

Aktuális ismeretek a központi idegrendszer fejlődése, illetve a velőcső-záródási rendellenességek genetikai háttere vonatkozásában

JOÓ JÓZSEF GÁBOR DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A velőcső-záródási rendellenességek a leggyakoribb és legsúlyosabb fejlődési rendellenességek közé tartoznak. A csoportba tartozó malformációk multifaktoriális kóreredete a környezeti hatásokon túl a genetikai tényezők jelentőségére hívja fel a figyelmet. Számos tanulmány született már az idegrendszeri fejlődés genetikai hátterének megvilágítására. Ugyancsak több vizsgálat tárgyát képezték azok a jeltovábbító rendszerek (planar cell polarity jeltovábbító rendszer, sonic hedgehog jeltovábbító rendszer), amelyek alapvető szerepet játszanak az idegrendszeri fejlődés olyan folyamataiban, mint a velőlemez-képződés vagy a velőcsőzáródás. További említésre érdemes célterülete volt számos közzétett tanulmánynak a neurulatio különböző fázisait reguláló gének működésének, esetleges mutációinak a vizsgálata. A velőcső-záródási rendellenességek kóreredetében szerepet játszó környezeti tényezők közül a legjelentősebbnek a folsav tűnik. Ennek megfelelően a folsavanyagcsere számos enzimje, illetve azokat kódoló gének esetleges hibája ugyancsak érdeklődésre számot tartó területnek számít. A szerző összefoglaló referátumában igyekezett áttekinteni a genetikai tényezők szerepét az idegrendszer fejlődése, valamint a velőcső-záródási rendellenességek kialakulása kapcsán.

Kulcsszavak: velőcső-záródási rendellenességek, neurulatio, planar cell polarity jeltovábbító rendszer, génmutáció, folsav, folsavanyagcsere

Recent perspectives on the development of the central nervous system and the genetic background of neural tube defects

Neural tube defects are rare and mostly lethal malformations. The pattern of inheritance of these malformations is multifactorial, rendering the identification of the underlying causes. Numerous studies have been conducted to elucidate the genetic basis of the development of the central nervous system. Essential signaling pathways of the development of the central nervous system include the planar cell polarity pathway, which is important for the initiation of neural tube closure as well as well as sonic hedgehog pathway, which regulates the neural plate bending. Genes and their mutations influencing the different stages of neurulation have been investigated for their eventual role in the development of these malformations. Among the environmental factors, folic acid seems to be the most important modifier of the risk of human neural tube defects. Genes of the folate metabolism pathways have also been investigated to identify mutations resulting in increased risk of NTDs. In this review the author has attempted to summarize the knowledge on neural tube defects, with special regard to genetic factors of the etiology.

Keywords: neural tube defects, neurulation, planar cell polarity pathway, gene mutation, folic acid, folate metabolism

(Beérkezett: 2009. január 10.; elfogadva: 2009. március 16.)

Rövidítések

10-FTHF = 10-formil-tetrahidrofolát; BMP = bone morphogenetic factor; DHFR = dihidrofolát-reduktáz; DLHP = dorsolateral hinge point; Dsh = disheveled; FGF = fibroblast growth factor; FGFR = fibroblast growth factor receptor; Fmi = flamingo; FOLR = folsavreceptor; Fz = frizzled; HGF = hepatocyte growth factor; IFT = intraflagel-

laris transzport; IGF = insulin-like growth factor; MHP = median hinge point; MTHFR = metilén-terahidrofolát reduktáz; MTR = metioninszintáz; MTRR = metioninszintáz-reduktáz; NCAM = neural cell adhesion molecule; P53 = protein53; PCP = planar cell polarity pathway; Pk = prickle; RFCI = reduced folate carrier; SHH = sonic hedgehog; STAT = signal transducers and activators of transcription;

Stbm = strabismus; TCN2 = transcobalamin2; TGF = tumor growth factor; THF = tetrahydrofolát; VANGL1, 2 = van Gogh-like 1, 2; VZR = velőcső-záródási rendellenességek; Xnr3 = Xenopus-related 3

Abban az esetben, ha a velőlemez velőcsővé alakulása zavart szenved, velőcső-záródási rendellenességről beszélünk. E meglehetősen gyakori, többnyire súlyos, rossz prognózisú rendellenességcsoportnak három fő típusa ismert: anencephalia/exencephalia, spina bifida, encephalokele.

Etiológiáját tekintve a velőcső-záródási rendellenességek multifaktoriális kóreredetűek, ugyanakkor génmutáció kapcsán előforduló formáik (például Meckel-Gruber-szindróma) ugyanúgy ismertek, mint a kromoszómaaberrációkhoz vagy éppen teratogén ágensekhez, esetleg anyai betegséghez társuló típusaik [1, 2, 3].

Az *anencephalia*, amely az összes velőcső-záródási rendellenesség közel 95%-át teszi ki, a velőcső cranialis pólusának záródási zavara következtében alakul ki, élettel összeegyeztethetetlen rendellenességet eredményezve (születési prevalencia: 0,63–3,05/1000) [3, 4]. A rendellenesség létrejöttének elsődleges oka a velőcső záródásának elmaradása, amelynek következtében az agyállomány kihelyeződése (exencephalia), illetve fokozatos degenerációja jön létre.

Spina bifida a csontos gerincsatorna középvonalbeli záródási zavara következtében alakul ki (születési prevalencia: 0,23–4,13/1000). Kiterjedését tekintve beszélhetünk rachischisisről, amikor a gerincoszlop teljes hosszában hasadást mutat, illetve csak bizonyos szegmentumot(okat) érintő laesióról [3, 4]. Ha a hasadékban az agyburok cisztikusan tágult részlete jelenik meg, meningokele a diagnózis, míg ha a herniálódott területen agyburok és gerincvelő együttesen van jelen, meningoceleléről van szó. Igen gyakran megfigyelhető társulása hydrocephalussal, amelyet többnyire önálló entitásként szerepeltet az irodalom. A spina bifida az esetek jelentős részében újszülöttkorban halálhoz vezet.

Az *encephalokele* az agyállomány és/vagy az agyburkok sérvszerű előboltosulása a koponya valamilyen patológiás nyílásán át (születési prevalencia: 0,63–2,5/1000) [3, 4]. Leggyakrabban az occipitalis régióban fordul elő, esetenként frontoethmoidalis, sphenopharyngealis, illetve sphenoorbitalis típusa is kórismézhető. A rendellenesség műtéti kezelése is csak az esetek kisebb részében biztosít túlélést.

Az idegrendszer fejlődésének áttekintése. Neurulatio

A cranialis neurulatio az agy fejlődésének egyik igen fontos korai állomása, amely két fázisban történik (primer és szekunder neurulatio).

A primer neurulatio során a sima felszínű, ectodermalis eredetű velőlemez henger alakú velőcsővé alakul át. A szekunder neurulatio fázisában az össejtek proliferá-

ciója, illetve a farokbimbó üregesedése következik be. Az üregesedés következtében kialakuló csőszerű képlet összekapcsolódik a primer neurulatio során létrejött velőcsővel.

Korábban azt feltételezték, hogy emberben a velőcső záródásának folyamata a későbbi cervicalis régióknak megfelelő magasságban kezdődik, s innen halad aztán rostralis, valamint caudalis irányba [5]. Ugyanakkor egekben és más emlősökben igazolást nyert, hogy a velőcsőzáródás kezdete több ponton egyidejűleg történik [6, 7].

Van Allen humán modellje a velőcsőzáródás folyamatában 5 záródási pontot feltételez [8]. E modell az 1. számú záródási pontot a gerinc nyaki szakaszán valószínűsíti, ahonnan aztán a folyamat mindkét irányba folytatódik. A 2. számú feltételezett záródási pontból, amely a prosencephalon és mesencephalon átmeneténél van, szintén mind rostralis, mind caudalis irányba folytatódik a velőcsőzáródás folyamata. A 3. számú záródási pont a velőbarázda rostralis végén, míg a 4. a rhombencephalonnak megfelelő területen található. A velőbarázda caudalis végén levő 5. számú feltételezett záródási ponttól a velőcsőzáródás folyamata cranialis irányba folytatódik (1. ábra).

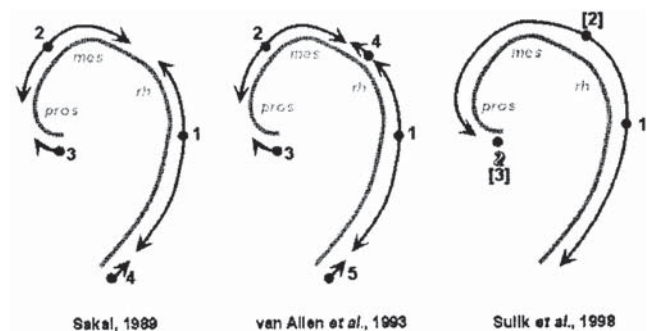
Van Allen hipotézise nyomán *Nakatsu* [9] és *O'Rahilly* [7] is felállította saját modelljét a humán velőcsőzáródás folyamatáról; előbbi a folyamat három, utóbbi két kiindulási pontját feltételezte (1. ábra).

A különböző elképzelések összefoglalásaként elmondható, hogy emberben a velőcsőzáródás folyamata egymással egy időben a velőcső több, különböző pontján kezdődik.

A neurulatio genetikai háttere

A velőcső-záródási rendellenességek kialakulásának patomechanizmusa csak a velőcsőzáródás élettani folyamatának pontos ismerete alapján értelmezhető. Noha e folyamat napjainkban a biológiai és genetikai kutatások egyik célpontja, jelenlegi ismereteink egyelőre korlátozottak.

Az idegrendszer fejlődésének egyik első eseménye az úgynevezett neuralis indukció, amikor az ectoderma-



1. ábra | A velőcsőzáródás folyamatának modelljei egérben és emberben. Forrás: [46]

lis sejtek idegsejteké alakulnak. Ezzel párhuzamosan a mediolateralis, dorsoventralis és craniocaudalis tengely mentén megkezdődik a velőlemez átfurmálódása.

A velőlemezek szélén velőbarázdák alakulnak ki, amelyek a hátsó középvonalban közelednek egymáshoz, majd bekövetkezik egyesülésük. A neurulatio folyamata szöveti, sejt- és molekuláris szinten egyaránt szabályozás alatt áll [9].

A primer neurulatio folyamatának megszakadása vezet a velőcső-záródási rendellenességek kialakulásához [7, 10].

A hepatocita growth factornak (HGF), illetve c-met nevű receptorának génje jelentős szerepet játszik az egér embrionális fejlődésében. A HGF, illetve a c-met génjének normális expressziója egészséges egyedekben, illetve csökkent kifejeződése fejlődési rendellenességtől sújtott egyedek lépényszövetében arra utal, hogy e géneknek alapvető szerepük lehet mind az élettani fejlődés regulációjában, mind a fejlődési rendellenességek kórereditében [11].

A szervek képződését az úgynevezett „elágazódó” (branching) morfogenezis irányítja, amely sejt-sejt szintű kapcsolatok, illetve sejt-extracelluláris mátrix kommunikáció révén valósul meg [12]. Az „elágazódó” (branching) morfogenezis az elágazódó fejlődésnek megfelelő irányú sejtalakváltozásokat, illetve a sejtek polarizációjának megváltozását hozza létre. Az ebben az elágazódó irányultságú fejlődési folyamatsorban bekövetkező változások eredményezik a különböző fejlődési rendellenességek kialakulását. A HGF olyan citokin, amely a c-met receptorral rendelkező sejtekben az „elágazódó” morfogenezisnek megfelelő sejtmigrációs és sejtproliferációs folyamatokat képes létrehozni [12].

Rágsálókban a HGF-, illetve c-met génpromoter régiót az úgynevezett p53 gén aktiválja, amely sejtciklus-szabályozó és tumorszuppresszor hatása is. A HGF/c-met válasz specifikus intracelluláris jeltovábbítókon keresztül érvényesül, mint a STAT3, amely a STAT-effektorcsalád egyik tagja (STAT: signal transducers and activators of transcription). Újabb vizsgálatok igazolták, hogy rendellenes velőcsőből, illetve a hozzá tartozó placentából származó szövetekben a p53/HGF/c-met/STAT3 tengely lényegesen kisebb aktivitással működik [13]. E felismerés a szóban forgó gének szuppresszió-vizsgálatának segítségével lehetővé teszi a velőcső-záródási rendellenességek korai, chorionboholy-biopszia révén történő kórismézését.

Az úgynevezett forkhead-Fox géncsalád különböző, a normális intrauterin fejlődésben, az anyagcserében, illetve a karcinogenezisben szerepet játszó transzkripciós faktorokat foglal magában. Újabb kutatások igazolták, hogy bizonyos forkhead-gének alapvető jelentőségűek a lymphocytafejlődésben. A FOXN1 fehérje a központi idegrendszer differenciációja kapcsán fontos; a FOXN1-gén mutációi szerepet játszhatnak a különböző velőcső-záródási rendellenességek kórereditében [14].

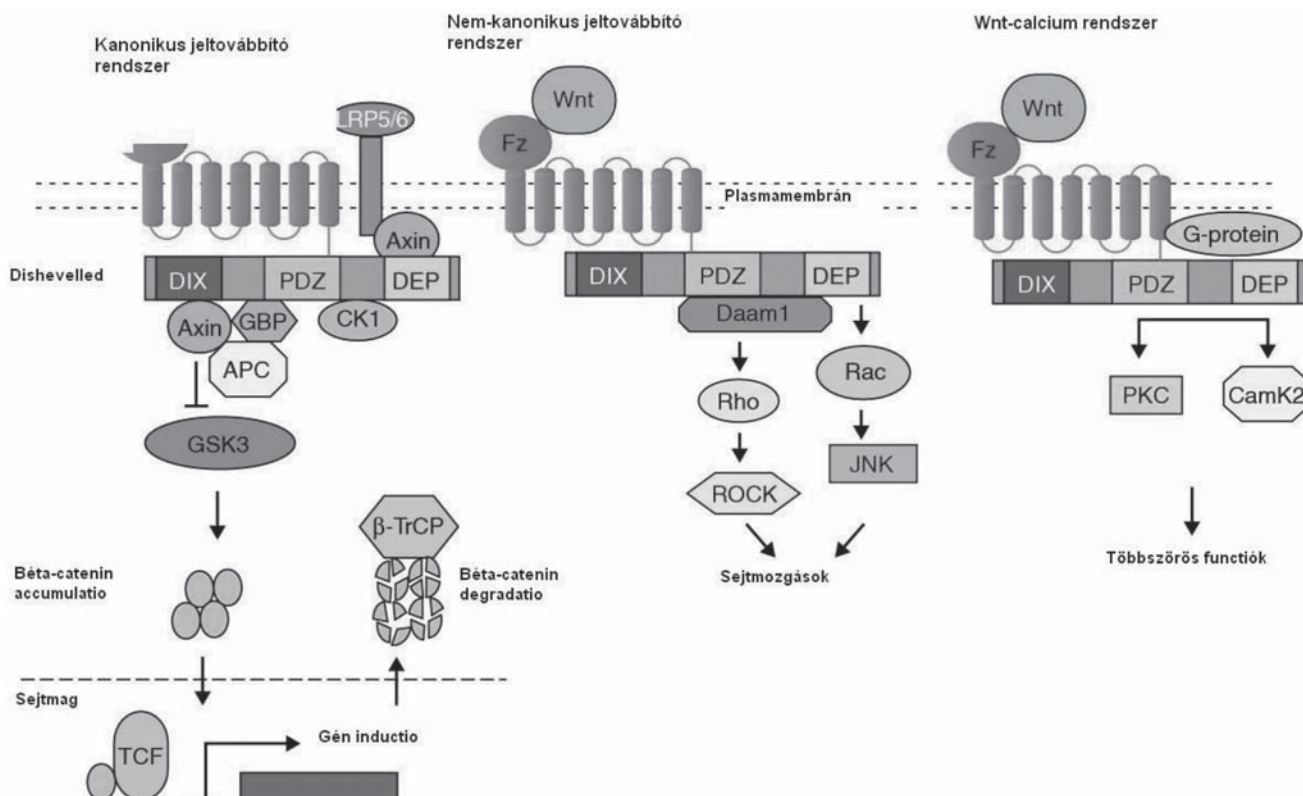
A *Drosophila melanogaster* *spalt* génje (*sal*) a test cranialis és caudalis részének kialakulását és elkülönülését szabályozza. Egérben és emberben négy-négy funkcionális *sal* gén van (SALL1-SALL4). A humán SALL-gének fontos transzkripciós faktorokat kódolnak. A SALL1-gén mutációja a Townes–Brookes-szindróma kialakulásához [15], míg a SALL3-gén hibája a 18q-deletiós szindróma létrejöttéhez vezet. Az Okihiro–Duane–Radial Ray-szindróma a SALL4-gén mutációja révén alakul ki [16]. Noha mind a Townes–Brookes-, mind az Okihiro-szindróma viszonylag ritkán jár velőcső-záródási rendellenességgel, mégis a SALL-génekről rendelkezésre álló ismeretek alapján elképzelhető, hogy a SALL1-, SALL2- vagy SALL4-gének úgynevezett compound mutációja emberben a velőcső-záródás zavarának létrejöttéhez vezet.

Az Ovo-géncsalád olyan transzkripciós faktorok kódolásáért felelős, amelyek alapvető jeltovábbító szisztémák, mint a Wnt-, illetve BMP/TGF- β rendszer élettani működéséhez köthetők. Az *Ovol2*-gén egérben a korai embriogenezis során a belső sejtmasszában, illetve az ectodermális eredetű szövetekben mutat expressziót. Az *Ovol2*-gén csökkent kifejeződése esetén különböző malformációk, így – többek között – velőcső-záródási rendellenességek alakulhatnak ki. Újabb vizsgálatok az Ovo-géncsalád működését egyre jobban feltárva az *Ovol2*-gén központi idegrendszeri fejlődés során játszott alapvető regulációs szerepét azonosították [17].

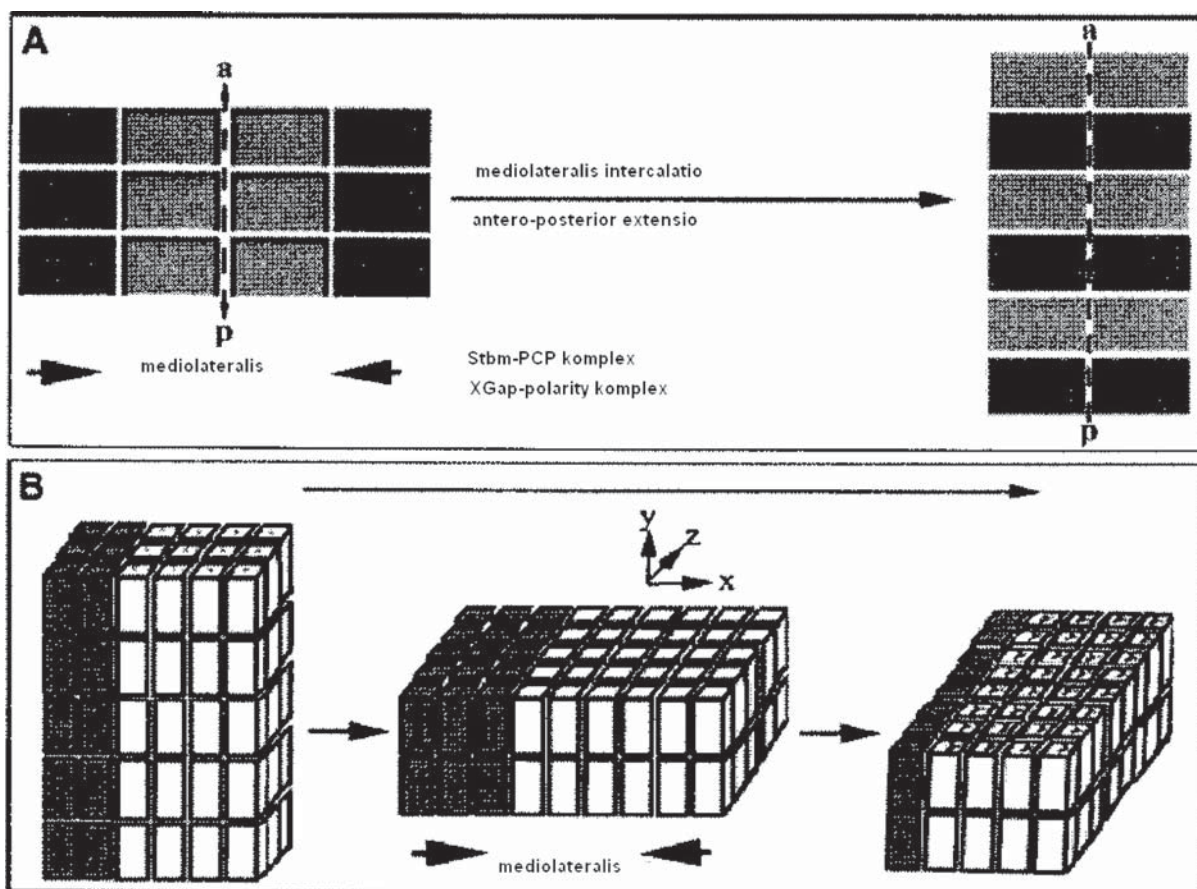
Neuralis indukció

A kétéltű embrió kitűnő modell az idegrendszer fejlődésének tanulmányozására. 1924-ben *Spemann* felismerte, hogy a *Xenopus* embryo dorsalis részéről származó úgynevezett *organizert* más élő szövetbe transzplantálva az idegszövet szaporodása, neuralis indukció idézhető elő [18]. Hosszú évek vizsgálatai segítségével sikerült azonosítani az organizerrégió számos génjét. Gastrula stádiumban az organizert egy chordin nevű fehérjét szekretál, amelyet mikroinjekció révén *Xenopus* embrióba juttatva neuralis indukció hozható létre. A chordinnak négy ciszteinben gazdag doménje van, amelyek mindegyike egy *bone morphogenetic protein* (BMP) -kötő modulát alkot. A vizsgálatok fényt derítettek arra is, hogy a chordin BMP-antagonista hatással rendelkezik [19]. A BMP élettani esetben az embrionális ectoderma idegszövetévé történő átalakulását gátolja, helyette az epidermisirányú átalakulást segíti elő. A BMP-szignál hiányában az ectoderma neuralisatiója következik be. A chordinon kívül a noggin, cerberus, follistatin, *Xnr3* (*Xenopus nodal-related 3*), valamint a TSG (twisted gastrulation) szintén BMP-antagonistának bizonyult.

Blastula állapotban a fibroblast growth factor (FGF) szintén a neurulatio irányába történő ectodermális átalakulást segíti elő [20]. A fibroblast growth factorok diffúzibilis glikoproteinek, amelyek négy különböző



2. ábra | A Wnt szignalizációs kaszkád sematikus összefoglalása. Forrás: [25]



3. ábra | A konvergens extenzió folyamata Xenopusban és zebrahalban. Forrás: [48]

típusú extracelluláris receptorhoz (FGF-receptorok, FGFR) képesek kötődni.

Az úgynevezett kanonikus Wnt-jeltovábbító rendszer szintén szerepet játszik abban, hogy Xenopusban az ectoderma epidermalis vagy neuralis irányú differenciációba kezd-e (2. ábra). A Wnt-molekulák az embriogenezis több eseményében jelentős szerepet játszó glikoproteinek.

Egyes vizsgálatok az IGF fehérjecsalád (insulin-like growth factor) neuralis indukciós hatását is bizonyították Xenopusban [21]. Az IGF-szignál a Smad1 transzkripció faktor működését gátolva stimulálja az ectoderma idegszöveti irányultságú átalakulását. Feltételezik, hogy a BMP-k és az IGF-ek közös, a Smad1 transzkripció faktor alacsony szintjén keresztül érvényesülő mechanizmus révén fejtik ki neuralis indukciós hatásukat.

A velőlemez kialakulása, formálódása

Újabb kutatások a velőlemez-képződés folyamatában a legnagyobb szerepet az úgynevezett konvergens extenzió mechanizmusának tulajdonítják. A konvergens extenzió során a sejtek középirányú mozgást végeznek, majd a középvonalban interkalálódnak (3. ábra). E folyamatok révén a velőlemez elkeskenyedik és megnyúlik, kulcslyukszerű formát vesz fel. Hasonló jellegű sejtmozgások mennek végbe a neuroectodermában, illetve az alatta elhelyezkedő mesodermában is.

Xenopus embrióban a *dishevelled* (Xdsh) gén kifejeződésének hibája a konvergens extenzió zavarához, végül velőcső-záródási rendellenességek kialakulásához vezet [22]. E fejlődési rendellenességek a *planar cell polarity pathway* jeltovábbító rendszer működészavarára vezethetők vissza, amelynek következtében a sejtek célzott irányú polarizációja, illetve megfelelő mozgásai szűnnek meg. A planar cell polarity pathway (PCP) a konvergens extenzió mechanizmusán belül a sejtek polarizációját szabályozza, így hibái alapvető jelentőségűek a gerincesek idegrendszeri fejlődési rendellenességeinek kialakulásában [5].

Planar cell polarity pathway (PCP)

A humán embrió normális fejlődése a sejtek életciklusának, mozgásának, elhelyezkedésének szabályozottságát igényli. A sejtek életciklusát elsősorban sejt szintű jeltovábbító rendszerek regulálják. A sejtmozgásokat olyan jelek határozzák meg, amelyek a citoskeletonra gyakorolnak hatást. Állatkísérletek igazolták, hogy a sejtek mozgásainak, illetve életciklusának zavara szintén szerepet játszhat a velőcső-záródási rendellenességek kialakulásában [6].

A planar cell polarity pathway jeltovábbító rendszer létezését *Drosophila melanogaster*-ben igazolták, kimutatva, hogy az állat testfelszínén növekedő szőrsejtek orientációjában, polarizációjában játszik szerepet [23]. A PCP rendszer számos fehérjét foglal magában; ezeket

ún. *core-PCP-fehérjék*nek nevezzük (4. ábra). E fehérjék között vannak transzmembrán proteinek, mint például a *frizzled* (Fz), a *strabismus* (Stbm), a *flamingo* (Fmi), valamint intracelluláris fehérjék, mint a *dishevelled* (Dsh) vagy a *prickle* (pk) [23, 24]. E fehérjéken túl úgynevezett PCP-effektor fehérjék is szükségesek a jeltovábbító rendszer működéséhez (például *inturned*, *fuzzy*, *fritz*) [24]. A planar cell polarity pathway rendszer bármelyik fehérjéjét kódoló gén mutációja a *Drosophila melanogaster* testén növekedő szőrsejtek polarizációs, orientációs zavarához vezet.

Gerincesekben a Xenopus vizsgálatai során nyert először igazolást, hogy a PCP-rendszer szerepet játszik a sejt polaritás kialakulásában [25]. A *dishevelled* gén Xenopus-ortológjáról (DSH) bebizonyosodott, hogy alapvető jelentőségű a konvergens extenzió folyamatában [25], amelynek során a sejtek úgynevezett lamellipodiákat (aktinban gazdag sejt lábak) alakítanak ki, és ezzel egyfajta húzóhatást gyakorolnak a sejtmozgásokra. Xenopusban a DSH gén hibája a lamellipodiák összehangolt polarizációjában okoz zavart, s ezzel a konvergens extenzió normális folyamata is megghiúsul [26].

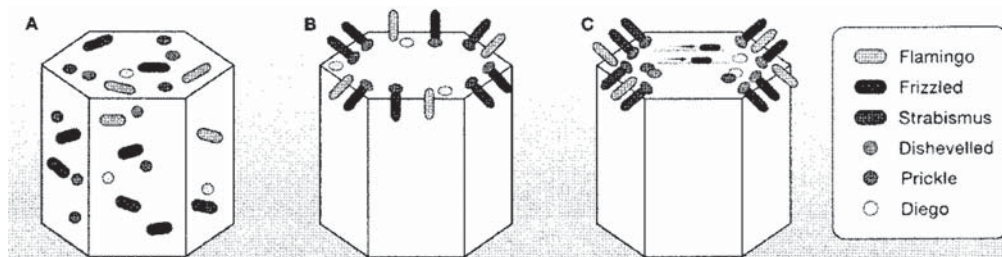
További, egereken végzett vizsgálatok ugyancsak a PCP-rendszer „sérülése” és a velőcső-záródási rendellenességek közötti kapcsolatot igazolták. Az úgynevezett *looptail* egérmutánsban a *strabismus core-PCP* fehérje gerinces ortológjának, a *Vangl2*-génnek a mutációja craniorachischisis kialakulásához vezet.

A humán VANGL2, az egér *Vangl2* ortológja az 1. kromoszóma hosszú karján (1q23.2) helyezkedik el. A VANGL2-gén a terhesség 8. és 14. hetében egyaránt kifejti hatását; különböző szövetekben, így az idegszövetben is. Ennek ellenére kísérletek nem igazolták, hogy a VANGL2-gén mutációjának érdemi szerepe lenne a humán velőcső-záródási rendellenességek kialakulásában [27].

Ugyanakkor a VANGL1-gén három különböző mutációját (V239I, R274Q, M328T) azonosították velőcső-záródási rendellenességből származó humán szövetekben. Mindezek alapján – ellentétben a VANGL2-génnel – a VANGL1-gén kóroki szerepe valószínűsíthető a humán idegcső-fejlesztési rendellenességek hátterében.

Más PCP-gének, mint a DSH, *flamingo* vagy *frizzled* szintén bizonyítható szerepet játszanak a velőcső-záródási rendellenességek kialakulásában egereken. Noha emberben is hasonló mechanizmus működését valószínűsítik, ám egyelőre a PCP-gének mutációja, illetve a velőcső-záródási rendellenességek közötti összefüggést nem sikerült bizonyítani.

A velőcső-záródási rendellenességek közül a koponyát érintők (anencephalia, encephalokele, iniencephalia) feltehetően más etiológiával rendelkeznek, mint a gerincoszlop (spina bifida, craniorachischisis) malformációi. Ennek igazolására az idegcső fejlődési rendellenességeinek rostrocaudalis elhelyezkedés szerinti klasszifikációját állatkísérletekben is alkalmazzák [6]. Egereken a hiányzó PCP-működés fejlődési zavart okoz a gerincvelő és a



4. ábra | A planar cell polarity pathway jeltovábbító rendszer Drosophilában. Forrás: [47]

rhombencephalon régiójában, miközben az előagy fejlődése zavartalan marad. Más egérmutánsokban – fordított módon – az előagy fejlődése válik kórossá, miközben a caudalis elhelyezkedésű képletek differenciálódása zavartalan marad. Az egérkísérletek meglepő módon azt is igazolták, hogy a velőcső-záródási rendellenességek kapcsán vizsgált génmutációk egyszersmind a szőrsejtek (cilia) fejlődésének zavarát is előidézik; az intraflagellaris transzportfehérjék (IFT) mutáció következtében létrejövő működészavara a szőrsejteken belüli és kívüli transzport anomáliáját okozza.

Ugyancsak egérkísérletek bizonyították, hogy az úgynevezett nyitott velőcső-záródási rendellenességek a *sonic hedgehog* jeltovábbító rendszer működészavara következtében alakulnak ki. A sonic hedgehog jeltovábbító rendszer olyan transzkripciós faktorok (Gli-típusú transzkripciós faktorok) működését szabályozza, amelyek az embriogenezis során a sejtek életciklusának alakulását befolyásolják. Világossá vált, hogy egerekben a sonic hedgehog rendszer működésének hiánya a velőcső dorsoventralis tengelyű formálódásának, valamint a szőrsejtek növekedésének súlyos zavarát okozza. Az azonban egyelőre tisztázatlan maradt, milyen módon befolyásolja a sonic hedgehog rendszer a sejtek mozgását a velőcső-záródás folyamata során.

A Meckel–Gruber-szindróma autoszomális recesszív öröklésmenetet követő, igen rossz prognózisú fejlődési rendellenesség, amely a velőcső-záródási rendellenességek valamely típusával, vese-, illetve végtagfejlődési rendellenességgel jár együtt. Újabb kutatások a Meckel–Gruber-szindróma hátterében feltételezett két gén mutációját összefüggésbe hozták a ciliogenesis zavarával, ám e kapcsolat egyelőre nem nyert tudományos bizonyítást [28].

A velőcső dorsoventralis, illetve anteroposterior tengelyű formálódása

Gerincesekben a velőcső kialakulása dorsoventralis irányt követ; a különböző sejtek dorsoventralis (DV) tengelynek megfelelő rendeződést mutatnak. Ez a dorsoventralis irányú rendeződés közvetlenül a neuralis indukciót követően megkezdődik. Bizonyítást nyert, hogy a neuroectodermát körülvevő mesoderma kulcsfontosságú a dorsoventralis irányultságú sejtmozgások létrehozásában. E folyamatban négy különböző tényezőnek van

szerepe: az FGF-nek (fibroblast growth factor), a sonic hedgehog jeltovábbító rendszernek, a BMP-nek (bone morphogenetic factor), valamint a retinsavnak. Először a caudalis mesodermából származó FGF-eknek kell „kiiktatódni”, majd a retinsav a paraxialis mesodermából a velőcsőbe jutva a neuroepithelium differenciációját indítja be [29]. Ezen túlmenően számos transzkripciós faktor (Pax3, Irx3, Dbx1, Dbx2) működését ugyancsak a retinsav indukálja. A sonic hedgehog jeltovábbító rendszer helyi és távoli hatást egyaránt kifejtve a sejtek életciklusára gyakorol erőteljes befolyást a velőcső ventralis részén. Végül a gerincvelő dorsalis részének megfelelő sejt differenciálódást az idegszövetet borító ectodermából származó BMP indítja be. A BMP egyebekben a sonic hedgehog rendszerrel együtt a Pax-gének expressziójára is hatást gyakorol [5].

Ahhoz, hogy a Pax-gének által kódolt fehérjék pontos szerepe az idegrendszer fejlődésében tisztázható legyen, meg kellett vizsgálni működéskiesésük hatását egérben és emberben egyaránt. A Pax1- és Pax9-gének kivételével a géncsalád többi tagja a fejlődő idegszövetben térben és időben korlátozott módon fejeződik ki [30]. A Pax-gének közül a PAX1, PAX2, PAX3 és PAX6 hozhatók összefüggésbe ismert fejlődési rendellenességekkel. A Pax3-gén (PAX3) mutációja egérben az úgynevezett *splotch* fenotípust, míg emberben a Waardenburg-szindrómát alakítja ki [31]. Számos vizsgálat irányult a PAX1-, PAX3-, PAX7- és PAX9-gének iniencephalia, anencephalia, spina bifida, valamint encephalokele patogenezisében játszott szerepének tisztázására [31]. Mint-hogy azonban a PAX1-gén lehetséges etiológiai szerepén kívül egyéb ilyen jellegű összefüggés nem nyert igazolást, valószínűsíthető, hogy a PAX-gének nem játszanak markáns szerepet a velőcső-záródási rendellenességek kórereditében.

A velőcső anteroposterior irányú regionalizációjának modelljét *Nieuwkopp* fogalmazta meg [32], aki első lépésként az elülső elhelyezkedésű neuroectodermális eredetű struktúrák aktiválódását, majd ezt követően a hátsó mesodermából származó transzformációs jel megjelenését valószínűsítette. E transzformációs jel FGF-Wnt-stimulusok összességéből áll, amelyek az úgynevezett „organizer” BMP-inhibitor termelését (noggin, chordin, cerberus, follistatin) serkentik. A BMP-inhibitorok szintén a neuroectoderma anterior irányú differenciálódását stimulálják. A velőcső anteroposterior irányú formálódá-

sában az FGF-ek hatásán túl a retinsav is szerepet játszik. Xenopusban retinsav adása az előagy, a középagy és – részben – az utóagy fejlődési zavarához vezet [33]. Feltételezik, hogy az FGF- és retinsavalapú stimulusok hatásai összegződve az úgynevezett *Xdac3-gént* aktiválják, amelyből az úgynevezett „*posteriorization pathway*” (az idegcső anteroposterior irányú formálódását elősegítő jeltovábbító rendszer) kiindul. A retinsav által meghatározott jeltovábbító rendszer enzimek közül többnek (ALDH, CYP26A1, CYP26B1, CRABP1, CRABP2) vizsgálták esetleges kóroki szerepét a velőcső-záródási rendellenességeket illetően, ám egyedül az ALDH1A2-gén polimorfizmusa bizonyult a rendellenességcsoporttal összefüggésbe hozhatónak.

A velőlemez meghajlítódása

Emlősökben a velőlemez meghajlítódása két ponton, az úgynevezett MHP-ponton (median hinge point), illetve a DLHP-ponton (dorsolateral hinge point) következik be. Az MHP-ponton kezdődő hajlítóadás stimulusa a gerinchúrból (chorda dorsalis) származik; ez a felső gerincvelői régió egyetlen hajlítóadási pontja. Ezen a rostralis területen a DLHP-ponton bekövetkező hajlítóadást a sonic hedgehog rendszer gátolja. Ahogy a spinalis neurulatio folyamata a rostrocaudalis tengely mentén lefelé halad, úgy csökken a sonic hedgehog rendszer gátlóhatása, lehetővé téve a caudalis spinalis területeken a DLHP-ponton bekövetkező hajlítóadást [6].

Számos kutatás irányult a humán velőlemez meghajlítóadását reguláló molekuláris mechanizmusok, s az ezek kapcsán létező esetleges génmutációk felderítésére. Greig-szindrómában (cephalopolysyndactyly) az arc- és agykoponya, valamint a végtagok fejlődési rendellenességei, az úgynevezett GLI3-típusú „*zinc-finger*” gén (lásd később) egyik alléljének transzlokációjához, illetve pontmutációhoz társulnak [34]. A Pallister–Hall-szindrómának, illetve az A típusú posztaxiális polydactyliának kialakulása egyaránt a GLI3-gén érintettségének köszönhető. A sonic hedgehog gének (SHH-gének) számos mutációját hozták összefüggésbe az autoszomális domináns típusú holoprosencephaliával. A sonic hedgehog rendszer egyik receptorának, a PATCHED-1-nek szintén kóroki szerepe lehet a holoprosencephaliában.

A proteinkináz A enzim, amelynek katalitikus alegységét a ZIC1/ZIC2/ZIC3 gének kódolják, számos funkcióval – köztük a sonic hedgehog jeltovábbító rendszer gátlásával – rendelkezik. A cink, mint környezeti tényező, érdemi szerepet játszik a humán velőcső-záródási rendellenességek kórereditében. Bizonyos fehérjék – transzkripciósfaktorok, enzimek – működéséhez a cink nélkülözhetetlen. A cink és a velőcső-záródási rendellenességek közötti kapcsolatot állatkísérletekben és emberben egyaránt igazolták.

A Zic-gének a kisagyban, valamint a velőcső hátsó részében expresszálódnak [35]. Egérben a Zic1-gén hibája kisagyi fejlődési rendellenességeket, valamint vázat

érintő rendellenességeket (például spina bifida occulta) okoz. A Zic2-gén mutációja a velőcső-záródási rendellenességek legkülönbözőbb típusainak kialakulásához vezethet [35]. A ZIC-gének humán idegcső-záródási rendellenességekben játszott etiológiai szerepét feltételezik ugyan, ám ez egyelőre nem nyert bizonyítást.

Az ismert humán rosszindulatú daganatok csaknem felének kialakulásában az úgynevezett P53 fehérje (protein 53) tumorgenezist megelőző hatása ismeretes [36]. Egérkísérletekben az is bizonyítást nyert, hogy a p53 a beágyazódásban, illetve a velőcső normális záródásában is jelentős szerepet játszik [36]. Ennek alapján nem zárható ki az sem, hogy a P53 a humán idegcső-záródási rendellenességek kórereditében is szereppel bírhat.

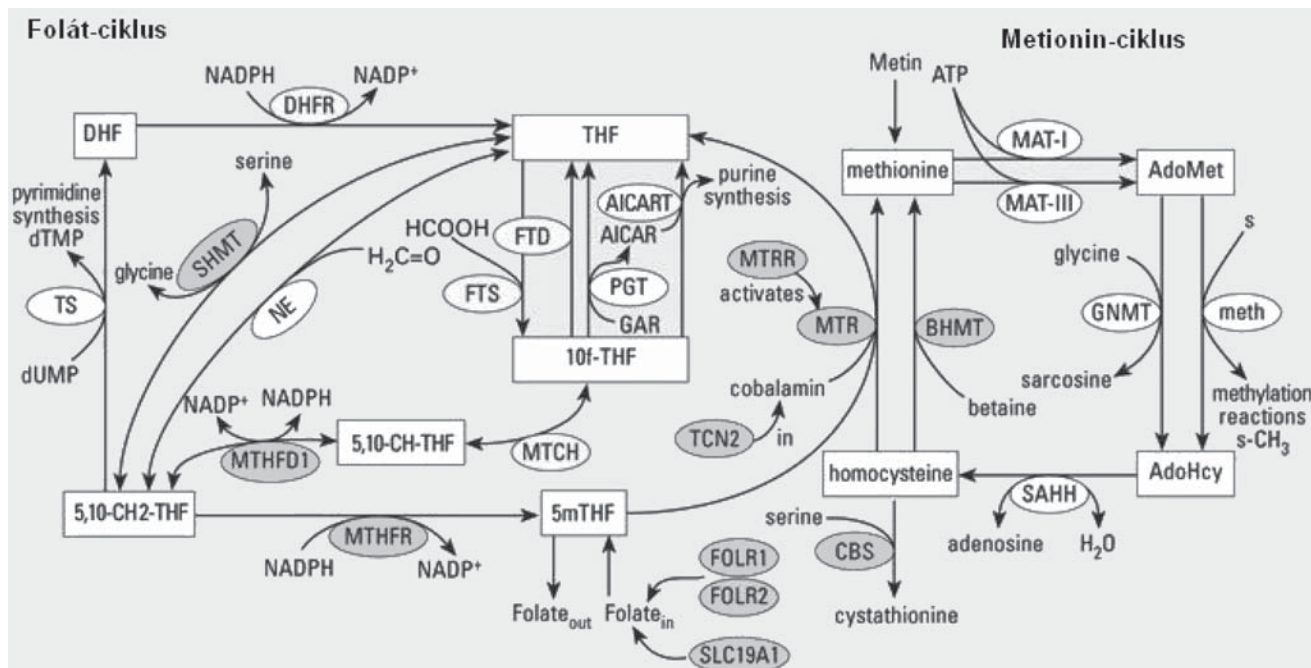
A velőredők fúziója

Azok a tényezők, amelyek a velőredők fúzióját stimulálják, egyelőre ismeretlenek. Egyes vizsgálatok a sejtadhézió neurulatio során betöltött szerepét vizsgálták, ám csak néhány ilyen funkciójú molekulát sikerült azonosítani. Az idegsejt-adhéziós molekula (neural cell adhesion molecule; NCAM) szerepet játszhat a velőcsőzáródás folyamatában [5]. Az NCAM-molekula humán idegrendszeri fejlődésben játszott szerepét jelenleg is intenzíven vizsgálják. E vizsgálatok eredményei közül említést érdemel, hogy az NCAM nemcsak a sejtadhézióval járó folyamatokban játszik jelentős biológiai szerepet, hanem a különböző sejtek idegszöveti migrációját is regulálja [37], ezenkívül nélkülözhetetlen tényezője a sejt-mátrix, illetve sejt-sejt kapcsolatok kialakulásának csakúgy, mint a neuritnövekedésnek [38]. Az NCAM vizsgálata kapcsán számos polimorfizmust azonosítottak (single nucleotide polymorphism, SNP), ezek közül az NCAM1 intronikus rs2298526 polimorfizmusa, illetve a velőcső-záródási rendellenességek kialakulásának fokozott kockázata között igazolódott egyértelmű összefüggés [38].

A sejtadhéziós molekulák csoportjába tartoznak az úgynevezett cadherineknél is, amelyeknek N, illetve E típusa eltérő biológiai funkcióval rendelkezik. Míg az N-cadherin főleg a velőlemez képződésében [38], addig az E-cadherin elsősorban az adhéziós folyamatok mediálásában játszik szerepet. Azokban a Xenopus-embriókban, amelyekben az ectoderma, illetve a velőcső felszínén egyaránt expresszálódik N-cadherin, az ectoderma és az idegszövet elkülönülése elmarad, és velőcső-záródási rendellenességek alakulnak ki [37].

A folsav szerepe a velőcső-záródási rendellenességek etiológiájában

Több mint negyven éve születtek az első kutatási eredmények, amelyek a folsavanyagcsere rendellenességét összefüggésbe hozták a velőcső-záródási rendellenességek kialakulásával [39]. A vizsgálatok igazolták, hogy a velőcső-záródási rendellenességgel járó terhességekben



5. ábra | A folát- és metioninciklus. Forrás: [40]

az anyai szérumban, illetve a vörösvértettek folsavtartalmában számottevően alacsonyabb, mint azon terhességekben, amelyekben a magzat egészséges. A vörösvértettek folsavtartalmában jobb indikátora a folsavanyagcsere, mint a szérumban lévő folsavszint, mivel körülbelül 4 hónapra visszamenőlegesen is képet nyújt a folsavszint alakulásáról.

A folsav a sejtekben zajló metilációs reakciókhoz szükséges; közvetlen hatást gyakorol a metionin és a nukleotidok bioszintézisére, míg közvetve befolyásolja a fehérjék, a DNS, valamint a lipidek metilációját (5. ábra). Tudományosan bizonyított, hogy a folsavszint csökkenése a homocisztein (a metionin prekursora) szintjének emelkedésével jár együtt. A homocisztein három alapvető sejten belüli reakció(sor)ban vesz részt: a transzszulfurációban, amely cisztein képződéséhez vezet, az intracelluláris folsavanyagcsereben, valamint a kolin és a betain metabolizmusában. Számos hipotézis született a homocisztein toxikus hatásának tisztázására. A homocisztein degenerálja az idegsejtek DNS-ét, míg az általa indukált p53-hatás apoptózisszerkentő hatással bír. Végül is az a tény, hogy a magzati velőcső-záródási rendellenességek a homocisztein magasabb szintjéhez társulva fordulnak elő, a kutatások irányát a folsav- és metioninanyagcsere enzimjeire fókuszálja.

Folsavanyagcsere

A folsav olyan vízoldékony B-vitamin, amely szubsztrátként szolgál anyagcsere-folyamatok, mint például a purin-bioszintézis vagy a metioninszintézis zavartalan lefolyásához [40] (5. ábra). A folsavanyagcsere folyamatában több mint 25 protein játszik fontos biológiai szerepet. Az e fehérjéket kódoló gének közül többet is kapcsolatba

hozta a velőcső-záródási rendellenességek kockázatának emelkedésével, ám közülük csak néhány esetben igazolódott kóros szerep. A leggyakoribb idegcső-záródási zavarok kockázatának emelkedésével járó polimorfizmusok: MTHFR 677C>T (5,10 metiléntetrahidrofolát-reduktáz); MTHFR 1298A>C; MTR 2756A>G (metioninszintáz); MTRR 66A>G (metioninszintáz-reduktáz); valamint a TCN2 776G>C (transzkobalamin 2) [41].

A leggyakoribb mutáció, az MTHFR 677C>T esetén az enzim termolabilis formája jelenik meg, amely egyszerűen funkciócsökkenéshez is vezet; ennek következtében a plazma homociszteinszintje megemelkedik. Az e mutációra nézve homo-, illetve heterozigóta terhességekben a kívánt biológiai hatás (a plazma normális homociszteinszintje) eléréséhez magasabb folsavbevitel szükséges [42]. Említést érdemel, hogy a kaukázusi populáción belül a 677C>T allélgyakorisága igen nagy különbségeket mutat: Olaszországban a legmagasabb, míg a német populációban a legalacsonyabb.

A második leggyakrabban előforduló mutáció, az MTHFR 1298A>C az enzim érdemi funkciócsökkenését elsősorban a mutációra nézve homozigóta betegekben okozza, ám ennek mértéke nem éri el a 677C>T mutáció kapcsán bekövetkező funkciócsökkenést. Abban az esetben, ha a két mutáció kombinálódik, az enzimfunkció csökkenésének mértéke igen kifejezett mértékű lesz.

A dihidrofolát-reduktáz enzim (DHFR) 1. intronjának 19 bp-deletióját egyes vizsgálatok szintén összefüggésbe hozták a velőcső-záródási rendellenességek gyakoribb előfordulásával, ám e következtetés egyelőre még megerősítést igényel [43].

A folsav a sejtekbe a folsavreceptorok révén (folsavreceptor 1; FOLR1; folsavreceptor 2; FOLR2), illetve szolubilis carrier molekulák (redukált folsavcarrier molekula; reduced folate carrier; RFCI – génje: SLC19A1) segítségével, internalizációval juthat.

A redukált folsavcarrier molekula által mediált transzport a folsav sejtцитoplazmába jutásának elsődleges módja [44]. Ennek megfelelően az optimális intracitoplazmatikus folsavkoncentráció normális RFCI-funkciót feltételez. Az RFCI génje, az SLC19A1 a 21. kromoszómán helyezkedik el (21q22.3); esetleges érintettsége a velőcső-záródási rendellenességek kórereditében több aktuális vizsgálatnak képezi tárgyát.

A transzkobalamin 2 (TCN2) a kobalamint (B_{12}), a folsavanyagcsere 5-metiltetrahydrofolát-homocisztein metiltranszferáz nevű enzimjének kofaktorát szállítja. Transzkobalamin hiányában az intracelluláris homociszteinszint számottevően megemelkedik. E transzportfehérje polimorfizmusainak és a velőcső-záródási rendellenességek előfordulásának kapcsolatát napjainkban is több kutatócsoport vizsgálja.

Egy friss tanulmány [45] arról számol be, hogy bizonyos magzati VZR-rel járó terhességekben az anya antitesteket termel a folsavreceptorokkal szemben, így a folsav placentamembránhoz való kötődése gátoltta válik. Maguknak a folsavreceptoroknak a mutációja rendkívül ritka; amennyiben mégis kialakul, többnyire kora terhességi spontán vetéléshez vezet.

Az ALDH1L1 olyan citoszolikus folsavkötő fehérje, amely a 10-formil-tetrahydrofolátot (10-FTHF) irreverzibilis módon tetrahydrofoláttá (THF), valamint széndioxidá alakítja, ezzel is szabályozva az intracelluláris THF-koncentrációt. Biológiai funkciója alapján egyes kutatók feltételezik, hogy az ALDH1L1 regulátormolekulaként működik; minthogy a 10-FTHF szükséges a purin-bioszintézishez, az ALDH1L1 korlátozhatja e folyamatot. Friss kutatási eredmények a velőcső fejlődésének korai stádiumában a folsavanyagcsere különböző intenzitásáról számolnak be az egyes sejtekben; feltételezhető, hogy a középilonali Aldh1l1⁺ sejtek egyfajta proliferációt moduláló hatása érvényesül.

Következtetés

A módszerek, amelyek az összetett malformatiók, így a velőcső-záródási rendellenességek alapos vizsgálatát lehetővé teszik, rendkívül gyorsan fejlődnek. A molekuláris szintű vizsgálati spektrum szélesedése egyre több lehetőséget biztosít a genetikai meghatározottság, a gének közötti kapcsolatok, valamint a környezeti tényezők érvényesülésének a megismeréséhez. A velőcső-záródási rendellenességek és a folsav kapcsolatának bizonyítása az epidemiológia történetének egyik legnagyobb sikere volt. Minthogy a folsavanyagcsere kapcsán számos gént azonosítottak, a rendellenességcsoport genetikai hátterének egyre szélesebb köre válik ismertté és vizsgálhatóvá. A folsavmetabolizmus enzimjeit kódoló gének

mutációját kórismezve mód lehet a velőcső-záródási rendellenességek magasabb kockázatának előrejelzésére, a genetikailag terhelt családok azonosítására. Ez lehetővé tenné azon termékeny korú nők kiszűrését, akiknél a perikonceptonális folsavprofilaxis a szokásos adagolás többszörösét jelentő dózisban indokolt, és akiknél – ezen túlmenően – a terhesség kezdetétől történő genetikai követése tanácsos. A molekuláris genetikai kutatások szélesedő lehetőségei ezeken túlmenően olyan klinikai perspektívával is kecsegtethetnek, amelyek jelenleg még nem tűnnek valószínűsnek.

Irodalom

- [1] Csabay, L., Szabó, I., Papp, C. és mtsai: Central nervous system anomalies. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 847, 21–45.
- [2] Holmes, L. B., Shirley, M. D., Driscoll, G. és mtsai: Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N. Eng. J. Med.*, 1976, 294, 365–369.
- [3] Main, D. M., Menutti, M. T.: Neural tube defects: issues in prenatal diagnoses and counselling. *Obstet. Gynecol.*, 1980, 67, 1–16.
- [4] Papp, Z.: Neural tube defects. In *Atlas of fetal diagnosis*. Szerk.: Papp Z. Elsevier, 1992, 117–137.
- [5] De Marco, P., Merello, E., Mascelli, S. és mtsai: Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects. *Neurogenetics*, 2006, 7, 201–221.
- [6] Copp, A. J., Greene, N. D. E., Murdoch, J. N.: The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat. Rev. Genet.*, 2003, 4, 784–793.
- [7] O'Rahilly, R., Muller, F.: The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology*, 2002, 65, 162–170.
- [8] Van Allen, M. I., Kalousek, D. K., Chernoff, G. F. és mtsai: Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am. J. Med. Genet*, 1993, 47, 723–743.
- [9] Nakatsu, T., Uwabe, C., Shiota, K.: Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat. Embryol (Berl)*, 2000, 201, 455–466.
- [10] Colas, J. F., Schoenwolf, G. C.: Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Nat. Rev. Genet.*, 2003, 4, 784–793.
- [11] Wang, Y., Selden, C., Farnaud, S. és mtsai: Hepatocyte growth factor (HGF/SF) is expressed in human epithelial cells during embryonic development; studies by in situ hybridisation and Northern blot analysis. *J. Anat.*, 1994, 185, 543–551.
- [12] Piscione, T. D., Rosenblum, N. D.: The molecular control of renal branching morphogenesis: current knowledge and emerging insights. *Differentiation*, 2002, 70, 227–246.
- [13] Trovato, M., d'Armiento, M., Lavra, L. és mtsai: Expression of p53/HGF/c-met/STAT3 signal in fetuses with neural tube defects. *Virchows Arch.*, 2007, 450, 203–210.
- [14] Amorosi, S., d'Armiento, M., Calcagno, G. és mtsai: FOXN1 homozygous mutation associated with anencephaly and severe neural tube defect in human athymic Nude/SCID fetus. *Clin. Genet.*, 2008, 73, 380–384.
- [15] Kohlbase, J., Wischermann, A., Reichenbach, H. és mtsai: Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene causes Townes-Brocks syndrome. *Nat. Genet.*, 1998, 18, 81–83.
- [16] Kohlbase, J., Chitayat, D., Kotzot, D. és mtsai: SALL4 mutations in Okhiro syndrome, acro-renal-ocular syndrome and related disorders. *Hum. Mutat.*, 2005, 26, 176–183.
- [17] Mackay, D. R., Hu, M., Li, B. és mtsai: The mouse *Ovol2* gene is required for cranial tube development. *Dev. Biol.*, 2005, 291, 38–52.

- [18] *Speman, H., Mangold, H.*: Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. 1923. *Int. J. Dev. Biol.*, 2001, 45, 13–38.
- [19] *Larrain, J., Bachiller, D., Lu, B. és mtsai*: BMP-binding modules in chordin: a model for signalling regulation in the extracellular space. *Development* 2000, 127, 821–830.
- [20] *Streit, A., Berliner, A. J., Papanayotou, C. és mtsai*: Initiation of neural induction by FGF signalling before gastrulation. *Nature*, 2000, 406, 74–78.
- [21] *Pera, E. M., Wessely, O., Li, S. Y. és mtsai*: Neural and head induction by insulin-like growth factor signals. *Dev. Cell.*, 2001, 1, 655–665.
- [22] *Wallingford, J. B., Rowning, B. A., Vogeli, K. M. és mtsai*: Dishevelled controls cell polarity during *Xenopus* gastrulation. *Nature*, 2000, 405, 81–85.
- [23] *Klein, T. J., Mlodzik, M.*: Planar cell polarization: an emerging model point in the right direction. *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.*, 2005, 21, 155–176.
- [24] *Jenny, A., Reynolds-Kennally, J., Das, G. és mtsai*: Diego and prickle regulate frizzled planar cell polarity signaling by competing for dishevelled binding. *Nat. Cell Biol.*, 2005, 7, 691–697.
- [25] *Habas, R., Dawid, I. B.*: Dishevelled and Wnt signaling: is the nucleus the final frontier? *J. Biol.*, 2005, 4, 2–8.
- [26] *Wallingford, J. B., Harland, R. M.*: Neural tube closure requires dishevelled-dependent convergent extension of the midline. *Development*, 2002, 129, 5815–5825.
- [27] *Doudney, K., Moore, G. E., Stanier, P. és mtsai*: Analysis of the planar cell polarity gene *Vangl2* and its co-expressed paralogue *Vangl1* in neural tube defects patients. *Am. J. Med. Genet.*, 2005, 136A, 90–92.
- [28] *Smith, U. M., Consugar, M., Tee, L. J. és mtsai*: The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel–Gruber syndrome and *wpk* rat. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 191–196.
- [29] *Diez, D. C., Oliveira-Martinez, L., Goriely, A. és mtsai*: Opposing FGF and retinoid pathways control ventral neural pattern, neuronal differentiation and segmentation during body axis extension. *Neuron.*, 2003, 40, 5–79.
- [30] *Stoykova, A., Gruss, P.*: Roles of Pax-genes in developing and adult brain as suggested by expression patterns. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 1395–1412.
- [31] *Tassabehji, M., Read, A. P., Newton, V. E. és mtsai*: Mutation in the PAX3 gene causing Waardenburg syndrome type 1 and type 2. *Nat. Genet.*, 1993, 3, 26–30.
- [32] *Nieuwkoop, P. D., Weijer, C. J.*: Neural induction a two-way process. *Med. Biol.*, 1978, 56, 366–371.
- [33] *Durston, A. J., Timmermans, J. P., Hage, W. J. és mtsai*: Retinoic acid causes an anteroposterior transformation in the developing central nervous system. *Nature*, 1989, 340, 140–144.
- [34] *Wild, A., Kalff-Suske, M., Vortkamp, A. és mtsai*: Point mutations in human *GLI3* cause Greig syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 1997, 6, 1979–1984.
- [35] *Nagai, T., Aruga, J., Takada, S. és mtsai*: The expression of the mouse *Zic1*, *Zic2*, *Zic3* gene suggest an essential role for *Zic* genes in body pattern formation. *Dev. Biol.*, 1997, 182, 299–313.
- [36] *Greenblatt, M. S., Bennett, W. P., Hollstein, M. és mtsai*: Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.*, 1994, 54, 4855–4878.
- [37] *Deak, K. L., Boyles, A. L., Etchevers, H. C. és mtsai*: SNPs in the neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1) gene may be associated with human neural tube defects. *Hum. Genet.*, 2005, 117, 133–142.
- [38] *Warga, R. M., Kane, D. A.*: A role for N-cadherin in mesodermal morphogenesis during gastrulation. *Dev. Biol.*, 2007, 310, 211–225.
- [39] *Mulinare, J., Cordero, J. F., Erikson, J. D.*: Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 1988, 260, 3141–3145.
- [40] *Nijhout, H. F., Reed, M. C., Budu, P. és mtsai*: A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 2004, 79, 55008–55016.
- [41] *Brouns, R., Ursem, N., Lindemans, J. és mtsai*: Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects. *Prenat. Diagn.*, 2008, 28, 485–493.
- [42] *Dalal, A., Pradhan, M., Tiwari, D. és mtsai*: MTHFR 677C>T and 1298A>C polymorphisms: evaluation of maternal genotypic risk and association with level of neural tube defects. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2007, 63, 146–150.
- [43] *Johnson, W. G., Stenroos, E. S., Spychala, J. R. és mtsai*: New 19 bp deletion polymorphism in intron-1 of dihydrofolate reductase (DHFR): a risk factor for spina bifida acting in mothers during pregnancy? *Am. J. Med. Genet.*, 2004, 124A, 339–345.
- [44] *Gelineau-van Waas, J., Maddox, J. R., Smith, L. M. és mtsai*: Microarray analysis of E9.5 reduced folate carrier (RFC1; Slc19a1) knockout embryos reveals altered expression of genes in the cubilin-megalín multiligand endocytic receptor complex. *BMC Genomics*, 2008, 9, 156–161.
- [45] *Rothenberg, S. P., da Costa, M. P., Sequeira, J. M. és mtsai*: Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by neural tube defect. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 134–142.
- [46] *Detrait, E. R., George, T. M., Etchevers, H. C. és mtsai*: Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2005, 27, 515–524.
- [47] *Jones, C., Chen, P.*: Planar cell polarity signaling in vertebrates. *BioEssays*, 2007, 29, 120–132.
- [48] *Zallen, J. A.*: Planar polarity and tissue morphogenesis. *Cell*, 2007, 129, 1051–1063.

(Joó József Gábor dr.,
Budapest, Baross utca 27., 1088
e-mail: joogabor@hotmail.com)

„A kísérlet provokált észlelés azért, hogy egy gondolat megszülessen.”

(Claude Bernard)