy a folyamatok leírását és jellemzését követően a pontos (fehérjeszerkezettel, modellezéssel, evolúciós konzerváltsággal, stb. alátámasztott) molekuláris ok-okozati kapcsolatokat is feltárta. Az ilyenfajta struktúra-funkció összefüggések megértése különösen értékes lehet gyógyszerfejlesztési szempontból. Ismer olyan munkákat vagy terveket, amelyek a pseudouridilációt, vagy a podocin/nephrin kapcsolatot célozzák terápiás fejlesztési céllal? Hasznosulhatnak ilyenfajta fejlesztések során a jelen műben leírt egzakt eredmények?

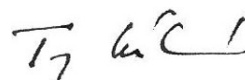
A pszeudouridilációban rejlő terápiás lehetőség, ha közvetetten is, de meghatározó volt az mRNS-vakcinák fejlesztésében. Karikó Katalin az uridint különböző módosított nukleozidokra cserélte, és a pszeudouridinre való csere szüntette meg a vakcina immunogenitását.

A kérdés persze aligha erre irányult. A fatális *DKC1*-kapcsolt betegségben reményt az adhatna, ha *ex vivo* génterápia révén, lentivírussal bevihetnénk a csontvelői őssejtekbe az ép *DKC1* kódoló szekvenciát. Ez a hosszú távon rossz prognózist okozó csontvelőelégtelenséget megelőzheti, és talán nem lesz a következő évtizedekben elérhetetlen cél. Az egyetlen jelenleg kezelt, hatéves fiúnak jelentős szívizomérintettsége is kialakult, amit korábban az egyetlen hétéves korig eléő fiú is elszenvedett, így már ezen szervi érintettséget is a betegség részjelenségének tartom. Az életkilátásait várhatóan ez fogja meghatározni. Ezen szövődményt az *ex vivo* génterápia várhatóan nem befolyásolná.

Az R229Q podocin oligomerizáció-függő patogenitását megértve, kezdetben az oligomerizáció gátlását fontolgattuk, ez motiválta az oligomerizáció szerepének kutatását, megértését. Mára értjük, hogy az oligomerizáció hiánya rosszabb, mint a kóros volta, így az oligomerizáció gátlásával többet ártanánk, mint használnánk. Megértve, hogy mi a podocin funkciója, és hogy a nephrin-nephrin kapcsolat kiesése vezet proteinuriához, dolgozunk azon, hogy a nephrin molekulákat juxtamembrán régióban összekötve tudjuk csökkenteni a proteinuriát. Ez egy hosszútávú célkitűzés.

Köszönöm a bírálatot és a kérdéseket.

Tisztelettel:



Tóty Kálmán

2026.06.03.