A rövidborda-mellkasi dysplasia 15-ös típusa polydactyliával, amelyet összetett heterozigóta *DYNC2LI1*-variánsok okoznak

Bujtás Timea dr.[1] ▪ Steiger Zsófia dr.[1] ▪ Tompa Márton dr.[2, 3]
Csákváry Violetta dr.[1] ▪ Kálmán Bernadette dr.[2, 3]

[1]Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely
[2]Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Molekuláris Orvoslás Osztály, Szombathely
[3]Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szentágothai János Kutatóközpont, Pécs

A *DYNC2LI1* gén patogén variánsai az autoszomális recesszív rövidborda-mellkasi dysplasia 15-ös típusával (SRTD15) társulnak, amely csontváz-rendellenességekkel jellemzett ciliopathia polydactyliával vagy a nélkül. A gén a dinein-2-komplex egy komponensét kódolja, amely elengedhetetlen a retrográd intraflagelláris transzporthoz és a megfelelő ciliaris funkcióhoz. A tanulmány célja egy dominálóan skeletalis fejlődési rendellenességet mutató újszülött esetének és a kóroki variánsoknak a bemutatása. A fejlődési rendellenességgel született proband DNS-én teljes exom szekvenálást végeztünk. Az azonosított variánsok jelenlétét a szülők DNS-ében Sanger-szekvenálással teszteltük. Az újszülött probandnál négy végtagot érintő polydactyliát, a lábujjak syndactyliáját, szűk mellkast rövid bordákkal, kisebb ajakhasadékot és a fogágy hiányos fejlődését észleltük. A teljes exom szekvenálás két patogén variánst azonosított a *DYNC2LI1* génben: a c.659C>T (p.Thr220Ile) és a c.731+1G>T, amelyekről a szülői DNS Sanger-szekvenálásával igazolódott, hogy transz-helyzetben vannak jelen a probandban. Mindkét variáns patogén besorolást kapott az Amerikai Orvosi Genetikai Kollégium / Klinikai Genomikai Tudományok Szövetségének kritériumai alapján. A missense variáns a nukleozid-trifoszfát-hidroláz doménen belüli konzervált aminosavat érinti, amelyet korábban funkcionálisan is validáltak, míg a splice-helyet érintő variánsról feltételezik, hogy funkcióvesztést idéz elő. Ez a genetikailag hazánkban elsőként jellemzett SRTD-eset kibővíti a *DYNC2LI1*-hez kapcsolódó ciliopathiák mutációs és fenotípusos spektrumát. Az azonosított összetett heterozigóta variánsok a leginkább az SRTD15 klinikai diagnózisával egyeztethetők össze. Az SRTD-betegségek elkülönítése klinikai alapon gyakran nem lehetséges. A patogén *DYNC2LI1*-variánsok is allélikus rendellenességek klinikai spektrumával állhatnak összefüggésben. Eredményeink rávilágítanak a teljes exom szekvenálás fontosságára a genetikailag heterogén SRTD-betegségek diagnosztizálásában, és alátámasztják a *DYNC2LI1*-diszfunkció szerepét a ciliaris transzport és a csontváz fejlődésének károsodásában.
Orv Hetil. 2026; 167(43): 1749–1755.

Kulcsszavak: SRTD15, összetett heterozigótaság, *DYNC2LI1* gén, teljes exom szekvenálás, ciliopathiák

Compound heterozygous *DYNC2LI1* variants causing short-rib thoracic dysplasia 15 with polydactyly

Pathogenic variants in the *DYNC2LI1* gene are associated with autosomal recessive short-rib thoracic dysplasia 15 (SRTD15), a ciliopathy characterized by skeletal abnormalities with or without polydactyly. The gene encodes a component of the dynein-2 complex essential for retrograde intraflagellar transport and proper ciliary function. We present the case of a newborn child with a primarily skeletal developmental disorder and identify the causative variants. Whole exome sequencing was performed on the DNA of the proband with multiple congenital anomalies. The presence of the identified variants in the parents' DNA was tested by Sanger sequencing. The newborn proband presented with polydactyly affecting all four limbs, syndactyly of the toes, narrow thorax with short ribs, minor cleft lip, and incomplete development of the dental alveolar ridge. Whole exome sequencing identified two pathogenic variants in *DYNC2LI1*: c.659C>T (p.Thr220Ile) and c.731+1G>T, confirmed to be in trans by Sanger sequencing of the parental DNA. Both variants were classified as pathogenic based on the American College of Medical Genetics / Association for Clinical Genomic Science criteria. The missense variant affects a conserved residue within the nucleoside triphosphate hydrolase domain and has been previously functionally validated, while the splice-site variant is predicted to result in loss of function. This genetically first described SRTD case in Hungary expands the muta-

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC

tional and phenotypic spectrum of *DYNC2LI1*-related ciliopathies. The identified compound heterozygous variants are the most consistent with the clinical diagnosis of SRTD15. The distinction among SRTD disorders is often impossible solely on clinical bases. The pathogenic *DYNC2LI1* variants are also associated with a known clinical spectrum of allelic disorders. Our findings highlight the importance of whole exome sequencing in diagnosing the genetically heterogeneous skeletal dysplasias, and support the role of *DYNC2LI1* dysfunction in impaired ciliary transport and skeletal development.

Keywords: SRTD15, compound heterozygosity, *DYNC2LI1* gene, whole exome sequencing, ciliopathies

Bujtás T, Steiger Zs, Tompa M, Csákváry V, Kálmán B. [Compound heterozygous *DYNC2LI1* variants causing short-rib thoracic dysplasia 15 with polydactyly]. Orv Hetil. 2026; 167(43): 1749–1755.

(Beérkezett: 2026. június 3.; elfogadva: 2026. június 23.)

Rövidítések

ACGS = (Association for Clinical Genomic Science) Klinikai Genomikai Tudományok Egyesülete (Egyesült Királyság); ACMG = (American College of Medical Genetics) Amerikai Klinikai Genetikai és Genomikai Szakmai Kollégium; ATD = (asphyxiating thoracic dystrophy) asphyxiás mellkasi dystrophia; BAM = (Binary Alignment Map) bináris illesztési térkép; BERA = (brainstem evoked response audiometry) agytörzsi kiváltott válasz audiometria; DNS = dezoxiribonukleinsav; EDTA = (ethylenediaminetetraacetic acid) etilén-diamin-tetraecetsav; EVC = Ellis–Van Creveld; MEOK = Markusovszky Egyetemi Oktatókórház; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a „Mendeli öröklődés emberben” projekt online adatbázisa; PTE = Pécsi Tudományegyetem; RNS = ribonukleinsav; siRNS = (small interfering) kis interferáló RNS; SRPS = (short rib-polydactyly syndrome) rövidborda-polydactylia szindróma; SRTD = (short-rib thoracic dysplasia 15) a rövidborda-mellkasi dysplasia 15-ös típusa; VUS = (variant of uncertain significance) bizonytalan jelentőségű variáns; WES = teljes exom szekvenálás

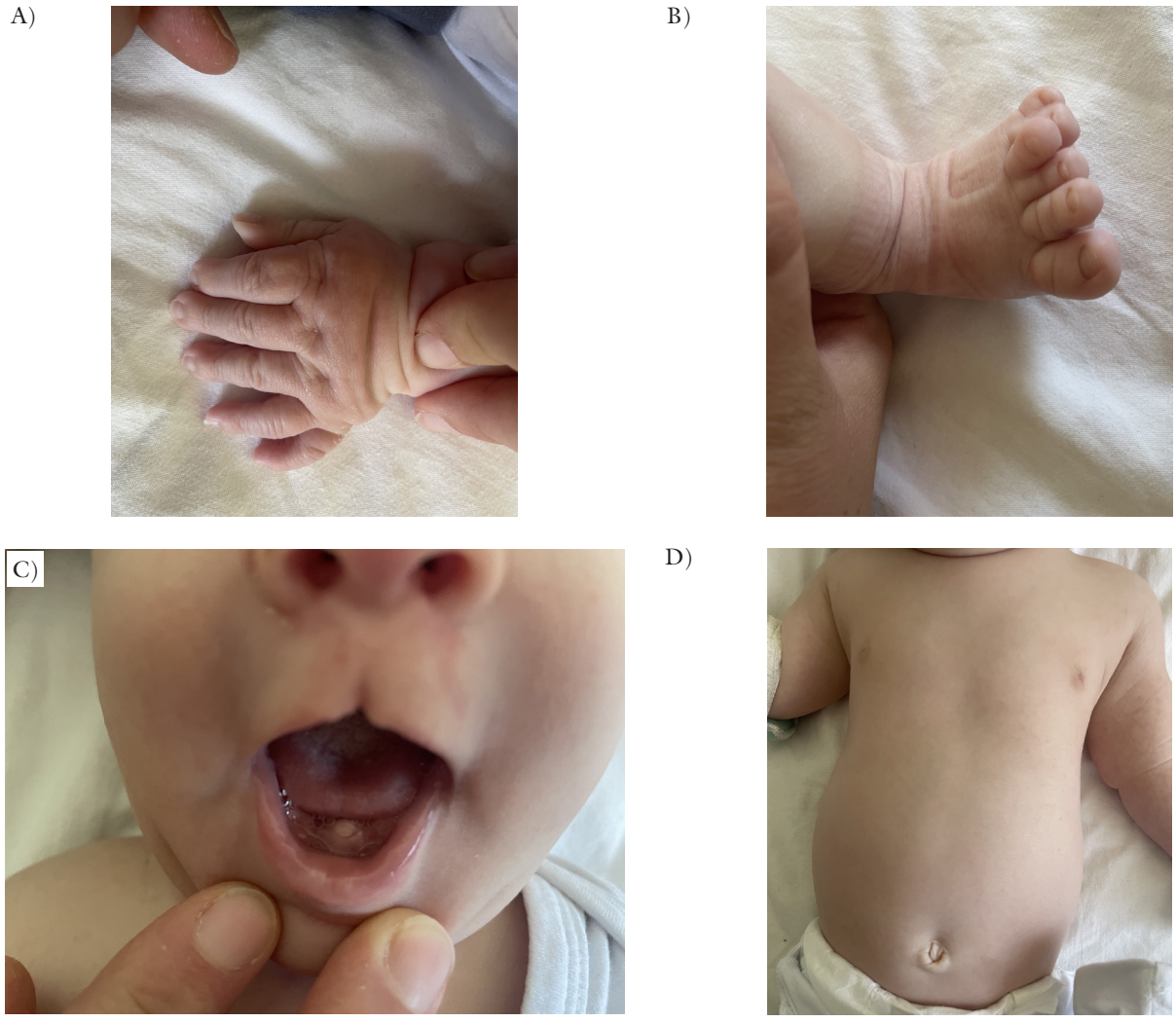
Az eset ismertetése

A proband a harmadik terhességből, harmadik szülés során természetes úton, a gestatio 40 + 4. hetében született fiúgyermek, 50–90 percentilis súllyal és 8/10 Apgar-értékkel. Az antenatalis vizsgálatok nem jeleztek eltérést, de a születést követő rutin újszülöttellátás során fejlődési rendellenességeket észleltünk. Néhány perces életkorban pulzoximetriás monitorozást indítottunk. A fejlődési rendellenességek közé tartozott a brachydactylia széles ujjvégekkel, valamint mind a négy végtagot érintő postaxialis hexadactylia (postaxialis a polydactylia, amikor az extra ujj lateralisan helyezkedik el az ötödikhez képest). Syndactylia volt megfigyelhető a bal lábon a 3. és a 4. lábujj között, illetve mindkét lábon az 5. és a 6. lábujj között. Emellett minor felsőajak-hasadék is jelen volt. A beteg szűk mellkassal, rövid bordákkal, rövid végtagokkal, valamint kendőszerű scrotummal és relatív micropenisszel rendelkezett (relatív a micropenis, amikor műfogásra normálméret észlelhető). A fogágy fejlődése szintén inkomplettnek tűnt (*1/A ábra* – kéz-hexadactylia, *1/B ábra* – láb-hexadactylia, *1/C ábra* – kis ajakhasadék és fogágyfejlődési zavar, *1/D ábra* – szűk mellkas; *2. ábra* – mellkasröntgen).

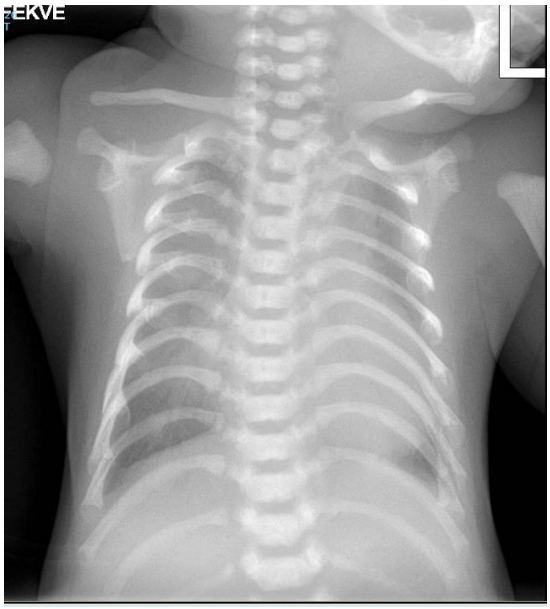
Az első kardiológiai ultrahangvizsgálat (a születés napján) az életkornak megfelelően nyitott magzati söntöket igazolt: foramen ovalét és tág nyitott ductus Botallit, mindkettő balról jobbra irányuló sönttel. Ezek az elváltozások a későbbi vizsgálatok alapján átmenetinek bizonyultak. Emellett egy kis méretű secundum típusú pitvari septumdefektus is látható volt balról jobbra történő sönttel. Egyebekben a szív szerkezete épnek bizonyult, jó kamrafunkció mellett. Az arteria pulmonalis nyomása emelkedett volt. Pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem nem volt látható. Az intermittáló oxigénigény miatt a postnatalis 7. napon ismételt kardiológiai ultrahangvizsgálat történt, amely igazolta a ductus Botalli záródását. Az oxigénigény miatt laboratóriumi vizsgálatok történtek, amelyek egyes infekciós markerek emelkedését mutatták, ezért kombinált parenteralis antibiotikus kezelést indítottak. Az oxigénfüggőség 9 napig állt fenn. Az agyi és hasi ultrahangvizsgálatok strukturális eltérést nem igazoltak. Az audiológiai szűrővizsgálat kezdetben a bal oldalon sikertelen volt. A későbbiekben ismételten elvégzett BERA- (brainstem evoked response audiometry) vizsgálatok során mindkét oldalon megfelelő válasz volt regisztrálható. A szemészeti vizsgálat normális eredményt adott. Szekunder infekciók nem jelentkeztek a szűk mellkas miatt. A rendszeres fejlődésneurológiai vizsgálat a gyermek 3 hónapos koráig (a kézirat készítésének időpontjáig) életkorának megfelelőnek találta pszichomotoros fejlődését, a fejlődési mérföldkövek teljesítésével.

A proband szülei egészséges, harmincas éveikben járó fiatal felnőttek, ismert fejlődési rendellenesség vagy betegség nélkül. A probandnak két egészséges idősebb testvére van, fejlődési rendellenesség nélkül. A kiterjesztett családi anamnézisben fejlődési rendellenesség vagy örökletes betegség nem szerepel, kivéve a proband egyik ötéves, anyai oldalú unokatestvérét, akinél terápiarezisztens epilepszia, epilepsziás encephalopathia és lábujj-syndactylia áll fenn. Az ő genetikai tesztelése epilep-

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC



1. ábra Polydactylia és szűk mellkas rövid bordákkal. Az ábra a csecsemő fő fejlődési rendellenességeit mutatja: A) hat kézujj, B) hat lábujj, C) a fogágyfejlődés zavara, valamint a kis ajakhasadék, D) szűk mellkas



2. ábra Szűk mellkas és rövid bordák röntgenfelvétele. Az ábra a mellkas skeletalis rendellenességeit tükrözi

sziapanel-vizsgálattal történt, amely egy ismeretlen jelentőségű (VUS besorolású) *CACNA1D* génvariánst azonosított.

Az észlelt fejlődési rendellenességek miatt átfogó molekuláris genetikai vizsgálatot indítottunk. A szülők részletes genetikai tanácsadásban részesültek, és írásos beleegyezésüket adták gyermekük mintájának citogenetikai vizsgálatához, teljes exom szekvenálásához (WES), valamint saját mintáik Sanger-szekvenálásához. A szülők szintén hozzájárultak a proband és a család anonimizált klinikai és genetikai adatainak publikálásához. A vizsgálatokat és a kézirat benyújtását a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórház (MEOK) főigazgatója és a Regionális Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatot az 1964. évi Helsinki Nyilatkozatban és annak későbbi módosításaiban, illetve az azokkal egyenértékű etikai standardokban foglalt elveknek megfelelően végeztük.

A citogenetikai vizsgálat a MEOK Genetikai Laborjában történt, és normális férfi (46,XY) karyotypust mutatott.

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC

Teljes exom szekvenálás

Három ml perifériás vérmintát EDTA-t tartalmazó Vacutainer csőbe (Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) vettünk, majd a DNS-izolálást a QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Németország) alkalmazásával végeztük a MEOK Molekuláris Orvoslás Osztályán. A WES-hez szükséges könyvtár elkészítése az xGen DNA Library Prep Kit (Integrated DNA Technologies Inc. [IDT], Coralville, IA, USA) felhasználásával történt. A WES-könyvtár szekvenálása a GeneMind SURFSeq 5000 platformon (GeneMind Biosciences, Shenzhen, Kína) történt 2 × 150 bp páros végű leolvasási módban a PTE Szentágothai Kutatóközpont Omikai Központjában a korábbi leírásokhoz hasonlóan, kivéve, hogy akkor még a NovaSeq 6000 szekvenálóplatformot használtuk (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) [1].

Bioinformatikai analízis

A bioinformatikai elemzéseket a MEOK Molekuláris Orvoslás Osztályának és az Omikai Központnak a munkatársai végezték. A módszertani részleteket illetően utalunk korábbi publikációnkra [1]. A variánsok annotációja és klinikai értelmezése a VarSeq 3.0.1 (Golden Helix Inc., Bozeman, MT, USA) szoftverrel történt, nemzetközi adatbázisok, *in silico* predikciós algoritmusok és szakirodalmi adatok bevonásával. A genom- és mitokondriális variánsok osztályozása az ACMG/ACGS 2024. évi irányelveit követte [2, 3]. A kóroki variánsok azonosítását a VarSeq programban alkalmazott minőségi, populációs gyakorisági és funkcionális szűrők segítségével végeztük, a fenotípussal összefüggésbe hozható genotípus-fenotípus korrelációk alapján.

A proband mintájának teljes exom- és a szülők mintájának Sanger-szekvenálási eredménye

A proband fenotípusának hátterében két patogén *DYNC2LI1*-variánst azonosítottunk: NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) (ClinVar ID: 253219) és NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) (ClinVar ID: 4514263). A BAM-fájlok manuális bioinformatikai elemzése, valamint a szülői DNS-mintákon végzett Sanger-szekvenálás igazolta, hogy a variánsok transz-helyzetben vannak. Az anya heterozigóta formában hordozta az NM_016008.4:c.659C>T, p.(Thr220Ile) missense variánst, míg az apa heterozigóta formában az NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) splice-helyet érintő variánst *(3. ábra)*. A *DYNC2LI1* gén (Online Mendelian Inheritance in Man, avagy OMIM: 617083) az autoszomális recesszív öröklődésű, polydactyliával vagy a nélkül jelentkező 15-ös típusú rövidborda-mellkasi dysplasia szindrómával (OMIM: 617088) hozható összefüggésbe. A proband esetében másodlagos, incidentális vagy mitokondriális eltérést nem azonosítottunk.

Az NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) variáns klasszifikációja: Patogén

PM2_moderate, PS3_supporting, PM3_strong, PP1_strong, PP4_supporting.

Az NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) variáns klasszifikációja: Patogén

PM2_moderate, PVS1_very strong, PM3_supporting, PP4_supporting.

Megbeszélés

A rövidborda-polydactylia szindróma (SRPS) első említését a magyar szakirodalomban 2005-ben találtuk [4], amelyet 2006-ban követett egy részletes esetsorozat-ismertetés [5]. Ez utóbbi tanulmány az akkor még négy alcsoportba sorolt SRPS 4-es altípusaként (OMIM #269860) ismertetett 9 esetet 7 roma családból, amelyeket 8 év alatt észleltek a PTE Gyermekklinikáján. Az érintettek valamennyien elhunytak a születés utáni 1–45. napon, és a magas letalitás mellett valamennyien a hypoplasiás mellkas, rövid borda és rövid csöves csontok jeleit mutatták. A szerzők a kidomborodó homlok, hosszabb tibia, mint fibula és sima metaphysisek alapján a betegséget a *Beemer és Langer* által leírt SRPS4-es altípusba sorolták [6, 7]. A szűk mellkas és a polydactylia mellett számos egyednél találtak agyi fejlődési zavart is. Az érintetteknek normális karyotypusuk volt, és a családokban autoszomális recesszív öröklődést állapítottak meg. Akkor azonban még nem volt elérhető részletes genetikai vizsgálat. Bár a vérrokonság lehetőségét negálták a felnőtt családtagok, ez teljességgel mégsem volt kizárható, mivel viszonylag belterjes közösségről volt szó. A szerzők a megfigyeléseik alapján felvetették, hogy egy alapító mutáció homozigóta előfordulása állhatott az ismertetett fejlődési zavar hátterében, de a genetikai heterogentitás lehetőségét sem tudták teljességgel elvetni. Az SRPS4-es szindrómát ma az OMIM #269860 bejegyzés alatt SRTD12-es altípusként találjuk, de változatlanul azonosított kóroki mutáció nélkül. A kézirat készítésének időpontjában 22 SRTD-szindróma genetikailag elkülönülő altípusát jelzi az OMIM, amelyek magukban foglalják a korábbi SRPS-altípusokat is.

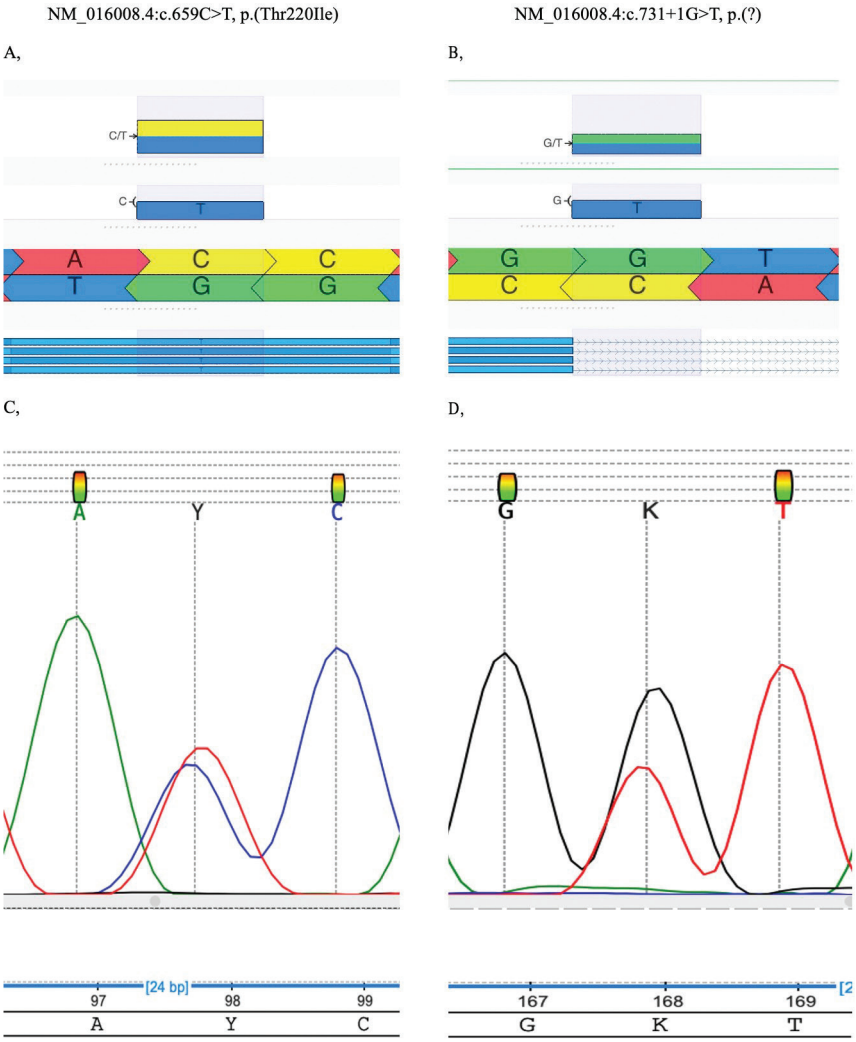
Az esetünkben leírt SRTD15-szindróma a *DYNC2LI1* gén kóroki mutációival áll összefüggésben. A *DYNC2LI1* gén a citoplazmatikus dinein-2-komplex egyik alegységét kódolja, amely az intracelluláris transzportban vesz részt, és kulcsszerepet játszik a primer csillók retrográd intraflagelláris transzportjában. Emellett hozzájárul a normális csillóhossz fenntartásához, valamint kritikus szerepet tölt be a 'Hedgehog' jelátviteli útvonal működésében, amely alapvető jelentőségű az embrionális fejlődés során. A megfelelő csillófunkció elengedhetetlen a sejtek közötti kommunikációhoz és a fejlődési folyamatok szabályozásához, különösen a csont- és porcszövet fejlődése során. A gén működészavara biológiailag a ciliopathiák és klinikailag a fentebb is jelzett fenotípusok spektrumának kialakulásához vezet-

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC

het. Ezek közül a leggyakrabban a polydactyliával vagy a nélkül jelentkező 15-ös típusú rövidborda-mellkasi dysplasia (SRTD15) fordul elő, amelyet esetünk kapcsán is bemutattunk [8]. Ez az állapot súlyos csontvázi rendellenességekkel társul, amelyek általában a praenatalis vagy perinatalis időszakban válnak nyilvánvalóvá. A kis mellkas és a rövid bordák akadályozzák a tüdő megfelelő fejlődését, ami pulmonalis hypoplasiához és respiratorikus elégtelenséghez vezethet. A polydactylia megjelenése ritkább az SRTD15 súlyosabb, asphyxiával is társuló formájában, amelyben a betegek jelentős részénél vese- vagy májbetegség is kialakul. Ám a polydactyliával járó enyhébb formák is társulhatnak extraskeletalis tünetekkel, mint például strukturális agyi vagy intestinalis rendellenességekkel. Betegünknél ilyeneket eddig nem észleltünk.

Fontos megjegyezni, hogy a *DYNC2LI1* gén mutációi az Ellis–Van Creveld-szindrómával (OMIM #225500) is összefüggésbe hozhatók, bár a *DYNC2LI1* gén eltérései az összes EVC-eset mindössze 2–3%-áért felelősek [9]. Az EVC-szindróma multiszisztémás betegség, amely szintén rövid végtagokkal, szűk mellkassal, postaxialis polydactyliával, körömfejlődési hibákkal és orodentalis rendellenességekkel jellemezhető. A csontvázi eltérések mellett azonban a legsúlyosabb esetek közel 60%-ában szívfejlődési rendellenességek is jelen vannak, amelyek egyúttal a perinatalis halálozás vezető okai. Az esetek mintegy 90%-át az *EVC1* vagy *EVC2* gén mutációi okozzák. A *DYNC2LI1* gén mutációit hordozó egyénekben ugyanakkor minden esetben megfigyelhető az alsó végtagokat érintő polydactylia is, amely elkülöníti őket a gyakoribb formáktól, amelyeknél a polydactylia főként a felső végtagokat érinti [10, 11].

A harmadik, *DYNC2L1* génhez köthető allélikus betegség a Jeune-szindróma (asphyxiating thoracic dystrophy – ATD), amely jobb prognózisú, kevésbé súlyos



3. ábra A variánsok szekvenciakörnyezete. Az ábra a *DYNC2LI1* kóroki variánsok újgenerációs szekvenálási (NGS) és Sanger 'forward' szekvenálási kroppolt képét mutatja be. A) Az NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) variáns NGS-képe a probandban. B) Az NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) variáns NGS-képe a probandban. Az NGS-képeken a C nukleotida citromsárgával, a T nukleotida kékkel, míg a G nukleotida zöld színnel van jelölve. C) Az NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) variáns kroppolt Sanger-kromatogramja az anyában. D) Az NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) variáns kroppolt Sanger-kromatogramja az apában. A Sanger-kromatogramokon a C nukleotida kék, a T nukleotida piros, míg a G nukleotida fekete

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC

vázfejlődési rendellenesség. Itt is megfigyelhető a súlyosan beszűkült mellkas (amely légzési elégtelenséget okoz), a rövid csöves csontok, valamint a vese-, máj- és szemelváltozások jelenléte [12]. Fontos azonban kiemelni valamennyi SRTD-szindróma esetében a nagyfokú fenotípusos átfedést és genetikai heterogenitást [13].

Esetünkben a csecsemő kifejezett csontvázi rendellenességeket mutatott *(1. és 2. ábra)*. A mellkas körfogatának növekedése a testsúlygyarapodáshoz képest lassúnak bizonyult, ami hajlamosítja a beteget az oxigénfüggőségre, de eddig másodlagos fertőzés nem jelentkezett. Strukturális szívfejlődési rendellenesség nem igazolódott, a hirtelen testmozgások vagy a köhögés azonban átmeneti keringési instabilitást okozhat, amely oxigénterápiára gyorsan rendeződik. A beteget specializált pulmonológiai centrumba irányítottuk további kivizsgálásra és annak eldöntésére, hogy szükségessé válik-e az otthoni légzéstámogatás. Laboratóriumi vizsgálatai és hasi ultrahangvizsgálata normális eredményt mutatott, pszichomotoros fejlődése pedig életkorához képest kiváló, súlyos fejlődési elmaradásra utaló jel nem merült fel. A metatarsusra is kiterjedő postaxialis polydactylia sebészeti megoldása a végtagokon funkcionális megfontolásból valószínűleg nem lesz szükséges. A kis méretű ajakhasadék kozmetikai megoldására a későbbiekben felmerül a plasztikai sebészi megoldás. A fogágy elváltozásának szükséges korrekciójáról a fogváltás utáni életkorban születhet döntés.

A három, *DYNC2LI* génhez kapcsolódó allélikus betegség csontvázi tünetei jelentős átfedést mutatnak, az extraskeletalis eltérések azonban segíthetnek az elkülönítésükben. Esetünkben a szervi elváltozások, köztük a szívelégtelenség hiánya, a megfelelő pszichomotoros fejlődés, valamint a jellegzetes csontvázi eltérések – különösen a mind a négy végtagot érintő postaxialis polydactylia – alapján arra következtetünk, hogy betegünk fenotípusa leginkább az SRTD15 betegségnek felel meg.

Az NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) variáns ritka (0,0014%) a nem finn európai normálpopulációban a gnomAD 4.1 adatbázis szerint. Több családban is leírták homozigóta vagy összetett heterozigóta formában a fenotípussal összefüggésben, ahol a szegregációs vizsgálatok szintén megerősítették a variáns betegségokozó szerepét [14]. *In vitro* és *in vivo* funkcionális vizsgálatok igazolták a NM_016008.4:c.659C>T, NP_057092.2:p.(Thr220Ile) variáns fehérjefunkciót módosító hatását. Strukturális modellezés alapján a variáns a DYNC2LI1 fehérje nukleozid-trifoszfát-hidroláz doménjében, a nukleozidkötő hely közelében helyezkedik el. A treonin izoleucinra történő cseréje szterikus gátlást okozhat, csökkentheti a kötőzseb méretét, és ezáltal várhatóan rontja a fehérje hidrolázaktivitását. siRNS-alapú 'knockdown' modellen végzett funkcionális vizsgálatok során a gén csökkent expressziója rövidebb primer csillókhoz, megvastagodott csillószerkezethez és intraflagelláris transzportfehérjék felhalmozódásához vezetett, ami károsodott csillófunkcióra utal (PMID: 26130459) (PS3_supporting).

Az NM_016008.4:c.731+1G>T, p.(?) variáns szintén ritka (0,0016%) a nem finn európai populációban a gnomAD 4.1 adatbázis szerint, és hiányzik az 1000 Genomes Project Phase 3 adatbázisából. Az NM_016008.4:c.731+1G>T variáns egy kanonikus donor splice-helyet érint, és az előrejelzések szerint megzavarja a normális RNS-splicing folyamatát, ami várhatóan aberráns transzkriptumok kialakulásához és a normális fehérjefunkció elvesztéséhez vezet. Bár ezt a specifikus variánst funkcionálisan még nem jellemezték, korábbi vizsgálatok erős bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a splice-helyet érintő és trunkáló *DYNC2LI1*-variánsok patogének. *Taylor és mtsai* (2015) kimutatták, hogy a splice-helyet érintő variánsok (c.993+1G>A és c.993+3A>G) a 12-es exon 'in-frame' kihagyását okozták, ami a DYNC2LI1 fehérje jelentősen csökkent szintjéhez, másodlagos DYNC2H1-depléciához, a csillóhossz szabályozásának zavarához, intraflagelláris transzportfehérjék felhalmozódásához és károsodott 'Hedgehog' jelátvitelhez vezetett betegből származó fibroblastokban [8]. Hasonlóképpen *Qiu és mtsai* (2022) igazolták, hogy a deletiók és trunkáló *DYNC2LI1*-variánsok károsították a dinein-2-komplex kulcsfontosságú komponenseivel való kölcsönhatásokat, zavarták a retrográd intraflagelláris transzportot, és csillódefektusokat okoztak, különösen missense variánssal összetett heterozigóta állapotban [15]. Ezek az eredmények együttesen alátámasztják, hogy a funkcióvesztés a *DYNC2LI1* gén esetében ismert betegségmechanizmus, és valószínű funkcionális magyarázatot adnak a c.731+1G>T variáns patogén szerepére a p.(Thr220Ile) variánssal transzhelyzetben.

Következtetés

Tanulmányunkban az SRTD15 ritka és komplex fejlődési rendellenesség egy esetét mutattuk be a *DYNC2LI1* gén biallélikus patogén variánsaival összefüggésben, amelyeket a proband a heterozigóta tünetmentes szülőktől örökölt. Nem találtunk korábbi, hasonló magyarországi esetleírást a PubMed adatbázisban. Az SRTD15 tünetei betegünknél elsősorban a skeletalis fejlődés zavarára korlátozódnak, kimutatható elsődleges belszervi vagy agyi fejlődési zavar nélkül. A szűk mellkas azonban másodlagosan légzési nehézségeket okoz, emiatt a csecsemő egyelőre még epizodikus oxigénterápiát igényel, és hosszú távú multidiszciplináris gondozása is szükséges lesz. Irodalmi adatok számos, felnőttkort megért SRTD15-beteget is bemutatnak, jelezve, hogy ha a korai potenciális komplikációkat sikerül kivédeni, és belszervi vagy agyi elváltozások hosszú távon sem detektálhatók, jó prognózis lehetséges [14]. Tanulmányunk kiemeli a WES alkalmazásának jelentőségét a klinikai gyakorlatban, amely a *DYNC2LI1* kóroki variánsok azonosításával nemcsak lehetővé tette a diagnózis pontosítását a skele-

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC

talis fejlődési rendellenességekkel járó kórképek között, hanem rávilágított az érintett dinein-2-komplex szerepére is. Az intakt intracelluláris transzportban és a 'Hedgehog' jelátviteli útvonal a megfelelő csillófunkció biztosítása által fontos szerepet játszik az embrionális szöveti differenciálódásban, köztük a csont- és porcszövet fejlődésének szabályozásában. A gén működészavara a ciliopathiák spektrumának kialakulásához vezet, amelyek egyikét képviseli az általunk bemutatott eset.

Anyagi támogatás: A tanulmány megírása külső anyagi támogatásban nem részesült. A teljesexom- és a Sanger-szekvenálás finanszírozása a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház belső támogatásával történt.

Szerzői munkamegosztás: A klinikai adatok összegyűjtése: B. T., S. Zs., Cs. V., K. B. A genetikai elemzés és interpretálása: T. M., K. B. A kézirat szerkesztése: B. T., T. M., K. B. A közlemény végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai Kutatóközpontjában működő Omikai Központnak az elvégzett genomikai szolgáltatásokért és a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Genetikai Laborjának, valamint *dr. Kiss Zsuzsannának* a citogenetikai vizsgálatokért.

Irodalom

[1] Tompa M, Sinkó G, Málly J, et al. Using whole exome sequencing to identify genetic causes of neurodevelopmental disorders in a cohort of 11 patients: a single center experience. Int J Mol Sci. 2025; 26: 10176.
[2] Durkie M, Cassidy EJ, Berry I, et al. ACGS best practice guidelines for variant classification in rare disease. Association for Clinical Genomic Science, London, 2024; Version 1.2. Available from: https://genqa.org/includes/items/publications/2428_media12533uk-practice-guidelines-for-variant-class.pdf [accessed: 12 May, 2026].
[3] McCormick EM, Lott MT, Dulik MC, et al. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. Hum Mutat. 2020; 41: 2028–2057.
[4] Naki MM, Gür D, Zemheri E, et al. Short rib-polydactyly syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2005; 272: 173–175.
[5] Kovács N, Sárkány I, Mohay G, et al. High incidence of short rib-polydactyly syndrome type IV in a Hungarian Roma subpopulation. Am J Med Genet A. 2006; 140A: 2816–2818.
[6] Beemer FA, Langer LO Jr, Klep-de Pater JM, et al. A new short rib syndrome: report of two cases. Am J Med Genet. 1983; 14: 115–123.
[7] Beemer FA. Short-rib syndrome classification. Am J Med Genet Suppl. 1987; 3: 209–210.
[8] Taylor SP, Dantas TJ, Duran I, et al. Mutations in *DYNC2LI1* disrupt cilia function and cause short rib polydactyly syndrome. Nat Commun. 2015; 6: 7092.
[9] Piceci-Sparascio F, Micale L, Torres B, et al. Clinical variability in *DYNC2H1*-related skeletal ciliopathies includes Ellis-van Creveld syndrome. Eur J Hum Genet. 2023; 31: 479–484.
[10] Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodental dysostosis. Nat Genet. 2000; 24: 283–286.
[11] Baujat G, Le Merrer M. Ellis-Van Creveld syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 27.
[12] Stembalska A, Rydzanicz M, Klaniewska M, et al. Prenatal diagnosis of Jeune syndrome caused by compound heterozygous variants in *DYNC2H1* gene. Case report with rapid WES procedure and differential diagnosis of lethal skeletal dysplasias. Genes 2022; 13: 1339.
[13] Faudi E, Brischoux-Boucher E, Huber C, et al. A new case of *KIAA0753*-related variant of Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Eur J Med Genet. 2020; 63: 103823.
[14] Niceta M, Margiotti K, Digilio MC, et al. Biallelic mutations in *DYNC2LI1* are a rare cause of Ellis-van Creveld syndrome. Clin Genet. 2018; 93: 632–639.
[15] Qiu H, Tsurumi Y, Katoh Y, et al. Combinations of deletion and missense variations of the dynein-2 DYNC2LI1 subunit found in skeletal ciliopathies cause ciliary defects. Sci Rep. 2022; 12: 31.

(Kálmán Bernadette dr.,
Szombathely, Markusovszky u. 5., 9700
Pécs, Ifjúság útja 20., 7624
e-mail: bernadette.kalman@pte.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

Brought to you by MTA Könyvtár és Információs Központ olvasók | Unauthenticated | Downloaded 11/12/26 01:56 PM UTC