

# Genodermatózisok kutatása a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán\*

## Research in genodermatoses at the Szeged Department of Dermatology and Allergology\*\*

NAGY NIKOLETTA DR.<sup>1,2</sup>, DANIS JUDIT DR.<sup>3,4</sup>, ÁDÁM ÉVA DR.<sup>1,2</sup>, SZÉLL MÁRTA DR.<sup>1,2</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet<sup>1</sup>,  
Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem, Funkcionális Klinikai  
Genetikai Kutatócsoport<sup>2</sup>, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Immunológia Tanszék<sup>3</sup>, Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem,  
Dermatológiai Kutatócsoport<sup>4</sup>, Szeged

\* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

\*\* On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A genodermatózisok kutatása Kemény Lajos Professzor Úr támogatása mellett a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2010-ben kezdődött el. A témából az évek alatt egyre komplexebb kutatási terület lett. Az azóta eltelt években, 28 tudományos közlemény, 5 PhD fokozat és 1 nagydoktori születetet a témából. Köszönettel és hálával tartozunk Kemény Lajos Professzor Úrnak, hogy a kezdetektől támogatta munkánkat és, hogy ebben a színvonalas és komplex munkában részt vehettünk. Reményeink szerint eredményeinkkel hozzájárultunk a monogénis bőrbetegségek genetikai hátterének felderítéséhez, a genotípus-fenotípus összefüggések feltárásához, pathomechanisztikus aspektusainak tisztázásához és a jövőben terápiás eljárások kidolgozásához is.*

#### Kulcsszavak:

**monogénis bőrbetegségek –  
genodermatosis – CYLD után szindróma –  
genotípus-fenotípus összefüggések –  
haplotípus és funkcionális vizsgálatok**

### SUMMARY

*The research of the genodermatoses began with the support of Professor Lajos Kemény at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged (Szeged, Hungary) in 2010. Over the years, this research topic has become an increasingly complex one. Our results have been summarized in 28 scientific publications and in 5 PhD and 1 DSc degrees. We are thankful and grateful to Professor Lajos Kemény for supporting and participating in such a high quality and complex research. We hope that our results contribute to the better understanding of monogenic skin diseases, in exploring genotype-phenotype correlations and in clarifying disease mechanisms and in providing solid basis for the development of novel therapeutic modalities.*

#### Key words:

**monogenic skin disease – genodermatosis –  
CYLD cutaneous syndrome –  
genotype-phenotype correlations –  
haplotype and functional analysis**

#### Rövidítések:

BSS: Brooke-Spiegler szindróma  
CYLD: cilindromatózis gén  
FC: familiáris cylindromatózis  
MFT1: multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus  
NEMO: nukleár factor kappaB kináz inhibitor  
NF-κB: nukleáris faktor κB

A genodermatózisok többsége monogénis megbetegedés, azaz a klasszikus Mendeli szabályok szerint öröklődő kórkép. Ezen betegségek az ún. ritka betegségekhez tartoznak, amelyek előfordulási gyakorisága 1/2000 fő vagy kevesebb (1, 2). Jelenlegi ismeretek szerint a humán monogénis betegségek száma mintegy 6000 (1, 2). A humán monogénis betegségek csoportján belül az ismert ritka,

bőrgyógyászati monogénes betegségek száma 1991-ben 90, 2007-ben 580 volt, az azóta eltelt időben a lezajlott technológiai fejlődéseknek köszönhetően ez a szám tovább növekedett és jelenleg mintegy 1000-re becsülik (3-5). Mindezek jól szemléltetik, hogy az ismert genodermatózisok száma és a hozzájuk kapcsolódó genetikai és molekuláris biológiai ismeretek is egyre bővülnek.

### Történeti áttekintés

A genodermatózisok kutatása *Kemény Lajos Professzor Úr* tanszékvezetése alatt és támogatásával kezdődött el a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2010-ben. Ekkor ez egy új kutatási irányvonal volt a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán, a korábbi főbb kutatási témák megtartása és folytatása mellett, mint új téma került elindításra. A kezdeti tudományos munka elsősorban a genodermatózisok háttérében álló kóroki gének és azok betegség okozó variánsainak azonosításából állt, majd az elmúlt évek alatt egyre komplexebbé váltak a vizsgálatok és ma már funkcionális vizsgálatokat és terápiás fejlesztéseket is magába foglalva. Számos kórkép vizsgálata történt meg, azonban ez a hihetetlen mértékű fejlődés a genodermatózisok kutatásában legjobban a cylindromatózis (*CYLD*) génhez kapcsolódó betegség okozó mutációk és azok fenotípusainak, klinikai variánsainak vizsgálata során kapott tudományos eredményekkel szemléltethetőek, melyek többek között hozzájárultak a kapcsolódó kórképek re-klasszifikációjához és a *CYLD* kután szindróma elnevezés kialakulásához (1. táblázat) (6-10).

### A *CYLD* kután szindróma

A *CYLD* kután szindróma kutatása a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a Brooke-Spiegler szindróma vizsgálatával kezdődött (BSS, OMIM 605041), mely egy autoszómális domináns öröklésmentet mutató, bőrfüggelék tumorokkal, cylindromákkal, trichoepitheliómákkal és spiradenómák kialakulásával járó kórkép (6-10). A BSS kialakulásáért a cylindromatózis gén (*CYLD*) mutációi a felelősek, a génen eddig mintegy 118 különböző kóroki mutációt azonosítottak (1. ábra) (7-10). A mutációk többsége frameshift és nonszensz mutáció (2. ábra).

A *CYLD* gén egy deubikvitináz enzimet kódol, amely a nukleáris faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) jelátviteli útvonal ismert negatív regulátora (6-10). A BSS mellett a *CYLD* gén mutációit más bőrfüggelék tumorok kialakulásával járó kórképekben is leírták, mint a familiáris cylindromatózis (FC, OMIM 132700) és az 1-es típusú multiplex familiáris trichoepitheliomatosis (MFT1, OMIM 601606) (6-10). Az FC esetében főként cylindromák, az MFT1 esetében pedig főként trichoepitheliómák dominálják a klinikai tüneteket. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán e témakörben végzett tudományos munka megerősítette, hogy a korábban három külön entitásként leírt monogénes bőrbetegség nem három különböző betegség, hanem ugyanazon kórkép különböző klinikai variánsai. Ezt az új kórképet a témában tudományos munkát végző hazai és nemzetközi szakemberek és munkacsoportjaik *CYLD* kután szindrómának nevezték el (10).

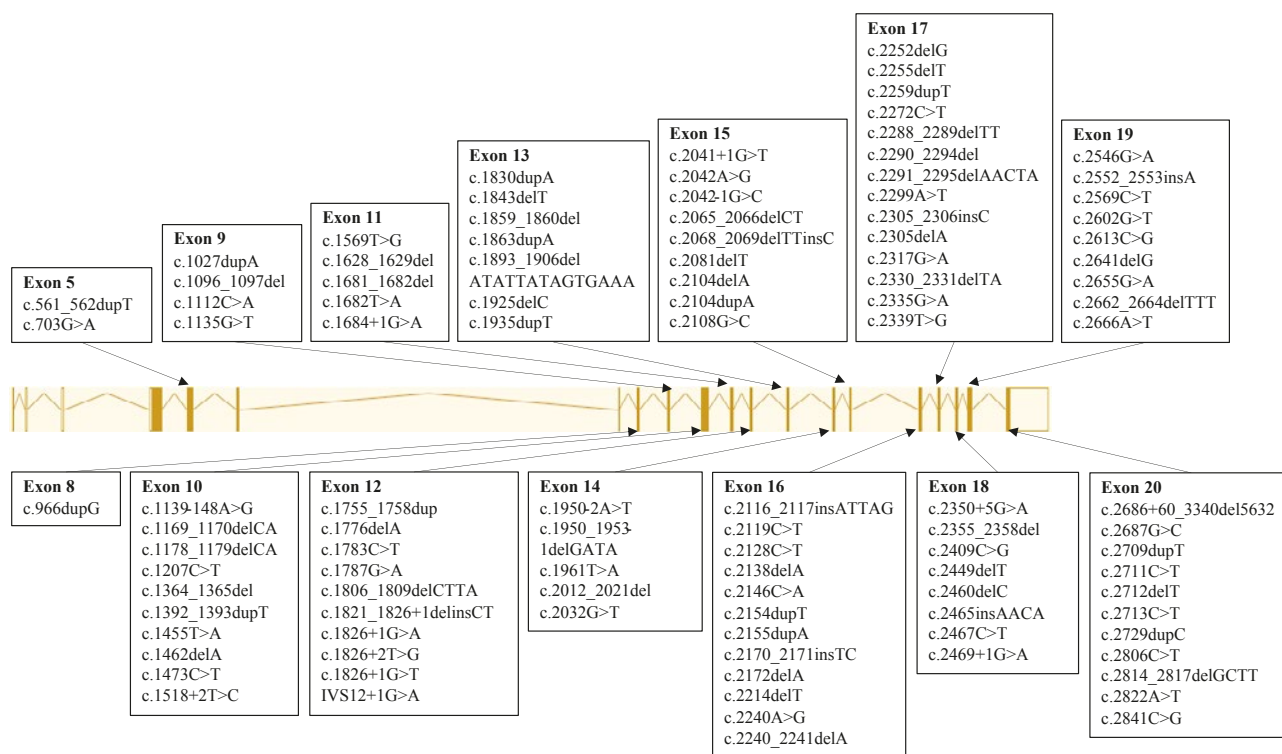
A 2010-ben *Kemény Lajos Professzor Úr* támogatásával a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán kezdődő vizsgálatok két magyar, egy szegedi és egy szekszárdi családot azonosítottak, akik az akkori ismeretek szerint BSS-ben szenvedtek. Az egyik család egy szegedi BSS család, kevés érintett családtaggal (apa és lánya) és az érintett családtagok enyhe klinikai tünetekkel voltak jellemezhetőek (6). A betegség háttérében a szegedi BSS családban egy novum heterozigóta misszensz mutációt (p.His871Gln) azonosítottunk a *CYLD* génen (6). A mutáció a kódolt fehérjének az ún. deubikvitinációs aktivitásért felelős domén területén helyezkedett el. A mutáció pathogenetikai hatását funkcionális vizsgálatokkal is alátámasztottuk, melyek során a mutációt hordozó és nem hordozó egyénekből bőrbioptizás mintát vettünk, fibroblasztokat tenyésztettünk, majd a *CYLD* fehérje egyik ismert interakciós partnerét, a NEMO fehérjét immunprecipitáltuk és detektáltuk az ubikvitináltság mértékét. A mutációt hordozó fibroblasztokból immunprecipitált NEMO ubikvitináltsága nagyobb volt, mint a mutációt nem hordozó fibroblasztok esetében (6). Ezzel bizonyítottuk a mutáció kóroki szerepét.

A Szekszárd környéki, szintén BSS-sel diagnosztizált család már jóval súlyosabb klinikai tüneteket mutat és a családban számos érintett családtag van. Kiterjedt, nagy családfa állt a rendelkezésünkre, köszönhetően ez részben annak, hogy a család már több, mint 50 éve bőrgyógyászati

A <i>CYLD</i> kután szindróma klinikai variánsai	Familiáris cylindromatosis	Brooke-Spiegler szindróma	Multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus
OMIM azonosító	132700	605041	601606
Tünetek	cylindromák	többféle függelék-tumor: cylindromák, trichoepitheliómák, spiradenómák	trichoepitheliómák
<i>CYLD</i> mutációk típusai	mindegyik típus	mindegyik típus	mindegyik típus, de főként misszensz mutációk

1. táblázat

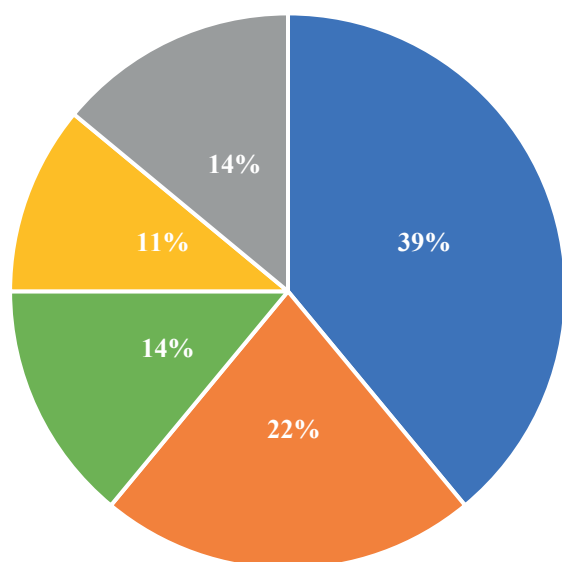
A *CYLD* kután szindróma klinikai típusai



1. ábra

A CYLD génen azonosított mutációk száma (n=118)

gondozás alatt áll (7). A BSS háttérben álló kóroki *CYLD* gént azonban csak 2000-ben azonosította *Bignell és mtsai.*, a család esetében a genetikai vizsgálatot pedig 2010-ben végeztük a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klini-



2. ábra

A CYLD gén különböző típusú mutációinak eloszlása

kán. A genetikai vizsgálatok során 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 (7). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy a Szekszárd környéki és a brit család esetében ugyanazon mutáció kialakulásához független mutációs események vezettek, felvetve ezzel a mutációs forrópont lehetőségét a génen (7).

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy spanyol MFT1-gyel diagnosztizált család vizsgálatára is lehetőségünk nyílt. Az elvégzett genetikai vizsgálatok egy rekurrens nonszensz mutációt (p.Arg758Ter) azonosítottunk a *CYLD* génen (8). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy az ugyanezen kóroki mutációt hordozó FC-vel diagnosztizált holland család esetében az ugyanazon mutáció kialakulásához ugyanazon alapító hatás, míg az ugyanezen kóroki mutációt hordozó BSS-ben szenvedő osztrák páciens esetében eltérő alapító hatás vezetett (8).

Haplotípus vizsgálataink megerősítik, hogy a korábban három külön entitásként leírt monogénes bőrbetegség, az FC, MFT1 és a BSS, nem három különböző betegség, hanem ugyanazon kórkép eltérő klinikai variánsai (8-10). Ez az új kórkép, ami az FC-t, a BSS-t és az MFT1-et is magába foglalja a CYLD kútán szindróma (10).

## Összefoglalás

A CYLD kútán szindróma kapcsán bemutatott eredmények jól szemléltetik, hogy ebből a 2010-ben a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán *Kemény Lajos*

Professzor Úr támogatása mellett indult témából milyen komplex kutatási téma lett. Az azóta eltelt években 28 tudományos közlemény, 5 PhD fokozat és 1 MTA nagydoktori dolgozat született a témából. Köszönettel és hálával tartozunk, hogy ilyen színvonalas és komplex munkában vehettünk részt. Reményeink szerint eredményeink hozzájárultunk a monogénes bőrbetegségek genetikai hátterének felderítéséhez, a genotípus-fenotípus összefüggések feltárásához, pathomechanisztikus aspektusainak tisztázásához és a jövőben terápiás eljárások kidolgozásához is (11).

## IRODALOM

1. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS: A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest.* (2008) 118, 1590-1605.
2. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, és mtsai.: OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res.* (2019) 47, 1038-1043.
3. Nagy N, Greaves MW, 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Farkas K, Deák BK, Sánchez LC, 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.
9. 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.
10. Nagy N, Dubois A, Szell M, és mtsai.: Genetic Testing in CYLD Cutaneous Syndrome: An Update. *Appl Clin Genet.* (2021) 14, 427-444.
11. 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.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.08.