

**GENETIKAI VIZSGÁLATOK
CHRIST-SIEMENS-TOURAINÉ ÉS
PAPILLON-LEFÈVRE SZINDRÓMÁBAN
A FOGORVOS SZEMÉVEL**

A Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Dr. Vályi Péter

¹Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Intézet

²Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Fogorvostudományi Kutatások alprogram

Témavezetők:

Dr. Nagy Nikoletta egyetemi adjunktus, Ph.D. ¹

Prof. Dr. habil. Nagy Katalin egyetemi tanár, Ph.D. ²

SZEGED

2014

**GENETIKAI VIZSGÁLATOK
CHRIST-SIEMENS-TOURAINÉ ÉS
PAPILLON-LEFÈVRE SZINDRÓMÁBAN
A FOGORVOS SZEMÉVEL**

A Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Dr. Vályi Péter

¹Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Intézet

²Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Fogorvostudományi Kutatások alprogram

Témavezetők:

Dr. Nagy Nikoletta egyetemi adjunktus, Ph.D. ¹

Prof. Dr. habil. Nagy Katalin egyetemi tanár, Ph.D. ²

SZEGED

2014

1. BEVEZETÉS

Ritka betegségnek nevezzük azokat az elváltozásokat, amelyek előfordulása kevesebb, mint 1:2000. Bár a ritka betegségben országonként kevés páciens szenved, nagyon sok különböző típusa miatt, a populáció számottevő részét érinti. A ritka betegségek leggyakrabban monogénes öröklődést mutató elváltozások. Jelen értekezés a bőr- és fogazati elváltozásokkal jelentkező ritka kórképek, a Christ-Siemens-Touraine (CST), Papillon-Lefèvre (PLS) és Haim-Munk szindróma, valamint az Agresszív Parodontitis I. típusának (AgP I.) vizsgálatával foglalkozik.

1.1. A Christ-Siemens-Touraine szindróma

A Christ-Siemens-Touraine szindróma (OMIM 305100) három fő tünet együttesével járó ritka ectodermális dysplasia: gyermekkori kopaszság (hypotrichosis), abnormális szerkezetű fogak vagy csírahiány (anodontia vagy hypodontia), valamint csökkent verejtékezés (anhidrosis vagy hypohidrosis). A betegség incidenciája 1:100000 - 1:1000000.

A csökkent verejtékezéssel járó ectodermális dysplasias esetek többségét az Ectodysplasin A membránfehérjét kódoló gén, az EDA1 (GenBank accession number NM_001399.4) mutációi okozzák, a betegség X kromoszómához kötött öröklődést mutat. Az EDAR, EDARADD and WNT10A gének kóros eltérései az ectodermális dysplasiák autoszómális domináns illetve recesszív öröklődést mutató típusaiban játszanak szerepet.

1.2. A Papillon-Lefèvre szindróma

A Papillon-Lefèvre szindróma (OMIM 245 000) egy ritka, autoszómális recesszív öröklődést mutató betegség, melynek jellegzetes tünetei a gyors lefolyású, korai fogelvesztéssel járó, a tejfogakat és maradófogakat egyaránt érintő destruktív fogágy-gyulladás és szimmetrikus tenyéri, talpi hyperkeratosis. A bőrelváltozások akár a megszületést követően három hónappal is jelentkezhetnek, de legkésőbb 1-4 éves kor között kifejlődnek. A fogászati tünetek akár másfél éves korban észlelhetők, de általában 3 éves kor körül detektálhatók először. Leírtak a betegség késői kezdetű típusát is. A betegség klasszikus tünetei mellett ritkábban előfordulhatnak még visszatérő bőrfertőzések, májtályog, vesetályog, neoplazma az érintett bőrterületen, szem ínhártyáján, enyhe mentális retardáció, koponyán belüli meszesedés és esetleg fokozott izzadás is. A kísérőbetegségek közül leírtak, gyors lefolyású, fatális kimenetelű

elváltozásokat is okoztak, amely gyermek illetve serdülőkorban vezetett halálhoz: májtályog következtében kialakuló szeptikus shock illetve dilatációs cardiomyopathia okozta a páciensek elvesztését. A PLS szindróma előfordulása 1-4:1000000, a Cathepsin C (CTSC) gén mutációi állnak a betegség hátterében.

1.3. A Haim-Munk szindróma

A Haim-Munk szindróma (OMIM 245010) szintén a CTSC gén mutációihoz köthető ritka (1:1000000) ectodermalis dysplasia, a PLS szindrómát is jellemző tünetek mellett, onychogryposis, pes planus, arachnodactylia és acroosteolysis is jellemzi. Autoszomális recesszív öröklődést mutató, férfiakat és nőket egyaránt érintő elváltozás.

1.4. Az Agresszív parodontitis I. típusa

Az Agresszív parodontitis I. típusa (OMIM 170650) az ectodermalis dysplasia egyik ritka (előfordulása <1:1000000) megjelenési formája, családi halmazódást mutató, súlyos, destruktív fogágy-gyulladással járó kórkép, amely egyéb szisztémás elváltozással nem jár együtt. Autoszomális recesszív öröklődési hajlam jellemzi, és a PLS, valamint a Haim-Munk szindrómához hasonlóan, a CTSC gén mutációi idézik elő. Csak néhány, genetikai vizsgálattal is alátámasztott esetről találhatunk közleményt.

A tüneteiben számos átfedést mutató PLS, Haim-Munk szindróma és AgP I közös genetikai hátterének azonosítását követően azt gondolhattuk, hogy ez a gén különböző mutációinak eltérő megjelenési formái lehetnek, azonban a genotípus vizsgálatok ezt nem tudták alátámasztani, ugyanazon génelterések fordulhatnak elő mindhárom kórképben.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki a fogászati és bőreltéréseket egyaránt okozó Christ-Siemens-Touraine és a Papillon-Lefèvre szindróma illetve utóbbi allél variánsainak a Haim-Munk szindróma és I-es típusú Agresszív parodontitis klinikai és genetikai vizsgálatát. Ezen szindrómák fogászat tünetei hasonlóságot mutatnak, bőrelváltozásokkal társulnak és részben közös genetikai háttérrel rendelkeznek.

Célunk, a hazánkban élő, PLS szindrómában szenvedő páciensek felkutatása, komplex fogászati és bőrgyógyászati vizsgálata, kezelése és gondozása, genetikai vizsgálata, családjaik géntérképének elkészítése, segítve a páciensek családtervezését is.

További célkitűzésünk, hogy a detektált klinikai és genetikai eltérések összefüggéseit megismerjük, a kapott adatokat összehasonlítsuk a szakirodalomból már megismert összes, relatíve alacsony számú eset értékeivel. Ehhez a munkához teljes irodalmi áttekintést végeztünk (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), megismerve a közölt esteknél tapasztalt klinikai paramétereket és a leírt génmutációkat.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Annak ellenére, hogy a CST és PLS szindrómák ritkán előforduló kórképek, három család és két sporadikus eset adatait tudtuk feldolgozni. Hazánkban az EDA-1 és CTSC gének mutációit 2011-es évtől kezdődően tudjuk szűrni. A genetikai vizsgálat során, direkt szekvencia analízissel a fenti gének kódoló régióit és a mellettük található szárny-szekvenciák eltéréseit egyaránt ki tudjuk mutatni. Amellett, hogy a páciensekben azonosítottuk a klinikai tüneteket okozó feltételezett génelteréseket, a tünetmentes, vagy enyhébb tüneteket mutató családtagok és egészséges, nem rokon kontroll páciensek genetikai analízisét is elvégeztük.

3.1. BETEGEK

3.1.1. Az I. számú család

Egy 35 éves Christ-Siemens-Touraine szindrómában szenvedő, mindhárom klasszikus tünetet (gyermekkori kopaszság, csökkent verejtékezés, fogcsírahiány) mutató páciens vizsgálatát tudtuk elvégezni. A vizsgálatba bevonható családtagok közül, az élő egyenesági hölgy leszármazottak a leánytestvér és leánygyermek fogazatában találtunk alaki rendellenességet (csapfogak), egyéb más tünetekkel nem rendelkeztek. A családi anamnéziséből kiderült, hogy a szindrómában szenvedő páciens bátyja 4 hónapos korában, hyperpyrexia következtében hunyt el, ami alapján feltételezhető, hogy szintén CST szindrómában szenvedett.

3.1.2. A II. számú család

Négy éves kora óta kezeljük páciensünket a PLS szindróma jellegzetes tüneteivel: a tejfogaknál észlelhető súlyos destruktív fogágy-gyulladás - amely a maradófogak áttörése előtti teljes fog elvesztéshez vezetett – mellett tipikus bőrelváltozások jelentkeztek, súlyosbítva a talpon és tenyéren látható hámló bőrterületekkel. Mindkét tenyéren élesen körülírt erythema volt látható, enyhe hyperkeratosisal és hámló területekkel. A talpakon hyperkeratosis volt a jellemző tünet, mély fissurákkal, minimális erythemával. A bőrelváltozások másfél éves korában jelentkeztek először.

A fiatalabb, kétéves lánytestvérnél 10 hónapos kora óta láthatók hasonló bőrtünetek, fogászati elváltozásokat 3 éves kora óta észlelünk, bár még fog elvesztés nem történt. A legidősebb lánytestvér, a szülőkhöz hasonlóan tünetmentes.

3.1.3. A III. számú család

Húsz évvel ezelőtt jelentkezett egy leány testvérpár Tanszékünkön a PLS szindróma tüneteivel. Fogazati eltéréseiknek köszönhetően 18 éves korukra teljesen fogatlanná váltak, csak a fiatalabb leánynak maradt meg három bölcsességfoga.

Eltérés mutatkozik a tenyéren és talpon észlelhető tünetek súlyossága között: amíg a tenyéri tünetek enyhébbek, inkább bőrszárazság észlelhető, addig a talpon súlyos hyperkeratosis látható. A tünetek súlyossága a két lánytestvér esetében is különböző.

A páciensek jelenleg fiatal, családalapítás előtt álló felnőttek, 24 és 28 évesek, ismételt jelentkezésük kapcsán komplex fogászati és genetikai vizsgálatot végeztünk, kiegészítve partnereik genetikai szűrővizsgálatával, segítve családtervezésüket. A tünetmentes szülők mellett, tünetmentes féltestvér ismert még a családtagok közül.

3.1.4. Sporadikus esetek

Egy 39 éves nőbeteg jelentkezett a Kaposi Mór Oktató Kórház bőrgyógyászati rendelésén a PLS szindróma tipikus bőrtüneteivel. A teljesen fogatlan páciens telje kivehető fogpótlást visel. Amellett, hogy mind a tenyerén, mind a talpán hyperkeratotikus foltok láthatók, jobb kezén arachnodactylia jelei észlelhetők, ami felveti a PLS szindróma súlyosabb formájának, a Haim-Munk szindróma gyanúját.

Szintén a Kaposi Mór Oktató Kórház bőrgyógyászati rendelésén jelentkezett egy 25 éves, az előző hölgygel rokonságban nem lévő férfi páciens, akinek a tenyér és talp bőrének hyperkeratosisa volt észlelhető, teljes fogatlanság mellett. Nála arachnodactyliat nem találtunk.

3.2. MÓDSZEREK

Minden páciens teljes bőrgyógyászati és fogászati vizsgálaton és kezelésen esett át, komplex gondozásukat jelenleg is folytatjuk. Írásbeli tájékoztatott beleegyezést és előzetes genetikai tanácsadást követően végeztük a genetikai vizsgálatokat, amelynek eredményét egy következő genetikai tanácsadáson ismertettük. A résztvevők bevonása és a vizsgálatok elvégzése az Orvosok Világszövetsége Helsinkai Deklarációjában foglaltaknak megfelelően történt.

3.2.1. DNS izolálás

Vérmintát vettünk a páciensektől és a tünetmentes családtagoktól egyaránt. A genomiális DNS-t a teljes vért tartalmazó mintákból a QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN; Hilden, Germany) segítségével nyertük. Az izolálás során, a proteinázK segítségével végzett fehérjeemésztést követően a genomiális DNS-t alkohollal mostuk le és 100 µl desztillált vízben oldottuk.

3.2.2. PCR amplifikáció

A reakció során 4 µl előzőleg izolált DNS mintát használtunk templátként, ezen kívül a reakcióelegy 9 µl Dream Taq Green PCR Master Mix (Fermentas), 4 µl desztillált vizet, 1.5 µl forward és 1.5 µl reverz primereket tartalmazott. A reakció során a denaturáció, a hibridizáció (anneálás) és a DNS szál szintézise 40 ciklusban került ismétlésre. A hibridizáció hőmérséklete és ciklusainak száma a primerektől, a szintézis reakció ideje a PCR termék méretétől függött.

3.2.3. Gél elektroforézis

A PCR eredményeként létrejött DNS szakasz meghatározására 2% agarózt tartalmazó gélen (SeaKem LE agaróz, Lonza) TBE puffer (Lonza) alkalmazásával gél elektroforézist végeztünk, a DNS fragmentumok láthatóvá tételére 2.5 µl GelRed (Biotium) festéket használtunk. A gél

mintáinak elemzésére a BioRad Molecular Imager® GelDoc™ XR gel dokumentációs rendszert alkalmaztuk QuantityOne szoftver futtatásával.

3.2.4. Szekvencia analízis

A PCR segítségével kapott, tisztított minták szekvenálását Big Dye Terminator v3.1 Cycle sequencing kit (Applied Biosystems) segítségével ABI Prism 7000 (Applied Biosystems) szekvenáló készüléken végeztük. A szekvenálást a Delta Bio 2000 Kft végezte.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az I. számú családból származó férfi pácienszt érintő hemizigóta misszensz mutáció

Az EDA1 gén kódoló szakaszának és a mellette fekvő szárny-szekvenciák direkt szekvencia analízise során új misszensz mutációt találtunk a 8-as exonon (c.971T/A, p.Val324Glu;). Az azonosított p.Val324Glu misszensz mutáció az ectodysplasin fehérje TNF doménjét érinti, ezáltal az ectodysplasin/NFκB jelátvitelt érintheti.

4.2. A II. számú család tagjait érintő homozigóta deléción

A CTSC gén kódoló szakaszának és a mellette fekvő szárny-szekvenciák direkt szekvencia analízise során a 4-es exon hét bázispárjának delécióját detektáltuk (c.566delCATACAT, p.T189fsX199). Ez a deléción frameshift mutációt okozott, amelynek eredményeként korai stop kodon jelenik meg 32 bázispárral a mutációt követően. A beteg páciensek a mutációt homozigóta formában hordozzák, míg az egészséges családtagok (szülők és legidősebb leány testvér) heterozigóta formában. Ez a fajta frameshift mutációt korábban két PLS szindrómában szenvedő marokkói származású páciensnél írták le.

4.3. A III. számú család tagjait érintő homozigóta misszensz mutáció

A CTSC gén kódoló szakaszának és a mellette fekvő szárny-szekvenciák direkt szekvencia analízise során a 7-es exon (c.901G/A, p.G301S) misszensz mutációját észleltük. Ez a misszensz mutáció a Cathepsin C fehérje aminosav összetételét változtatja meg. A páciensek a

mutációt homozigóta formában hordozzák, míg a partnereiknél vad típusú szekvenciákat azonosítottunk. Az említett génelterést egy német PLS szindrómában szenvedő páciensnél írtak le korábban.

4.4. Egymással rokonságban nem álló páciensek ugyanazon nonszensz mutációt hordozzák

Két, egymással rokoni kapcsolatban nem álló páciens CTSC génjeinek kódoló szakaszának és a mellette fekvő szárny-szekvenciák direkt szekvencia analízise során, azonos nonszensz mutációt azonosítottunk az 5-ös exonon (c.748C/T, p.R250X) amelyek csónka Cathepsin C fehérjék képződését idézik elő. Bár a két páciens nem tud arról, hogy rokoni kapcsolatban lennének, az azonos mutáció jelenléte felveti ennek lehetőségét. Ezt a génelterést korábban egy török család PLS szindrómában szenvedő tagjainál írták le.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. Az EDA1 gén vizsgálatának jelentősége

Vizsgálataink során az EDA1 gén új hemizigóta misszensz mutációját sikerült azonosítani egy, a CST szindróma mindhárom klasszikus tünetét mutató férfi páciensnél. A családtagok genetikai vizsgálata során kiderült, hogy a közvetlen leány rokonok heterozigóta hordozók, a fogakat érintő enyhe alaki rendellenességgel (csapfogak jelenléte) rendelkeznek, amely megerősíti azon korábbi, az EDA1 gén mutációjának következményeként létrejövő csírahiányok kialakulását leíró kutatások következtetéseit, hogy a fog szöveteinek fejlődése különösen érzékeny az ectodysplasin fehérje eltéréseire.

5.2. A CTSC gén variációi

A Papillon-Lefèvre és Haim-Munk szindróma valamint az Agresszív parodontitis I-es típusa klinikai tüneteiben hasonlóságot, de különbözőségeket is mutatnak, viszont genetikai hátterük azonos: a CTSC gén mutációinak következményeként alakulnak ki. Annak ellenére, hogy a klinikai tünetek alapján jól azonosíthatóak, biztos diagnózist csak genetikai vizsgálat alapján állíthatunk fel, ebből következően, ha génelterés nem támasztja alá a klinikai diagnózist, akkor

akkor más, palmoplantaris hyperkeratosist vagy destruktív fogágy-gyulladást okozó kórkép irányában kell folytatnunk a diagnosztikát.

A Cathepsin C enzim egy lizoszomális cisztein proteáz, amely szerepet játszik immun- és gyulladásosejtek által termelt szerin-proteázok szintézisében. A cathepsin C prekursor 463 aminosavat tartalmaz és a következő fragmentumokból áll: a 24 aminosavat tartalmazó szignál peptidből, a 110 aminosavat tartalmazó „exclusion” doménből (korábban reziduális domén), a 96 aminosavat tartalmazó propeptidből, a 164 aminosavból álló nehéz lánc és a 69 aminosavat tartalmazó könnyű lánc doménből.

A közölt CTSC gén mutációk több, mint a fele (53%) a nehéz lánc domént kódoló szakaszt érinti, amely a fehérje N-terminális végének eltérő pozícióját okozza, amely az enzim funkciózavarát előidéző szerkezeti eltérésben nyilvánul meg. Ezen régiót érintő mutációk nagy része misszensz és nonszensz mutáció. A génelváltozások 16%-a a fehérje stabilitását biztosító „exclusion” domént érinti, a 13 %-a (többségében frameshift mutáció) a prekursor forma aktivációjában döntő szerepet játszó propeptid fragmentumot kódoló gén mutációiként fordulnak elő. A mutációk 12 %-a, a tetramer szerkezet kialakításában fontos funkcióval bíró könnyű lánc domént, és 3% a szignál peptidet - amely a prekursor forma szekréciónja illetve transzlokációnja során hasítódik le az aktiváció folyamatában - kódoló génszakaszokat érinti.

A szakirodalomban közölt, valamint a magyar PLS-ben szenvedő betegeink genetikai vizsgálata együttesen 75 esetet érint: 53% misszensz (n=40), 23% nonszensz (n=17) és 17% frameshift (n=13) mutáció. A további öt eset közül kettő in-frame deléción, egy intronikus splice-site mutáción, valamint egy pontmutáción a gént megelőző promóter szakaszon (5' untranslated region). Egy korábbi, 56 eset leírását tartalmazó közlemény adatai alapján a homozigóta és heterozigóta forma aránya 2:1. Az esetek negyede rekurrens mutáción, amely előfordulhat mindkét formában, és földrajzilag egymástól távol élők, rokonságban nem álló családoknál is.

Tekintettel arra, hogy a mutációk több, mint fele a Cathepsin C fehérje nehéz lánc doménjének kódolását végző génszakaszon (5-7 exon 231-394 szekvencia) fordul elő, ezért ezt a részt tekintjük a genetikai szűrés szempontjából elsődlegesnek.

A PLS előfordulása a legkülönbözőbb etnikai csoportokban fordul elő világszerte, kettő vagy több eset fordult elő csoportonként. Az irodalomban arra is találhatunk példát, hogy a hordozók elvándorlása, alapító hatás révén az egymástól földrajzilag távol élők, rokonságban nem álló pácienseknél azonos mutáción fordul elő.

Általánosságban nincs egyenes genotípus-fenotípus összefüggés PLS-ben. A CTSC gén mutációi egyaránt idézhetnek elő PLS, Haim-Munk szindrómát és az AgP I-es típusát. A közös eltérés a súlyos destrukcióval járó fogágy-gyulladás. A CTSC gén eltéréseinek különböző

fenotípusokban való kifejeződése más genetikai vagy környezeti eltérés befolyásoló hatását mutathatja. A jövő feladatai ezen összefüggések feltárása és megértése. A klinikai és genetikai vizsgálatok kiterjesztésével olyan eredményekre tehetünk szert a CTSC gén elváltozásai következtében kialakuló betegségek esetében, amely hozzásegíthet bennünket olyan specifikus terápia kifejlesztésében, amely lényegesen hatásosabb a jelenleg rendelkezésre álló, zömében tüneti kezeléseknél.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen értekezésben céloom a fogászati és bőrelváltozásokat okozó ritka genetikai betegségek, a Christ-Siemens-Touraine valamint a CTSC gén mutációi következtében létrejövő Papillon-Lefèvre, Haim-Munk szindróma és az I-es típusú Agresszív parodontitis vizsgálata volt. A CTSC gén elváltozásai miatt kialakuló kórképek közös vonása a súlyos destrukciót okozó parodontitis, amely mellé a PLS és Haim-Munk szindrómában bőrelváltozások is társulnak.

A korszerű génszekvencia analízis eljárások kifejlesztése előtt a különböző kórképek azonosítása csak a klinikai tünetek alapján történhetett meg. A humán genom feltérképezésével lehetőség nyílt számos betegséget előidéző génelterés felfedezésére, így a fent említett kórképek genetikai hátterének tisztázására, az EDA1 (CST szindróma) és a CTSC gén (PLS, Haim-Munk szindróma, I-es típusú Agresszív parodontitis) mutációk szerepére. Mivel a CTSC gén azonos mutációi különböző fenotípusokban nyilvánulnak meg, azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a PLS, Haim-Munk szindróma és I-es típusú Agresszív parodontitis nem különböző betegség, hanem csak különböző allél variánsok.

Az értekezés alapjául szolgáló kutatások során egy CST szindrómában szenvedő páciens családjának, két PLS-ben szenvedő testvérpár családjainak, valamint két sporadikus PLS beteg vizsgálatát végeztük el. A komplex fogászati (parodontológiai) és bőrgyógyászati vizsgálat, kezelés és gondozás mellett, a genetikai eltérések vizsgálatát is elvégeztük, azonosítva az EDA1 illetve CTSC gén elváltozásait. Ezek a vizsgálatok jelentősek a páciensek számára, segítséget nyújtunk vele a családtervezéshez és a prenatális diagnosztikai beavatkozások tervezéséhez. Hosszútávú célunk további orvosok, fogorvosok figyelmének felkeltésével az érintett páciensek felkutatása és egy jól működő multidiszciplináris ellátó team felállításával, ezen ritka betegségek hatékony diagnosztikája és ellátása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Nagy Nikoletta adjunktusnőnek, az értekezés elkészítésében nyújtott segítségével, a genetikai és bőrgyógyászati vizsgálatokban végzett tevékenységéért. Köszönöm másik témavezetőmnek, Prof. Dr. Nagy Katalin egyetemi tanárnak, hogy az értekezés alapjául szolgáló munka elvégzéséhez megfelelő körülményeket biztosított. Hálával tartozom a SZTE FOK Parodontológiai Tanszékén dolgozó munkatársaimnak, akik a betegek klinikai vizsgálatában, ellátásában és gondozásában folyamatos segítséget nyújtanak.

Köszönet illeti Dr. Csoma Zsanett adjunktusnőt, a bőrgyógyászati vizsgálatokban nyújtott segítségével, Fábos Beáta szakorvosnőt és kollégáit a Kaposi Mór Oktató Kórházból, akik lehetővé tették két beteg bevonását vizsgálatainkba.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Széll Márta professzor asszonynak, hogy lehetőséget biztosított a genetikai vizsgálatok elvégzésére a SZTE ÁOK Orvosi Genetikai Intézetében, folyamatosan rajta tartotta szemét munkánkon és nélkülözhetetlen tanácsaival segített bennünket, valamint aktív kezdeményezője egy multidiszciplináris team megalapozásának.

Természetesen nem jöhetett volna létre ezen értekezés a páciensek és családtagjaik aktív részvétele nélkül, köszönet illeti őket.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném hálámat kifejezni Prof. Dr. Gorzó Istvánnak, hogy munkatársául választott, megtanított a Parodontológia alapvető fortélyaira, felkeltette érdeklődésemet a kutatómunka irányában, bevezetett a tudományos közlés rejtelmeibe és a mai napig kitartóan segít mindenben.

Közlemények

Az értekezés alapját képező közlemények

- I. Ágnes Kinyó, **Péter Vályi**, Katalin Farkas, Nikoletta Nagy, Brigitta Gergely, Kornélia Tripolszki, Dóra Török, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény, Márta Széll. A newly identified missense mutation of the EDA1 gene in a Hungarian patient with Christ-Siemens-Touraine syndrome. Arch Dermatol Res. 2014 Jan;306(1):97-100. IPF: 2.708.
- II. Katalin Farkas, Ekaterine Paschali, Ferenc Papp, **Péter Vályi**, Márta Széll, Lajos Kemény, Nikoletta Nagy, Zsanett Csoma. A novel seven-base deletion of the CTSC gene identified in a Hungarian family with Papillon-Lefèvre syndrome. Arch Dermatol Res. 2013 Jul;305(5):453-5. IF: 2.708
- III. Nikoletta Nagy, **Péter Vályi**, Zsanett Csoma, Adrienn Sulák, Kornélia Tripolszki, Katalin Farkas, Ekaterine Paschali, Ferenc Papp, Lola Tóth, Beáta Fabos, Lajos Kemény, Katalin Nagy, Márta Széll. CTSC and Papillon-Lefevre syndrome: detection of recurrent mutations in hungarian patients, a review of published variants and database update. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2014 May;2(3):217-228.
- IV. **Vályi Péter**, Farkas Katalin, Sulák Adrienn, Tripolszki Kornélia, Kemény Lajos, Nagy Katalin, Nagy Nikoletta, Széll Márta. Rekurrens európai misszensz mutáció egy magyar Papillon–Lefèvre szindrómában szenvedő családban. Fogorv Sz. 2014 Sept.: 107(3): 87-92.

Egyéb közlemények

- I. **Vályi Péter**, Gorzó István, Varrela Tiina, Sewón Liisi, Vallittu Pekka: Intrakoronális szálerősítésű kompozitsín hatása a fogágyra a fenntartó kezelés során. Fogorv. Szle. 98: 159-164. 2005.
- II. **Vályi Péter**, Gorzó István: A parodontális abscessus és kezelése. Fogorv. Szle. 97: 151-155. 2004.
- III. **Vályi Péter**, Gorzó István, Kocsis András, Kiss Endre, Tóth Attila: Szálerősítésű kompozitok direkt alkalmazása a fogak sínezésére fogágybetegeknél II. Fogorv Szle. 96: 29-32. 2003.
- IV. **Vályi Péter**, Gorzó István: Korszerű sínezési eljárások a fogászatban I. Fogorv. Szle. 96: 25-28. 2003.
- V. **Vályi Péter**, Gorzó István, Mari Albert: Higiénia a fogászatban II.: Kézidarabok dezinficiálása. Fogorv. Szle. 92: 213-218. 1999.
- VI. **Vályi Péter**, Gorzó István, Mari Albert: Higiénia a fogászatban I.: Kézidarabok és az egységkészülékek fertőzöttsége. Fogorv. Szle. 92: 167-174. 1999.