

Inkompletten penetráns mutációk és interallelikus
interakciók azonosítása populációgenetikai módszerrel
autoszomális recesszív kórképekben

Doktori értekezés tézisei

Dr. Mikó Ágnes

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tory Kálmán, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Nemoda Zsófia, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Egyed Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Darvas Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottsági tagok:

Dr. Haltrich Irén, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Balogh István, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2022

1. Bevezetés

A genetikai betegségek között a fenotípust a legszorosabb mértékben az autoszomális recesszív betegségekben határozza meg a genotípus. Az autoszomális recesszív betegségek funkcióvesztésből fakadnak, inkomplett penetrancia kivételes esetben fordul csak elő. A penetrancia azt fejezi ki, hogy azonos genotípusú emberek hány százalékában alakul ki a betegség. Amennyiben azonos genotípusú emberek csak egy részében alakul ki a betegség, akkor a variáns penetranciája inkomplett.

A variánsok frekvenciájának nagy populációkban való meghatározása egy új lehetőséget kínál a kóroki variánsok penetranciájának megítélésében.

Autoszomális recesszív betegségekben, a penetranciát befolyásoló tényezők közé tartozik a kóroki variáns típusa, melynek hipomorf jellege lehetővé teheti a fenotípus menekítését. További penetranciát befolyásoló tényezők lehetnek az epigenetikai faktorok, a di- és az oligogénes öröklődés, a módosító gének, illetve az interallelikus interakciók.

Kutatásunk alapjául kutatócsoportunk korábbi munkája szolgált, mely során azonosították az első humán variánst, melynek patogénitása a társult mutáció függvénye. Ez a variáns a szteroid-rezisztens nephrosis szindrómáért felelős *NPHS2* gén gyakori variánsa (R229Q, MAF: 3,6%, rs61747728).

A szteroid-rezisztens nephrosis a gyermekkori krónikus veseelégtelenség 6-7%-áért felelős. Ezen belül elkülönítünk genetikai és immunológiai formákat. A genetikai formák háttérben kivétel nélkül a glomeruláris filtrációs barrier fehérjéit kódoló gének (*NPHS2*, *WT1*, *NPHS1*, *MYO1E*, *TRPC6*, *INF2*) mutációi állnak.

Az *NPHS2* biallelikus funkcióvesztést okozó variánsai 10 éves korra rendszerint végtáadiumú veseelégtelenséghez vezetnek, a veleszületett és csecsemőkori szteroid-rezisztens nephrosis 15-39%-

áért, a gyermekkori 13-14%-áért felelősek. A podocin fehérje kizárólag podocitákban expresszálódik. Integráns membránfehérje, a stomatin család tagja, a család más tagjaihoz hasonlóan homooligomereket képez.

A kutatócsoportunk által igazolt mutáció-dependens recesszív öröklésment a humán autoszomális recesszív betegségekben ezidáig nem volt ismert. Az észrevétel azon alapult, hogy az *NPHS2* ezen gyakori allélja, mely genetikai SRNS miatt gondozott betegekben egyértelmű dúsulást mutatott, homozigóta formában nem, csak bizonyos, a gén két utolsó (7-8.) exonjában lévő mutációkhoz társultan fordult elő a betegekben.

Az interakció molekuláris szintű alapjait korábban kémikusok számításai alapján értette meg kutatócsoportunk. Később, Förster-féle rezonáns energiaátadás (FRET) mérése lehetőséget adott a heterooligomerek szerkezetének közvetett vizsgálatára.

Az ezen a módszeren alapuló méréseink alapján tehát tudtuk, hogy a podocin kizárólag a C-terminális régióban dimerizálódik, valamint szerkezeti modellek alapján láttuk, hogy az R229Q rigidebbé teszi a C-terminális helikális régió és a globuláris régió kapcsolatát, ami hajlamossá teszi az abnormális heterodimerek képződésére az oligomerizációs régiót érintő podocin variánsokkal.

Ennek a jelenségnek közvetlen klinikai következményei vannak. A korábbi tanácsadási gyakorlatokkal ellentétben, csak akkor lehet egy R229Q variánst hordozó párnak érintett gyermeke, ha a pár másik tagja által hordozott variáns a specifikus *NPHS2* variánsok egyike.

Ezen eredmények alapján felmerült annak lehetősége, hogy más autoszomális recesszív betegségekben is előfordulhat inkomplett penetrancia, ezek között interallelikus interakció-függő, különösen akkor, ha a kódolt fehérje oligomereket képez.

2. Célkitűzés

- A bevezetésben említett R229Q példájához hasonlóan inkompletten penetráns variánsok azonosítása gyakori autoszomális recesszív betegségekben, populációgenetikai módszerrel. Az inkompletten penetráns variánsok között az interallelikus interakció-függők azonosítása.
- Célunk volt, hogy a számításainkat végző, általunk alkotott algoritmust egy digitalizált, R környezetben írt program segítse, és lehetőséget nyújtson a növekvő szakirodalmi adatok gyors elemzésére.
- Patogén podocin heterooligomerek megváltozott szerkezetének igazolása experimentálisan.
- Az *NPHS2* R229Q ismeretlen patogenitású társulásainak megítélését segítő klinikai irányelv létrehozása.

3. Módszerek

Variánsok vizsgálata populációgenetikai módszerrel

Létrehoztunk egy populáció-genetikai algoritmust, ami lehetőséget ad az allélgyakoriságok alapján a variánsok penetranciájának számítására. Mivel az irodalomban elérhetőek olyan adatbázisok, melyek kontrollcsoportként, „egészséges” (monogénes betegségben nem szenvedő) populációnak megfelelnek, a módszer alkalmazásához betegpopulációt kellett létrehozunk, amit a növekvő publikált esetszámok, adatbázisok tettek lehetővé.

Autoszomális recesszív betegségek kiválasztása

Az AR betegségek listáját az Online Mendelian Inheritance in Man adatbázisából (OMIM) töltöttük le. Összesen 1981 AR betegség szerepelt ebben a listában, 2016 áprilisában.

A populációgenetikai módszer csak gyakori betegségek, illetve gyakori variánsok esetén informatív. Az alábbi frekvencia kritériumok alapján szűkítettük ezért a vizsgálandó betegségeket:

1. betegség prevalencia: $> 1:200.000$
2. > 100 különböző mutáció a HGMD adatbázisban
3. teljes funkcióvesztést okozó (LOF) mutációk allélfrekvenciája a nem-finn Európai populációban: $>0.02\%$ gnomAD alapján
4. > 100 beteget publikáltak az orvosi irodalomban
5. interallelikus interakciókat mutattak ki korábban in vitro vizsgálatokban

Az első 4 kritérium mindegyikének vagy az 5. kritériumnak a teljesülése alapján 17/1981 gént választottunk ki: *ASL, ATP7B, CAPN3, CFTR, CTNS, DHCR7, GAA, GALNS, GALT, IDUA, MUT, NPHS1, NPHS2, PAH, PKHD1, PMM2, SLC26A4*.

Betegadatok összegyűjtése

A betegek adatainak kigyűjtését manuálisan végeztük a HGMD adatbázisban idézett szakirodalomból, a Google-Scholar, illetve a PubMed keresők segítségével. Azokat a kohorsz tanulmányokat vettük figyelembe, amelyekben a gén teljes kódoló szakaszát szekvenálták (n=341), és azon betegek adatait gyűjtöttük, akik mindkét allélon hordoztak kórokinak leírt variánsokat. A betegek etnikai hovatartozását a gnomAD adatbázisának megfelelően csoportosítottuk, így például az európai csoportot nem finn és finn csoportra osztottuk. Így 438 publikációból 12048 beteg adatait gyűjtöttük ki, akik a 17 választott betegség egyikében szenvedtek, és akik összesen 3296 különböző variánst hordoztak.

Mutációk nevezéktanának egyesítése

A kigyűjtött adatok feldolgozását egy R programozási nyelven megírt algoritmus segítette, ezért különösen fontos volt a mutációk egyesítése, javítása.

A mutációkat a megfelelő referenciaszám (Human Reference Assembly GRCh37.p13) alapján az Ensembl segítségével ellenőriztük. A nomenklatúrát a Human Genome Variation Society (HGVS) hivatalos irányelvei alapján jelöltük illetve a Mutalyzer Name Checker program segítségével javítottuk.

A variánsok osztályozása

A mutációkat három kritérium szerint osztályoztuk:

1) LOF/misszensz, 2) fehérjedomén-lokalizáció, 3) null/hipomorf hatás.

Ezen osztályozásokat az interallelikus-interakciók kiszűrésére és a populációgenetikai módszer validálására használtuk.

A betegpopuláció európai származású betegekre szűkítése

A betegpopuláció többsége európai volt (9010/12048 fő, 74,78%). A kontrollpopulációt a Genome Aggregation Database (gnomAD) adatbázisa képezte, ahol összesen 138 632 ember genotípus adata érhető el. Tekintettel arra, hogy a gnomAD adatbázisban és a betegpopulációinkban is a kaukázusi személyek voltak a legnagyobb arányban, vizsgálatunkat a beteg- és a kontrollpopulációban egyaránt az európai nem finn személyek által hordozott variánsokra szűkítettük: a gnomAD-ban szereplő 63 369 európai nem finn személy variánsait hasonlítottuk össze a beteg populációban található 8 805 európai nem finn beteg variánsaival. Családonként egy beteget vontunk be (n=233 testvért zártunk ki), így összesen 8805 nem rokon beteg által hordozott 2498 variánst vizsgáltunk.

Vérrokonság hatásának kompenzálása

A vérrokonság következményeként a homozigóta betegek száma megnő. Ezen hatás kompenzálása céljából kiszámoltuk variánsenként a beltenyésztési együtthatót. Ezzel a kompenzációs módszerrel további 287 extrém ritka variáns került kizárásra, melyek egy alkalommal homozigóta formában fordultak elő, és melyek belterjesség nélkül nem kerültek volna azonosításra.

Patogenitás validálása

Számos olyan variáns szerepel az orvosi irodalomban, amit tévesen patogénként írnak le, ezért célunk volt kiszűrni a nem patogén mutációkat a HGMD adatbázisban található variánsok közül.

Patogénnek azt a variánst ítéltük, amelyik szignifikánsan ($p < 0,05$) gyakrabban fordult elő az európai nem-finn beteg populációban, mint az európai nem-finn kontrollcsoportban. A benignus variánsokat, amelyek kevesebbszer fordultak elő a betegpopulációban, mint a kontrollcsoportban kizártuk a további vizsgálatból. Továbbá azon

variánsokat is kizártuk, amelyek nem dúsultak szignifikáns mértékben a betegpopulációban.

Ezen variánsok kizárása után a betegpopulációt azon 6569 európai származású, nem finn beteg képezi, akik mindkét allélon patogén variánst hordoztak.

Intrauterin letalitással járó betegségek kizárása

Azon variánsok, melyek intrauterin letalitást okoznak, a betegpopulációban alulreprezentáltak lesznek, torzítva ezzel a LOF-ok arányát, és a későbbi penetranciaszámítást a betegpopulációban. Ennek kizárása végett Fisher-egzakt teszttel összehasonlítottuk a misszensz és a LOF mutációk arányát a beteg- és kontrollpopulációban, illetve Hardy Weinberg tesztet alkalmaztunk a misszensz és LOF mutációkra a betegpopulációban. Azon betegséget, amelyeknél a tesztek alapján intrauterin letalítás gyanúja felmerült, kizártuk a további vizsgálatból.

Penetrancia számolás

Kiszámoltuk a beteg populációban szignifikánsan dúsult, 1936 variáns penetranciáját. A LOF variánsok betegpopulációban megfigyelt dúsulása tükrözi a teljesen penetráns variánsok dúsulását. Ahhoz, hogy meghatározzuk egy variáns penetranciáját, az adott variáns dúsulását a LOF variánsok dúsulásához viszonyítottuk

az alábbi képlet alapján: $\frac{AC_{bet}^V / AC_{gnomAD}^V}{AC_{bet}^{LOF} / AC_{gnomAD}^{LOF}}$,

ahol AC_{bet}^V : a vizsgált variáns betegpopulációs allélszáma, AC_{gnomAD}^V : a variáns gnomAD-ban előforduló allélszáma,

AC_{bet}^{LOF} : a LOF mutációk betegpopulációs kumulatív allélszáma,

AC_{gnomAD}^{LOF} : a LOF mutációk gnomAD-ban leírt kumulatív allélszáma.

Asszociációs tesztek

Az interallelikus interakciók azonosítása céljából megvizsgáltuk az inkomplett penetráns variánsok társulásait. Az adott variáns transz-asszociált alléljait misszensz/LOF beosztás, illetve fehérje-doménba sorolás alapján, Fisher-egzakt teszttel vizsgáltuk. Az adott variánshoz társult variánsok lokalizációját összehasonlítottuk a más variánsokhoz társult variánsok lokalizációjával illetve misszensz/LOF besorolásával.

Populációgenetikai módszer validálása

Ahhoz hogy módszerünk specificitását ellenőrizzük, Fisher-egzakt teszttel összehasonlítottuk az inkomplett penetráns és a teljesen penetráns variánsok klinikai (null/hipomorf) és biológiai (misszensz/LOF) jellemzőit. Teljesen penetráns variánsoknak tekintettük azon variánsokat, amelyeknek a penetranciája 70%-ot meghaladta.

Az NPHS2 társulások vizsgálata FRET módszerrel

A populációgenetikai módszerrel azonosított interallelikus interakciókat experimentálisan vizsgáltuk tovább. Az oligomerizáció és a patogenitás összefüggésének további megértése céljából összehasonlítottuk a vad és az R229Q oligomerek szerkezetét, illetve az R229Q patogén (A297V, A284V, R291W, P341S, F344Lfs*4 variánsokat képzett), és benignus (V290M, vad, R229Q) oligomerjeit.

Podocin expresszáló plazmidok felszorzósítása

Az N-terminális részen HA-taget hordozó humán podocin variánsokat kódoló plazmidok (pcDNA 3.1 Zeo+) kollaborációs partnereinktől származtak. Kompetens baktériumokban, antibiotikum rezisztencia alapján felszorzosítottuk, plazmid kivonó kittel transzfekciós tisztaságban kinyertük, Sanger szekvenálással ellenőriztük őket.

A podocin variánsok tranziens expressziója, immunprecipitációja és peptidelúciója

A kódoló plazmidokkal a standard módon fenntartott humán embrionális vesesejteket (HEK293), tranziens módon (kálcium-foszfát alapú módszerrel) transzfektáltuk. Az inkubációs időt követően proteáz-inhibitor mellett a HEK293 sejteket lízisnek vetettük alá. A teljes fehérjelizátumot HA-ellenes primer monoklonális antitesttel inkubáltuk. A fehérje-antitest immunkomplexeket az antitestek univerzális Fc-régióján keresztül mágneses gyöngyökhöz rögzítettük. A gyöngy-antitest-fehérje komplexet három alkalommal lízispufferben mostuk. A natív podocin fehérje kinyeréséhez a folyamat utolsó lépéseként a podocinok antitestről való leválasztását kompetitív elúcióval végeztük el, túlsúlyban lévő szintetikus HA-peptidet adva az oldathoz. A natív podocin variánsok meglétét a kinyert oldatokban Western blotlall ellenőriztük.

Natív podocinok jelölése fluorofórokkal, fluoreszcencia-spektroszkópia

A vizsgálni kívánt podocinpárok egyikét donor, (Alexa Fluor 488, A10254, Thermo Fisher), a másikat akceptor (Alexa fluor 555, A20346, Thermo Fisher) maleimid festékekkel jelöltük meg azok tiol-csoportjain. A megfestett podociták oldatát szűrőn engedjük át, hogy a szabadon maradt festékmolekulák ne maradjanak az oldatban. Az így létrejött festett podocinokat párosával elegyítettük, az elegyítés következtében heterodimerek (is) tudtak képződni. A donor és az akceptor között létrejövő fluoreszcens rezonancia energia transzfert mértük (FRET). A donor által emittált, akceptor által elnyelt energia mértéke utal a két molekula közötti távolságra. A távolság függvényében változik a donor festék fluoreszcencia-élettartama. A két molekula közötti távolság csökkenésével, a távolság hatodik hatványával arányosan rövidül a donor festék fluoreszcencia-élettartama, és nő az ebből számított FRET-hatékonyság. Valamennyi mérést három alkalommal ismételtük, legalább két különböző expresszióból származó fehérjék között.

Statisztikai elemzések

A patogenitás, az intrauterin letalitással járó betegségek, a penetrancia, az asszociációs tesztek meghatározására, illetve a populációgenetikai módszer validálása céljából Fisher-exact tesztet alkalmaztunk.

A FRET hatékonyság összehasonlítását Mann-Whitney U- próbával vizsgáltuk. Többszörös összehasonlítás esetén Bonferroni korrekciót alkalmaztunk.

Klinikai irányelv létrehozása az NPHS2 R229Q asszociációk értelmezésére

Különböző megközelítések alapján (családvizsgálatok, klinikai, populációgenetika, biológiai- és biofizikai) létrehoztunk egy klinikai útmutatót, mely segíti az *NPHS2* R229Q variánssal való társulások patogenitásának eldöntését. A családvizsgálatok adatait, az *in vitro* és *in silico* vizsgálatok eredményeit a korábban a kutatócsoportunk által publikált tanulmányokból használtuk fel.

4. Eredmények

Nem patogén variánsok azonosítása

A 17 AR betegségben összesen 25 olyan variánst azonosítottunk, amelyeknek a penetranciáját csökkentnek találtuk. Összesen 111 variáns patogenitása nem ítélt meg egyértelműen az allélfrekvenciájuk változása alapján, mivel dúsultak a beteg populációban, de nem szignifikáns mértékben.

Intrauterin letalitást okozó betegségek kizárása

A misszensz és LOF társulások HWE tesztje során a *DHCR7* gén esetében jelentős diszkevilibrumot tapasztaltunk. A misszensz LOF mutációk arányának összehasonlítása során a *DHCR7* gén LOF mutációi jelentősen alulreprezentáltak a betegpopulációban ($7,7x$, $p = 9,45 \times 10^{-76}$). Ezen eredmények alapján arra következtetünk, hogy a biallelikus LOF mutációk in utero letalitást okoznak. Ezt a felvetést az irodalomban több tanulmány is megerősítette. A *DHCR7* gént ezért kizártuk a további vizsgálatokból.

Az *NPHS2*, *ASL*, *PKHD1*, *CAPN3* és *CFTR* gén misszensz mutációi alulreprezentáltak voltak a betegpopulációban. Ebből következtethetünk arra, hogy ezen génekben vannak IP variánsok.

Inkompletten penetráns variánsok azonosítása

Inkompletten penetránsnak tartottuk azt a variánst, amely: 1) szignifikánsan ($p < 0,05$) dúsul a beteg populációban a kontrollhoz képest, 2) az adott variáns dúsulása a LOF variánsok dúsulásához képest szignifikánsan ($p < 7,22 \times 10^{-05}$) alacsonyabb 3) illetve penetranciája 30% alatti.

Az 1936 mutáció közül 85 volt elég gyakori a kontrollpopulációban ahhoz, hogy teoretikusan szignifikánsan csökkenhessen a relatív allélfrekvenciájuk a beteg populációban. Ezek közül 25 (29,4%) bizonyult inkompletten penetránsnak, közöttük a három korábban

igazolt IP variáns: (*CFTR* R117H, L997F és *NPHS2* R229Q) és 22 új.

Populációgenetikai módszer validálása

A biológiai és a klinikai beosztás során igazolódott, hogy az IP variánsok döntően hipomorfak, míg a teljesen penetráns variánsok döntően null mutációk ($5,12 \times 10^{-10}$), alátámasztva ezzel módszerünk jó specificitását. Hasonlóan a klinikai beosztás eredményeihez, a biológiai beosztás is jó specificitást mutatott: míg az IP variánsok közül egy sem, addig a teljesen penetráns variánsok 34,4%-a volt LOF mutáció ($2,86 \times 10^{-05}$).

	hipo	null	p (hipo vs. null)	na
ip (25)	16	2	$5,12 \times 10^{-10}$	7
kp (1660)	177	756		727
	missz	LOF	p (LOF vs. missz)	más
ip (25)	23	0	$2,86 \times 10^{-05}$	2
kp (1660)	924	572		164

Interallelikus interakciók azonosítása

A vizsgált IP variánsok közül egyetlen, az *NPHS2* R229Q variánsa felelt meg azoknak a kritériumainknak, melyek alapján az inkomplett penetrancia háttérében domináns negatív hatás áll. Korábbi eredményeinket megerősítve, olyan variánsokkal fordult elő a betegpopulációban melyek döntően a 4-es doménban lokalizálódtak. Hét olyan variánst igazoltunk, melyek domináns negatív hatással

vannak rá: A284V, A288T, A297V, E310K, E310V, Q328R, F344Lfs*4.

A podocin oligomerek szerkezeti vizsgálatának eredményei

Összehasonlítva a vad és az R229Q homo- és heterooligomereket, az R229Q társulások esetében szignifikánsan magasabb ($p = 2,7 \times 10^{-07}$), FRET hatékonyságot mértünk.

Összehasonlítva a R229Q patogén (R229Q-A284V, R229Q-A297V, R229Q-R291W, R229Q-P341S, R229Q-F344Lfs*4) és benignus társulásait (R229Q-vad, R229Q-R229Q, R229Q-V290M) azt láttuk, hogy a patogén társulások esetén szignifikánsan magasabb volt a FRET hatékonyság, mint a nem patogén asszociációk esetében ($p = 0,0029$).

Mind az R229Q variáns, mind a domináns negatív hatást kifejtő variánsok tehát növelik a FRET hatékonyságot, ami az oligomerek szerkezetében lévő változást tükrözi, igazolva a patogenitás és a szerkezeti változás közötti kapcsolatot.

Klinikai irányelv az NPHS2 R229Q asszociációk patogenitásának értelmezésére

Korábbi *in vitro*, *in silico* vizsgálatok eredményei, családvizsgálatok és a populációgenetikai módszer összegzéséeként, azt a variánst javasoljuk patogénnek tekinteni az R229Q variánssal, amely megfelel a következő kritériumoknak:

1. A variáns megfelel a patogenitás standard kritériumának, azaz evolúciósan konzervált aminosavat érint.
2. Az érintett aminosav az oligomerizációért felelős régióban helyezkedik el (270-351. kodonok) és az aminosavcsere következtében megváltozik az aminosav-oldallánc szerkezete, mérete vagy polaritása.
3. Az oligomerizációt nem gátolja meg.

4. A [R229Q];[mut] személyek várt frekvenciája a kontrollpopulációban kevesebb mint $1:10^6$
5. Dúsul a [R229Q];[mut] genotípusú beteg között, a [mut];[mut] genotípusú betegekkel szemben.
6. Az [R229Q];[mut] asszociáció szegregálódik a családban.
7. A klinikum megfelel az R229Q-asszociált nephropathiának, kifejezett ödéma nélkül, szövettanilag FSGS és lassú progresszió jellemzi (ESRD 10-50 éves életkor között).

5. Következtetések

1. Létrehoztunk egy populációgenetikai algoritmust, mely képes magas specificitással azonosítani az inkompletten penetráns variánsokat és az interallelikus interakciókat.
2. A vizsgált 17 autoszomális recesszív betegségért felelős gyakori variánsok 29%-át (25/85) inkompletten penetránsnak találtuk. Az *NPHS2* R229Q variáns volt ezek között az egyetlen interallelikus interakció-függő.
3. Igazoltuk kísérletesen az *NPHS2* R229Q variáns interallelikus interakciói háttérében a kóros oligomerizáció szerepét. FRET hatékonyság alapján az R229Q podocin oligomerek szerkezete eltér a vad oligomerekétől, illetve a patogén R229Q oligomerek szerkezete a benignusakétól.
4. Létrehoztunk egy irányelvet, mely segít megítélni az R229Q asszociációk patogenitását a klinikai gyakorlatban

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke

Ágnes Mikó, Ambrus Kaposi, Karolina Schnabel, Dániel Seidl, Kálmán Tory

Identification of incompletely penetrant variants and interallelic interactions in autosomal recessive disorders by a population-genetic approach

HUMAN MUTATION 42: 11 pp. 1473-1487. (2021)

IF: 4,878*

Ágnes Mikó, Dóra K. Menyhárd, Ambrus Kaposi, Corinne Antignac, Kálmán Tory

The mutation-dependent pathogenicity of NPHS2 p.R229Q: A guide for clinical assessment

HUMAN MUTATION 39: 12 pp. 1854-1860. (2018)

IF: 4,453

Pál Stránera, Eszter Balogh, Gusztáv Schay, Christelle Arrondele, **Ágnes Mikó**, Gerda L'Aunéb, Alexandre Benmerah, András Perczel, Dóra K. Menyhárd, Corinne Antignace, Géraldine Mollete, Kálmán Tory

C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions

BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR BASIS OF DISEASE 1864: 7 pp. 2448-2457. (2018)

IF: 4,328

A disszertációtól független közlemények jegyzéke

Mikó Ágnes, Lóth Szendile, Müller Judit, Lotz Bence, Rossitto Patrizio, Szabolcs Andrea, Benyó Gábor, Jávorszky Eszter, Tory Kálmán, Dezsőfi Antal

Arthrogryposis–renalis diszfunkció–cholestasis szindróma

[Arthrogryposis–renal dysfunction–cholestasis syndrome]

ORVOSI HETILAP 163: 2 pp. 74-78. (2022)

IF: 0,540**

Szeri Flora, **Miko Agnes**, Navasiolava Nastassia, Kaposi Ambrus, Verschuere Shana, Li Qiaoli, F Terry Sharon, Boraldi Federica, Uitto Jouni, van de Wetering Koen, Ludovic Martin, Daniela Quaglino, Olivier M Vanakker, Tory Kalman, Aranyi Tamas

The pathogenic p.R391G ABCC6 displays incomplete penetrance implying the necessity of an interacting partner for the development of pseudoxanthoma elasticum

Paper: **DOI: 10.1101/2020.11.26.20236489, 20 p. (2021)**

Csak repozitóriumban hozzáférhető közlemény