

Genotípus-fenotípus összefüggések feltárása, funkcionális vizsgálatok és terápiás fejlesztések monogénes bőrbetegségekben

Genotype-phenotype correlations, functional investigations and therapeutic developments in monogenic skin diseases

NAGY NIKOLETTA DR.^{1,2}, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet¹,
Ötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt 10 év genetikai és genomikai kutatómunkájának eredményeként a monogénes bőrbetegségek megismerésében hatalmas előrelépések történtek: 35 új kórkép került leírásra, illetve 131 új kóroki gén került azonosításra, amelyhez munkacsoportunk a kután teleangiectasiával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindróma leírása, valamint az USB1 gén azonosítása révén járult hozzá. Igazoltuk, hogy familiáris cylindromatózis, multiplex familiáris trichoepitheliomatózis és Brooke-Spiegler szindróma nem különböző entitások, hanem ugyanazon betegség, a CYLD kután szindróma eltérő megjelenésű klinikai variánsai. A terápiás fejlesztések területén az intradermális allogén fibroblaszt injekciós sejterápia későbbi gyógyszeres kezelésre váltásának kidolgozásához járultunk hozzá.

Kulcsszavak:

monogénes bőrbetegségek – geodermatosis – genomikai – funkcionális, – terápiás fejlesztések

SUMMARY

Genetic and genomic research over the past 10 years resulted in huge advances in the understanding of monogenic skin diseases: 35 new diseases have been described and 131 new pathogenic genes have been identified with our contribution: with the first description of cutaneous teleangiectasia and familial oropharyngeal cancer syndrome and the identification of the USB1 gene. We demonstrated that familial cylindromatosis, multiple familial trichoepitheliomatosis, and Brooke-Spiegler syndrome are not different entities but the clinical variants of the same disease, the CYLD cutaneous syndrome. Regarding therapeutic developments, we contributed to the development of future drug therapies replacing the original cell therapy of intradermal allogeneic fibroblast injections.

Key words:

monogenic skin disease – geodermatosis – genomic – functional – therapeutic developments

Rövidítések:

ATR: ataxia telangiectasia és Rad3-kapcsolt gén
BSS: Brooke-Spiegler szindróma
CPN: neutropeniával társuló Clericuzio típusú poikiloderma
COL7A1: 7-es típusú kollagént kódoló gén
CTSC: cathepsin C gén
CYLD: cylindromatózis gén
F12: koagulációs faktor 12 gén
FAT: FRAP, ATM és TRRAP funkcionális domén
FC: familiáris cylindromatózis
FCTCS: kután teleangiectasiával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindróma
FGFR2: fibroblaszt növekedési faktor receptor 2
FPLCA1: familiáris lokalizált kután amyloidosis

GIP3: interferon indukált fehérje 6
HAEIII: hereditár angioneurotikus ödéma III-as típusa
HB-EGF: heparin kötő epidermális növekedési faktor
HeLa: immortalizált méhnyakrák sejtvonal
HMS: Haim-Munk szindróma
MFT1: multiplex familiáris trichoepitheliomatózis 1-es típus
miR: mikro RNS
NEMO: nukleár factor kappaB kináz inhibitor
OODD: odonto-onycho-dermális diszplázia
p53: tumor fehérje p53
PLS: Papillon-Lefèvre szindróma
PRINS: stressz indukálta psoriasisal összefüggésbe hozott hosszú nem kódoló RNS
RDEB: recesszív disztrófiás epidermolízis bulloza

SSPS: Schöpf-Schulz-Passarge szindróma

USB1: U6 snRNS biogenezis foszfodiészteráz 1 gén

WNT10A: szárny nélküli típusú MMTV integrációs hely család 10A gén

A monogénes betegségek kialakulását tekintve egy gén defektusa döntő hatása, azonban mára már bizonyosnak tekinthető, hogy ún. modifikátorgének termékei, epigenetikai hatások és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják a betegségért felelős gén fenotípusos manifesztációját. A humán monogénes betegségek jelenleg ismert száma mintegy 6000. Mindezen monogénes betegségek háttérben nem pontosan ugyanennyi gén áll, hanem kevesebb. Ennek egyik oka az, hogy egyes gének mutációi környezeti és egyéb genetikai tényezők hatására különböző betegségek kialakulásához vezethetnek (1, 2). Az elmúlt 10 évben a monogénes betegségek háttérben álló kóroki gének és kóroki variánsok felderítésében hihetetlen előrelépések történtek, köszönhetően a lezajlott hatalmas léptékű technológiai fejlődéseknek, ami lehetővé tette az emberi géntérkép közzétételét és az újgenerációs szekvenáló rendszerek elterjedését.

Kóroki gének, kóroki variánsok azonosítása, genotípus-fenotípus összefüggések feltárása

A monogénes bőrbetegségek háttérben álló kóroki gének, kóroki variánsok azonosítása, genotípus-fenotípus összefüggések feltárása óriási jelentőséggel bír, mivel hozzájárul a pontos diagnózis felállításához, a betegség természetének, etiológiájának, ismétlődési kockázatának, prognózisának megítéléséhez. Továbbá a genetikai tanácsadás, prenatális diagnosztika, preimplantációs genetikai vizsgálatok révén hozzájárul egészséges utódok születésének elősegítéséhez. Az alapító hatás, mutációs forrópontok azonosítása erősíti a betegség eredetének megismerését. Az azonos genetikai háttérrel rendelkező betegségek esetében a genotípus-fenotípus összefüggések feltárása hozzájárul a klinikai variánsok azonosításához és egy közös kórképbe vagy betegségecsoportba történő besorolásához. A továbbiakban saját munkacsoportunk eredményeivel szemléltetjük a fenti törekvések fontosságát a monogénes bőrbetegségek megismerésének területén.

A kután teleangiectasiával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindróma (FCTCS, OMIM 614564), jellegzetes klinikai tünetei a bőrön kialakuló teleangiectasia és az oropharyngeális malignus daganat kialakulása (3). A betegség autoszómális domináns öröklődésmentet mutat. Ezt a betegséget munkacsoportunk írta le elsőként egy 5 generációs, 24 érintett családtagot tartalmazó amerikai család vizsgálata kapcsán (3). A vizsgált egyének esetében a teljes genomot lefedően polimorfizmusok kerültek genotipizálásra a Human Mapping 10K 2.0 Affymetrix array felhasználásával. Autoszómális domináns öröklődést és teljes penetranciát feltételezve parametrikus kapcsoltsági vizsgálatot végeztünk. A vizsgálati eredményeink által feltárt régió szűkítése mikroszatellita markerekkel történt. A kóroki gént direkt szekvenálással azonosítottuk. A be-

tegség háttérben az ataxia teleangiectasia és Rad3-kapcsolt génen (*ATR*) génen novum heterozigóta misszensz mutációt azonosítottuk (p.Gln2144Arg) a vizsgált érintett családtagok perifériás vérmintájából izolált genomi DNS-en (3). A mutációt a vizsgált, klinikailag tünetmentes családtagokban, illetve 220 egészséges kontroll egyénben nem detektáltuk. A mutációt az érintett családtagok esetében eltávolított daganatszövetben homozigóta vagy hemizigóta formában detektáltuk, a heterozigótaság elvesztése megerősítette az *ATR* gén kóroki szerepét a daganat kialakulásában, illetve rávilágított az *ATR* gén tumorszuppresszor szerepére (3).

A neutropeniával társuló Clericuzio típusú poikiloderma (CPN, OMIM 604173) jellegzetes klinikai tünetei a poikiloderma, a palmoplantáris keratoderma, a köröm rendellenességek, a rekurrens infekciók és a neutropénia, a betegség autoszómális recesszív öröklődésmentet mutat (4, 5). Vizsgálatainkat a betegségben érintett, 4 generációs, a 3. generációban rokonházasságot tartalmazó marokkói családban végeztük el (4, 5). A Human Mapping 10K 2.0 Affymetrix array a gyártó protokollja szerinti alkalmazással történt. Egy olasz munkacsoporttal együtt elsőként azonosítottuk a betegség háttérben álló U6 snRNS biogenezis foszfodiészteráz 1 (*USB1*) gént, a vizsgált családban novum homozigóta deléciót (p.Pro60fs) detektáltunk (5, 6).

A recesszív disztrófiás epidermolízis bulloza (RDEB, OMIM 226600) mechanikai traumát követően vagy látzólag spontán, a bőrön kialakuló, hólyagképződéssel járó betegség, autoszómális recesszív öröklődésmentet mutat és háttérben a VII-es típusú kollagént kódoló *COL7A1* gén mutációit azonosították (7). Egy recesszív disztrófiás epidermolízis bullozában érintett betegünk esetében egy kevésbé fragilis csecsemőnyérnyi bőrfelületet detektáltunk (7). A páciens perifériás vérmintájából izolált genomi DNS-en egy heterozigóta nonszensz mutációt detektáltunk a 13. exonban (p.Arg578Ter) és egy heterozigóta frameshift mutációt detektáltunk a 104. exonban (p.Gly2593fs). A páciens fragilis, illetve a kevésbé fragilis bőrfelületeiből vett mintáinak genomi DNS-en mindkét mutációt detektáltuk. A cDNS-ek tekintetében a fragilis bőrminta esetében mindkét mutáció jelen volt, azonban a kevésbé fragilis bőrminta esetében csak a 13. exonban lévő nonszensz mutációt azonosítottuk. A cDNS-ek szekvenálásával a kevésbé fragilis bőrfelület esetében olyan allélt igazoltunk, ami egyik mutációt sem tartalmazta és az exon 21 polimorfizmus esetében (rs1264194) az apai A allél volt detektálható. Feltételezzük, hogy az exon 21 és exon 104 között kialakult egyszeres intragenikus kereszteződés állhat a fragilitás csökkenésének háttérben (7).

A hereditár angioneurotikus ödéma a kután, szubkután szövetek rohamokban jelentkező duzzanatával járó betegség, ha a garat és gége képleteit is érinti, akkor a légutak elzáródását is eredményezheti. A hereditár angioneurotikus ödéma III-as típusa (HAEIII, OMIM 610618) főként nőket érint, autoszómális domináns öröklődést mutat részleges penetranciával, háttérben a koagulációs faktor 12 (*F12*) gén funkcionyeréses mutációi állnak (8). A vizs-

szatérően jelentkező angioneurotikus ödémás rohamok kialakulása a gén mutációjának hordozása mellett magas ösztrogén szinttel járó állapotokhoz társul, ennek molekuláris hátterében az áll, hogy a gén promoter régiója egy ösztrogén érzékeny részt tartalmaz, így a magas ösztrogén szint hatására fokozott aktiváció jöhet létre (8). Vizsgálatainkat egy, a betegségben érintett, 3 generációs brit családban végeztük el. Egy rekurrens, misszensz mutációt (p.Thr328Lys) azonosítottunk az *F12* génen. Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy az európai páciensek és az általunk vizsgált brit család esetében ugyanazon mutáció kialakulásához ugyanazon alapító hatás vezetett (8).

A *Schöpf-Schulz-Passarge szindróma* (SSPS, OMIM 224750) és az odonto-onycho-dermális diszplázia (OODD, OMIM 277980) átfedő klinikai tüneteket mutató betegségek, átfedő tüneteik a palmoplantáris keratoderma, a fogászati rendellenességek, csökkent szőrzet mennyiség és köröm rendellenességek. Mindkét betegség autoszómális recesszív öröklődést mutat, hátterükben a szárny nélküli típusú MMTV integrációs hely család 10A (*WNT10A*) gén mutációi ismertek (9, 10). A két betegség klinikai elkülönítésében nagy jelentőséget tulajdonítottak a szemhéj-cisztáknak, melyeket a *Schöpf-Schulz-Passarge szindróma* jellegzetességének tartottak. Egy négy generációs, diverz klinikai tüneteket mutató brit család genetikai vizsgálata kapcsán igazoltuk, hogy a családban a *Schöpf-Schulz-Passarge szindróma* fenotípus kialakulását a gén homozigóta nonszensz mutációja (p.Cys107Ter), míg az odonto-onycho-dermális diszplázia fenotípus kialakulásáért a gén heterozigóta misszensz (p.Phe228Ile) és heterozigóta nonszensz mutációjának (p.Cys107Ter) kombinációja, vagy a gén homozigóta misszensz mutációja (p.Phe228Ile) volt a felelős (9, 10).

A *Brooke-Spiegler szindróma* (BSS, OMIM 605041) egy bőrfüggelék tumorok kialakulásával járó kórkép, autoszómális domináns öröklésmentet mutat, kialakulásáért a cylindromatózis (*CYLD*) gén mutációi a felelősek. Egy *Brooke-Spiegler szindrómában* érintett szegedi családban novum heterozigóta misszensz mutációt (p.His871Gln) azonosítottunk a génen, melynek pathogenetikai hatását funkcionális vizsgálatokkal is alátámasztottuk (11). Egy Szekszárd környéki *Brooke-Spiegler szindrómában* szenvedő családban egy rekurrens nonszensz mutációt (p.Arg936Ter) azonosítottunk a *CYLD* génen, az azonosított rekurrens, nonszensz mutációt egy Észak-angliai, *Brooke-Spiegler szindrómában* szenvedő család is hordozza (12). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy a Szekszárd környéki és a brit család esetében ugyanazon mutáció kialakulásához nem ugyanazon alapító hatás vezetett (12). A Szekszárd környéki és a brit család esetében tapasztalt fenotípusbeli különbségek miatt teljes exom szekvenálást végeztünk és három lehetséges fenotípus modifikátor genetikai variánst azonosítottunk (13, 14). A *CYLD* mutációt a *Brooke-Spiegler szindróma* mellett még további 2 monogénes bőrbetegségben azonosították a familiáris cylindromatózis (FC, OMIM 132700) és a multiplex familiáris trichoepitheliomatózis 1-es típusa (MFT1, OMIM 601606). Mindhárom kórkép bőrfüggelék daganatok kialakulásával

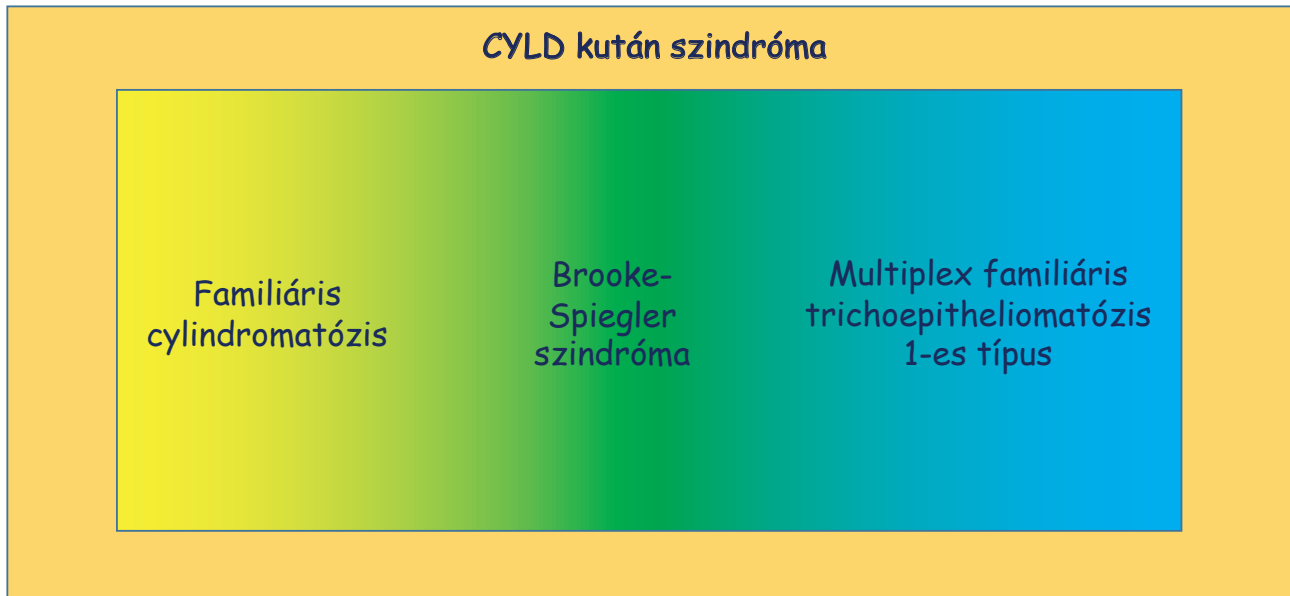
jellemezhető, azonban cylindromatózisban cylindrómák, trichoepitheliomatózisban trichoepitheliomák és *Brooke-Spiegler szindrómában* pedig többféle függeléktumor – cylindrómák, trichoepitheliomák, spiradenomák – kialakulása jellemzi a klinikai képet. Mindhárom kórkép autoszómális domináns öröklődésmentet mutat. Egy spanyol multiplex familiáris trichoepitheliomatózis 1-es típusban szenvedő család esetében egy rekurrens nonszensz mutációt (p.Arg758Ter) azonosítottunk a *CYLD* génen (15). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy az ugyanezen kóroki mutációt hordozó familiáris cylindromatózissal diagnosztizált holland család esetében az ugyanazon mutáció kialakulásához ugyanazon alapító hatás, míg az ugyanezen kóroki mutációt hordozó *Brooke-Spiegler szindrómában* szenvedő osztrák páciens esetében eltérő alapító hatás vezetett (15). Vizsgálataink megerősítik, hogy a korábban három külön entitásként leírt monogénes bőrbetegség nem három különböző betegség, hanem ugyanazon kórkép, a *CYLD* kután szindróma eltérő klinikai variánsai (16).

A *Papillon-Lefèvre szindróma* (PLS, OMIM 245000) és a *Haim-Munk szindróma* (HMS, OMIM 245010) szintén átfedő klinikai tüneteket mutató betegségek – átfedő tüneteik a periodontitis és a palmoplantáris keratoderma – ezen felül a Haim-Munk szindrómát még arachnodactylia, pes planus és acroosteolysis jellemzi (17). Mindkét betegség autoszómális recesszív öröklődésmentet mutat és hátterükben a cathepsin C (*CTSC*) gén mutációit azonosították (17). Egy *Papillon-Lefèvre szindrómában* és egy *Haim-Munk szindrómában* szenvedő beteg esetében ugyanazon rekurrens homozigóta nonszensz mutációt (p.Arg250Ter) detektáltuk a génen (18). Teljes exom szekvenálást végeztünk és két lehetséges fenotípus modifikátor genetikai variánst detektáltunk, melyekről feltételezzük, hogy részt vehetnek a fenotípusbeli különbségek kialakulásáért (19).

Az elmúlt tíz év genetikai és genomikai kutatómunkájának köszönhetően 35 új monogénes bőrbetegség került leírása, ezek közül egy a kután teleangectasiával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindróma. 135 új kóroki gén is azonosításra került ismert klinikai tünetekkel járó monogénes bőrbetegségekben, saját munkánkkal az *USBI* gén azonosításával járultunk hozzá neutropeniával társuló Clericuzio típusú poikilodermában (20). Eredményeink a *Brooke-Spiegler szindróma*, a familiáris cylindromatózis és a multiplex familiáris trichoepitheliomatózis esetében hozzájárultak a nomenklatura megváltozásához (1. ábra), ezeket ugyanis már nem különböző betegségeként, hanem a *CYLD* kután szindróma klinikai variánsai-ként értelmezzük (21).

Monogénes bőrbetegségek pathomechanizmusának feltárása

Az azonosított kóroki variánsok kapcsán végzett funkcionális vizsgálatok hozzájárulnak a monogénes bőrbetegségben érintett jelátviteli útvonalak feltérképezéséhez. A monogénes bőrbetegség által érintett bőrterületek expressziós mintázatának vizsgálata a betegséget jellemző klinikai tünetek kialakulásának jobb megértését segíti.



1. ábra

A CYLD kután szindróma klinikai variánsainak bemutatása.

A familiáris cylindromatózis (FC), a multiplex familiáris trichoepitheliomatózis 1-es típus (MFT1) és a Brooke-Spiegler szindróma (BSS) nem önálló kórképek, hanem a CYLD kután szindróma klinikai variánsai

A bőrben expresszázó nem-kódoló szabályozó RNS molekulák targetjeinek azonosítása pedig a bőr működésének jobb megismerése révén járul hozzá a bőrbetegségek pathomechanizmusának feltérképezéséhez.

A kután teleangiectasiával társuló familiáris oropharyngeális daganat szindrómában szenvedő amerikai család esetében azonosított novum heterozigóta misszensz mutáció (p.Gln2144Arg) az *ATR* génen, a kódolt fehérjének a FAT funkcionális doménjének területén helyezkedik el, amelyről irodalmi adatok alapján ismert, hogy p53 aktiváló hatása van (3). Hydroxyurea aktiváció után a mutációt hordozó fibroblasztok p53 szintje alacsonyabb volt az egészséges fibroblasztokban detektált p53 szinthez képest (3), ezzel igazoltuk az azonosított mutáció kóroki szerepét.

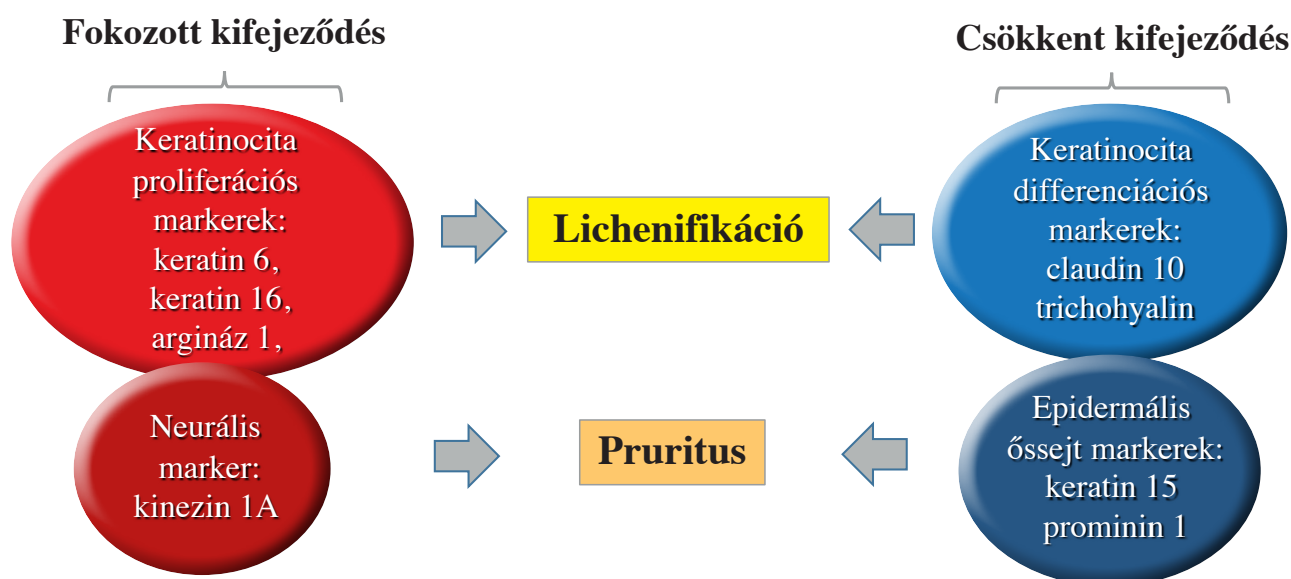
Egy *Brooke-Spiegler szindrómában* érintett szegeci családban novum heterozigóta, misszensz mutációt (p.His871Gln) azonosítottunk a *CYLD* génen (11). Az elévített funkcionális vizsgálataink során a *CYLD* fehérje interakciós partnerét, a NEMO fehérjét immunprecipitáltuk a mutációt hordozó és nem hordozó fibroblasztokból és összehasonlítottuk a NEMO fehérje ubikvitináltságát. A mutációt hordozó fibroblasztokból származó NEMO fehérje esetében jelentősen fokozott ubikvitináltságot detektáltunk, ami arra utal, hogy a misszensz *CYLD* mutáció hordozása csökkenti az enzim deubikvitinációs aktivitását (11).

A familiáris lokalizált kután amyloidosis (FPLCA1, OMIM 105250) az extracelluláris térben lerakódott, kóros 'folding' miatt insolubilissá vált fibrillumok következtében kialakuló heterogén betegségcsoport. A betegség pathomechanizmusának feltárása céljából lézionális és egészséges bőrbioptizás minták gén expressziós min-

tázatának összehasonlítását végeztük el (2. ábra). Fokozott kifejeződést mutató keratinocita proliferációs és csökkent kifejeződést mutató keratinocita differenciációs markereket detektáltunk, amelyek feltehetőleg a betegség egyik jellegzetes klinikai tünetével, a lichenifikációval hozhatóak összefüggésbe (22). Csökkent expressziót mutató epidermális őssejt markereket és fokozott expressziót mutató neurális markert is kimutattunk, melyek feltehetően a betegséget jellemző pruritussal hozhatóak összefüggésbe (22).

Bioinformatikai analízissel a fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (*FGFR2*) 3' UTR régiójában 4 lehetséges mikroRNS-125b kötőhelyet azonosítottunk (23). Felmerült a lehetőség, hogy a mikroRNS-125b-nek a keratinociták proliferációjára gyakorolt szabályozó hatása legalább részlegesen az *FGFR2* révén mediált. Normál humán keratinocitákban a miR-125b túlexpresszáltatása nem befolyásolta az *FGFR2* mRNS mennyiségét, azonban a miR-125b túlexpresszáltatás csökkentette az *FGFR2* fehérje mennyiségét, amely arra utal, hogy a miR-125b szabályozó hatása legalább részben az *FGFR2*-n keresztül valósul meg (23).

A stressz indukálta, pikkelysömörrel összefüggésbe hozott hosszú nem kódoló RNS (PRINS) csendesítése morfológiai változásokat eredményezett HeLa sejtekben (24). A PRINS csendesített és kontroll sejtek expressziós mintázatát cDNS mikroarray-el történt összehasonlítása során az egyik jelentős expresszió csökkenést mutató mRNS az interferon indukált fehérje 6 (*G1P3*) mRNS volt, amely 9-szeres expresszió növekedést mutat a pikkelysömörös lézió melletti bőrben és 400-szoros emelkedést a psoriasisos tünetes bőrben az egészséges epidermishez viszonyítva (24). Ezzel bizonyítottuk, hogy a PRINS nem kódoló RNS egy apoptózis szabályozásában részt vevő fe-



2. ábra

Az FPLCA1 pathomechanizmusának feltárása.

Lézionális (n=4) és egészséges bőrbioptziás minták (n=6) gén expressziós vizsgálata és az eredmények valósidejű PCR-rel történő validálását követően azonosított expressziós eltérések bemutatása

hérje expressziójának befolyásolásával járul hozzá a pikkelysömör betegség kialakulásához.

Az azonosított korábbi variánsok kapcsán végzett funkcionális vizsgálataink hozzájárultak a betegségek pathomechanizmusának jobb megértéséhez, illetve a betegségek klinikai variánsainak értelmezéséhez is (11, 13, 14).

Terápiás fejlesztés recessive disztrófiás epidermolízis bullozában

A recesszív disztrófiás epidermolízis bullozában tett korábbi klinikai megfigyelések igazolták, hogy az intradermális allogén fibroblaszt injekciók az injektált területen a bőr fragilitását csökkentik és időszakosan részlegesen helyreállítják a 7-es típusú kollagén mennyiségét a dermoepidermális junctionban (26).

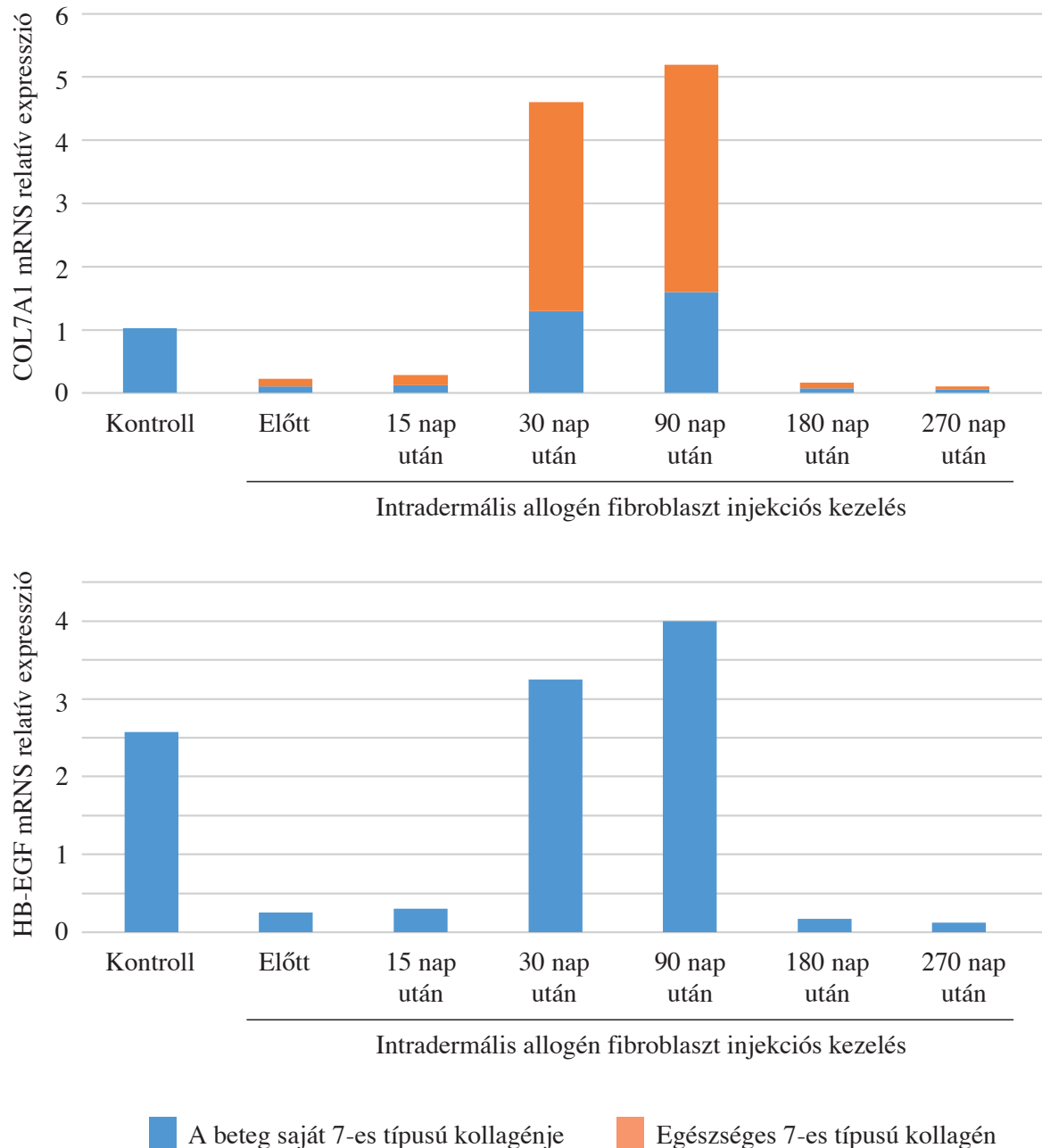
Az intradermális allogén fibroblaszt terápia a klinikai megfigyelések szerint azoknál a betegeknél hatásos, akiknél a 7-es típusú kollagén csökkent mennyiségben van jelen; azoknál a betegeknél, akiknél teljesen hiányzik, kevésbé hatásos. Mindezen klinikai tapasztalatok alapján felmerült a kérdés, hogy vajon az allogén intradermális fibroblaszt injekciós kezelésnek a bőr fenotípust javító hatásának hátterében a beinjektált fibroblasztokból származó 7-es típusú kollagén vagy a páciens saját keratinocitái és fibroblasztjai által termelt 7-es típusú kollagén a felelős. Ennek a vizsgálata céljából egy olyan pácienszt választottunk, akinél egy heterozigóta nonszensz mutációt és egy heterozigóta in-frame exon kimaradást eredményező splice site mutációt detektáltunk (27). Vizsgálati eredményeink alapján a COL7A1 mRNS termelés 2/3-át a beteg saját kollagéne adta. Eredményeink alapján felmerül az a kérdés is, hogy ha az allogén intradermális fibroblaszt

injekciók hatására a páciens saját COL7A1 mRNS termelése ilyen mértékben növekedik, akkor vajon mi lehet az a mediátor, ami ezt a hatást közvetíti? Ennek vizsgálata céljából génexpressziós chip vizsgálatokat végeztünk és vizsgálati eredményeink alapján (3. ábra) a heparin kötő epidermális növekedési faktor (HB-EGF) mRNS szintje mutatott leginkább hasonlóságot a COL7A1 mRNS szint változásával (27).

Vizsgálati eredményeink hozzájárulhatnak ahhoz, hogy az intradermális allogén fibroblaszt injekciós kezeléstől, mint sejterápiától eljuthassunk a gyógyszeres kezelés kidolgozásáig recesszív disztrófiás epidermolízis bullozában. A HB-EGF külsőleg történő alkalmazása a sebgyógyulás, regeneráció elősegítése céljából rendkívül ígéretes, de egyelőre csak preklinikai vizsgálatok történtek (28,29,30). A kontrolláltan adagolt HB-EGF elősegítette a sebgyógyulást diabeteses egér modellen, illetve elősegítette a krónikus dobhártya perforáció gyógyulását egerekben (28, 29, 30).

Összefoglalás

A bemutatott eredmények egy olyan időszakban születtek, amelyben az új technológiák térnyerésének köszönhetően a monogén betegségek megismerése hihetetlenül felgyorsult. Saját eredményeinkkel hozzájárultunk a monogén bőrbetegségek genetikai hátterének felderítéséhez, a genotípus-fenotípus összefüggések feltárásához, pathomechanisztikus aspektusainak tisztázásához, valamint egy hólyagos bőrbetegségben a terápiás fejlesztésekhez is hozzájárultunk (3, 21, 22, 27). Reményeink szerint a jövőben a monogén bőrbetegségek vizsgálata egyre több entitásban fog terápiás eljárások kidolgozásához is vezetni (31).



3. ábra

Az intradermális allogén fibroblaszt injekciós sejterápia hatás mechanizmusának vizsgálata. Gén expressziós vizsgálataink alapján a heparin kötő epidermális növekedési faktor mRNS szintje mutatott leginkább hasonlóságot a COL7A1 mRNS szint változásával (lineáris korreláció, $r=0,978$; $p=0.0001$)

IRODALOM

1. Manolio T. A., Brooks L. D., Collins F. S.: A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* (2008) 118, 1590-1605
2. Amberger J. S., Bocchini C. A., Scott A. F., és mtsai.: OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res* (2019) 47, 1038-1043
3. Tanaka A., Weinel S., Nagy N., és mtsai.: Germline mutation in ATR in autosomal-dominant oropharyngeal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* (2012) 90, 511-517
4. Mostefai R., Morice-Picard F., Boralevi F., és mtsai.: Poikiloderma with neutropenia, Clericuzio type, in a family from Morocco. *Am J Med Genet A* (2008) 146, 2762-2769
5. Tanaka A., Morice-Picard F., Lacombe D., és mtsai.: Identification of a homozygous deletion mutation in C16orf57 in a family with Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia. *Am J Med Genet A* (2010) 152, 1347-1348
6. Volpi L., Roversi G., Colombo E. A., és mtsai.: Targeted next-generation sequencing appoints C16orf57 as Clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* (2010) 86, 72-76

7. *Almaani N., Nagy N., Liu L., és mtsai.*: Revertant mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* (2010) *130*, 1937-1940
8. *Nagy N., Greaves M. W., Tanaka A., és mtsai.*: Recurrent European missense mutation in the F12 gene in a British family with type III hereditary angioedema. *J Dermatol Sci* (2009) *56*, 62-64
9. *Wedgeworth E. K., Nagy N., White J. M., és mtsai.*: Intra-familial variability of ectodermal defects associated with WNT10A mutations. *Acta Derm Venereol* (2011) *91*, 346-347
10. *Nagy N., Wedgeworth E., Hamada T., és mtsai.*: Schöpf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci* (2010) *58*, 220-222
11. *Nagy N., Farkas K., Kinyo A., és mtsai.*: A novel missense mutation of the CYLD gene identified in a Hungarian family with Brooke-Spiegler syndrome. *Exp Dermatol* (2012) *21*, 967-969
12. *Nagy N., Rajan N., Farkas K., és mtsai.*: A mutational hotspot in CYLD causing cylindromas: a comparison of phenotypes arising in different genetic backgrounds. *Acta Derm Venereol* (2013) *93*, 743-745
13. *Pap É. M., Farkas K., Széll M., és mtsai.*: Identification of putative genetic modifying factors associated with phenotypic diversity in Brooke-Spiegler syndrome. *Exp Dermatol* (2020) *29*, 1017-1020
14. *Danis J., Kelemen E., Rajan N., és mtsai.*: TRAF3 and NBR1 both influence the effect of the disease-causing CYLD(-Arg936X) mutation on NF-κB activity. *Exp Dermatol* (2021) *30*, 1705-1710
15. *Farkas K., Deák B. K., Sánchez L. C., és mtsai.*: The CYLD p.R758X worldwide recurrent nonsense mutation detected in patients with multiple familial trichoepithelioma type 1, Brooke-Spiegler syndrome and familial cylindromatosis represents a mutational hotspot in the gene. *BMC Genet* (2016) *17*, 36-38
16. *Nagy N., Farkas K., Kemény L., és mtsai.*: Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by CYLD mutations. *Eur J Med Genet* (2015) *58*, 271-278
17. *Nagy N., Vályi P., Csoma Z., és mtsai.*: CTSC and Papillon-Lefèvre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update. *Mol Gen & Genom Med* (2014) *2*, 217-228
18. *Sulák A., Tóth L., Farkas K., és mtsai.*: One mutation, two phenotypes: a single nonsense mutation of the CTSC gene causes two clinically distinct phenotypes. *Clin Exp Dermatol* (2016) *41*, 190-195
19. *Pap É. M., Farkas K., Tóth L., és mtsai.*: Identification of putative genetic modifying factors that influence the development of Papillon-Lefèvre or Haim-Munk syndrome phenotypes. *Clin Exp Dermatol* (2020) *45*, 555-559
20. *Chiu F. P., Doolan B. J., McGrath J. A., és mtsai.*: A decade of next-generation sequencing in genodermatoses: the impact on gene discovery and clinical diagnostics. *Br J Dermatol* (2021) *184*, 606-616
21. *Nagy N., Dubois A., Szell M., és mtsai.*: Genetic Testing in CYLD Cutaneous Syndrome: An Update. *Appl Clin Genet* (2021) *14*, 427-444
22. *Tanaka A., Lai-Cheong J. E., van den Akker P. C., és mtsai.*: The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Exp Dermatol* (2010) *19*, 416-423
23. *Xu N., Brodin P., Wei T., és mtsai.*: MiR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2. *J Invest Dermatol* (2011) *131*, 1521-1529
24. *Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N., és mtsai.*: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp Dermatol* (2010) *19*, 269-278
25. *Allum F., Grundberg E.*: Capturing functional epigenomes for insight into metabolic diseases. *Mol Metab* (2020) *38*, 100936
26. *Wong T., Gammon L., Liu L., és mtsai.*: Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* (2008) *128*, 2179-2189
27. *Nagy N., Almaani N., Tanaka A., és mtsai.*: HB-EGF induces COL7A1 expression in keratinocytes and fibroblasts: possible mechanism underlying allogeneic fibroblast therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* (2011) *131*, 1771-1774
28. *Johnson N. R., Wang Y.*: Coacervate delivery of HB-EGF accelerates healing of type 2 diabetic wounds. *Wound Repair Regen* (2015) *23*, 591-600
29. *Santa Maria P. L., Weierich K., Kim S., és mtsai.*: Heparin Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor Heals Chronic Tympanic Membrane Perforations With Advantage Over Fibroblast Growth Factor 2 and Epidermal Growth Factor in an Animal Model. *Otol Neurotol* (2015) *36*, 1279-1283
30. *Feng J., El-Assal O. N., Besner G. E.*: Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor reduces intestinal apoptosis in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* (2006) *41*, 742-747
31. *Hou P. C., Wang H. T., Abhee S., és mtsai.*: Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. *Am J Clin Dermatol* (2021) *22*, 801-817

Érkezett: 2022. 03. 04.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 16.