

SZÍVBETEGSÉGEK GENETIKÁJA

Dr. Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem

**II. sz. Belgyógyászati Klinika és
Kardiológiai Központ**

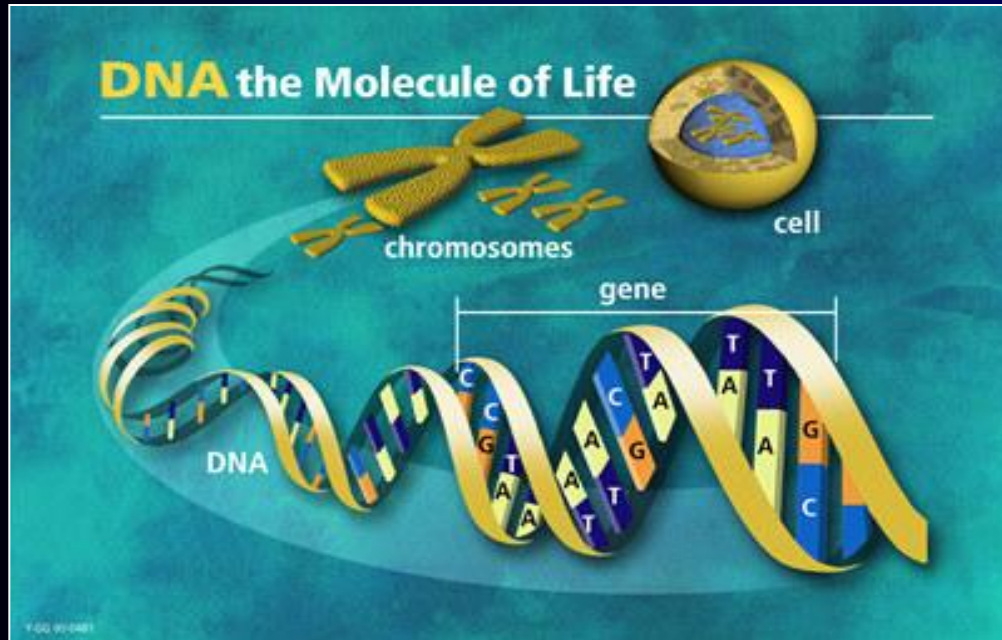
Betegségek etiológiája



Heritabilitás

	Korreláció		Heritabilitás
	Egypetējű ikrek	Kétpetējű ikrek	
Ujjlenyomat bőrlécei	0.96	0.47	0.98
Magasság	0.90	0.57	0.66
IQ	0.83	0.66	0.34
Szociális érettség	0.97	0.89	0.16
Myocardiális infarktus	0.65	0.22	0.86
Monogénés domináns betegség	~1	~0.5	~1

DNS: az élet molekulája



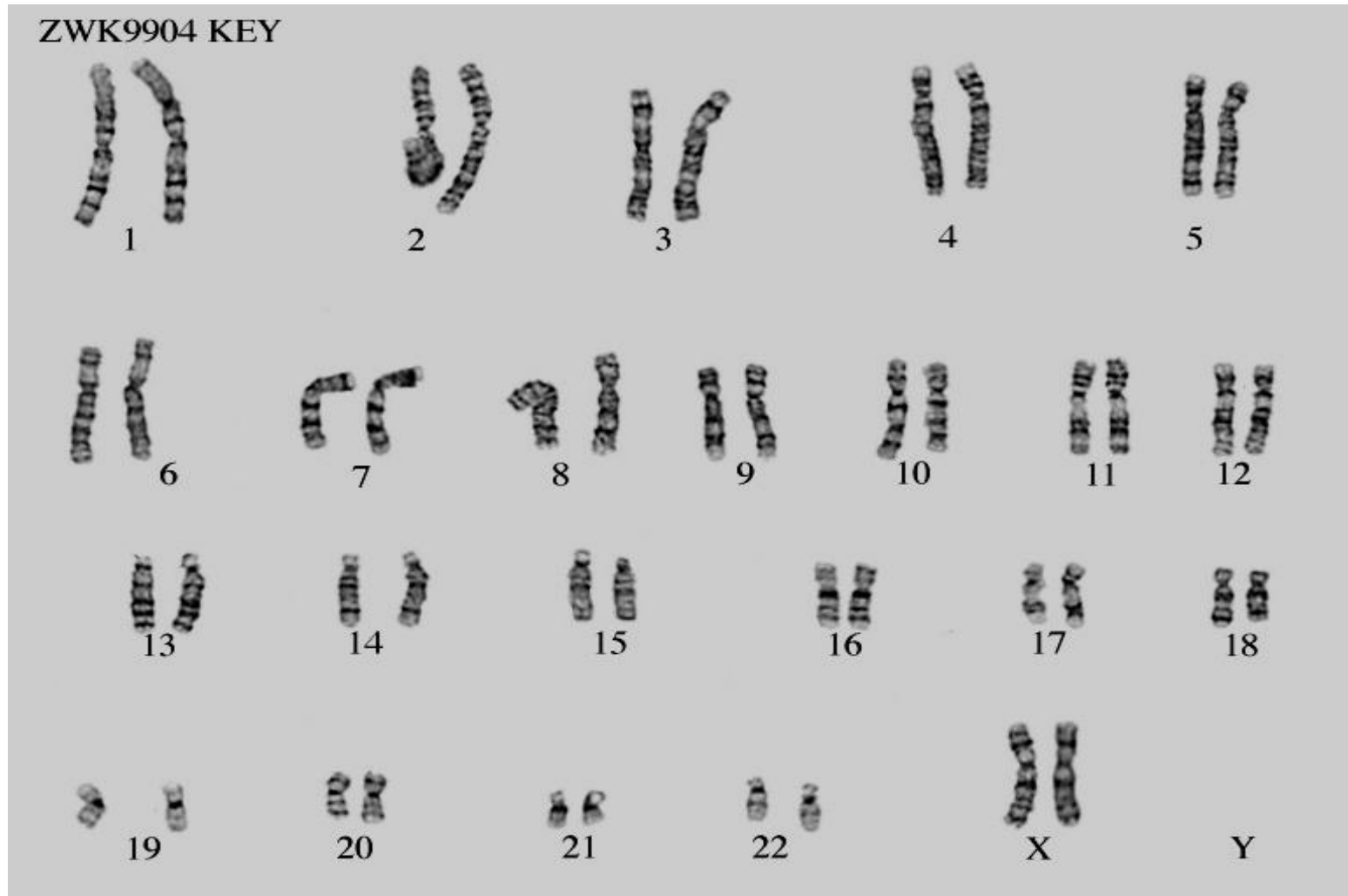
Humán Genom:

**46 humán
kromoszóma**

3 millárd bázispár

25-30.000 gén

Kromoszómák



Genetikai betegségek: az öröklődés jellege

- **Kromoszóma rendellenességek**
- **Monogénés betegségek (Mendeli öröklődés)**
- **Multifaktoriális /Poligénés betegségek
(Genetikai+környezeti tényezők)**

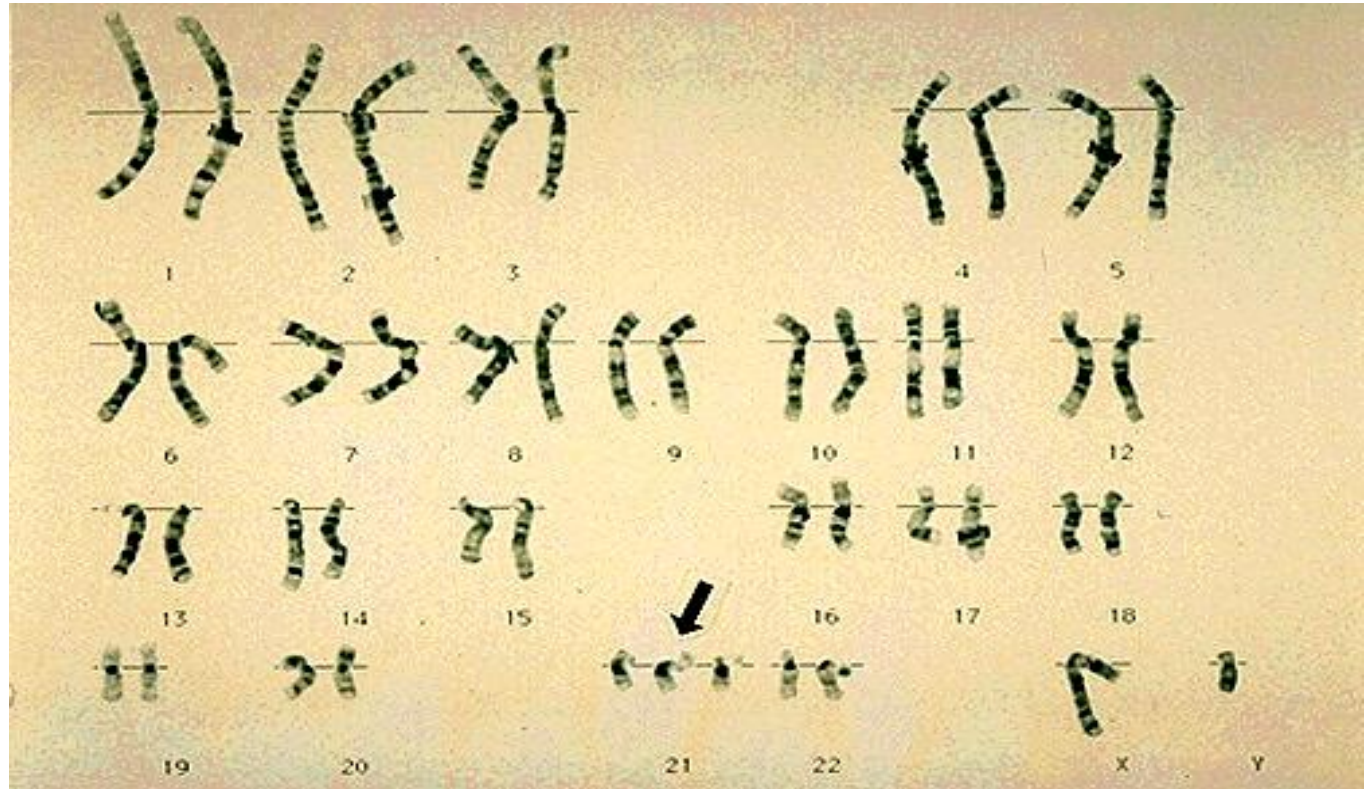
Kromoszóma rendellenességek

Kromoszóma rendellenességek

- Extra kromoszóma
 - 21 triszómia (Down szindróma) 47+21
 - 18 triszómia (Edwards' szindróma) 47+18
 - 13 triszómia (Patau's szindróma) 47+13
 - Klinefelter's Szindróma (47XXY)
- Kromoszóma hiány
 - 45XO (Turner szindróma)

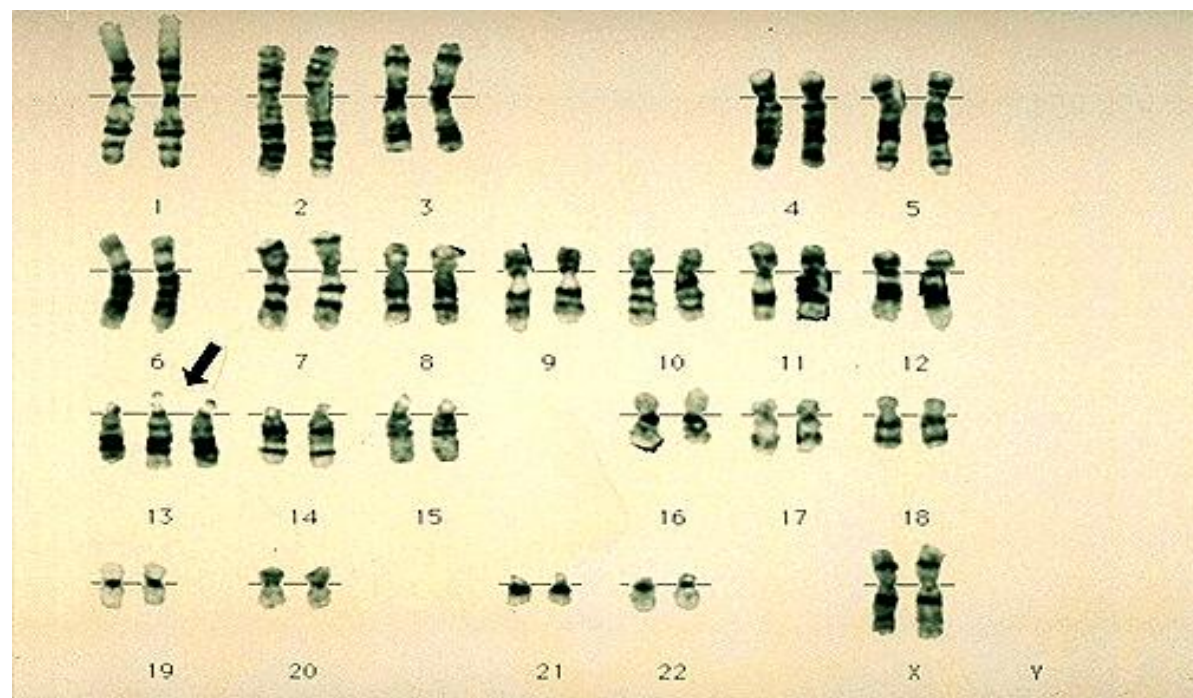
Down szindróma: 21 triszómia

- 1/600 születés
- Rövid, széles orrgyök
- Epicanthalis redő
- Kis szájüreg
- Nagy nyelv
- Nagy, irreguláris fogak
- IQ: 20-50



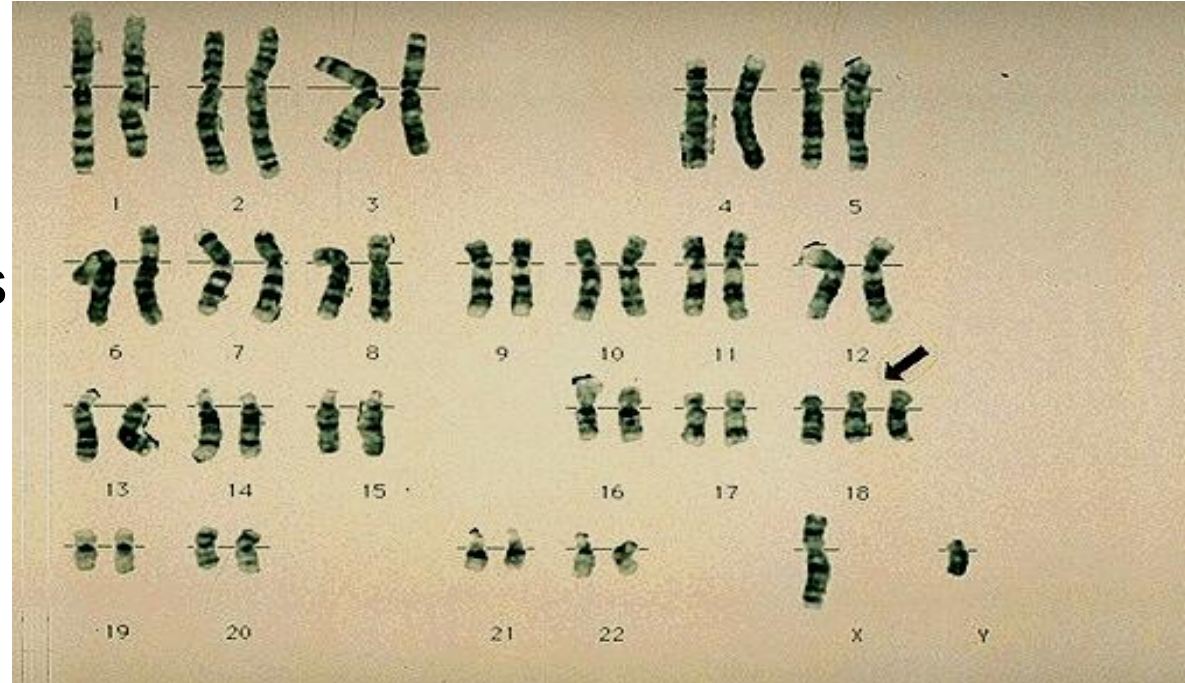
Patau's szindróma: 13 triszómia

- 1/20,000 születés
- Agyi strukturális rendellenesség
- Kis fej, szemek (microphthalmia)
- Hasadt ajak, száypad
- Polydactylia
- Szívfejlődési rendellenességek
- 75%-os mortalitás az első életévben
- 100%-os mortalitás 6 éves korig



Edwards' szindróma: 18 triszómia

- 1/11,000 születés
- Kis száj, álkapocs (micronathia)
- Alacsonyan ülő, rendellenes fülek
- Szívfejlődési rendellenességek
- Hallászavar
- 90%-os mortalitás egy éves korig



Kromoszóma rendellenességekkel társuló szívfejlődési rendellenességek

Kromoszóma rendellenesség	Szindróma	Szívfejlődési rendellenesség
Triploidia 69,XXX (XXY, XYY)		> 50%-ban CHD: ASD és VSD
Aneuoploidia		
13 triszómia	Patau	~80%-ban CHD, 75%-ban komplex CHD: PDA, VSD, ASD, PS. AS, dextrocardia, CoA
18 triszómia	Edwards	~90%-ban CHD, főleg komplex: VSD, PDA, ASD, bicuspid PV és AV, CoA
21 triszómia	Down	~40%-ban CHD: ECD, TOF: ~20%-ban MVP, AR
45,X0	Turner	~10%-ban CHD: ezek 50%-ban CoA, AS, ARD, VSD, ASD, dextrocardia
Deléciók		
4p-	Wolf-Hirschorn	~50%-vab CHD, főként komplex: VSD, ASD, PDA, PS
5p-	Cri du chat	~20%-ban CHD, főként simplex: VSD, PDA, ASD, PS
Duplikációk		
10q24-qter triszómia		~50%-ban CHD, főként komplex: ECD, VSD, TOF
22pter-q11 tri/tetraszómia	Cat eye	~50%-ban CHD: főként komplex: TAPVR, VSD, TOF
Egyéb		
Xq27.3	Fragilis X sy.	~55%-ban aorta gyök dilatáció, MVP, vagy mindkettő

TABLE 1. Estimated 22q11 Deletion Frequency in Congenital Heart Disease

Cardiac Defect	Estimated Deletion Frequency, %	Reference(s)
Interrupted aortic arch	50–89	56, 57
VSDs	10	58
With normal aortic arch*	3	
With aortic arch anomaly†	45	
Truncus arteriosus	34–41	51, 56, 59–61
Tetralogy of Fallot	8–35	51, 56, 59, 61, 62
Isolated aortic arch anomalies	24	55
Double-outlet right ventricle	<5	51, 56, 59
Transposition of the great arteries	<1	51, 59

*Left-sided aortic arch with normal branching pattern.

†Includes right aortic arch and/or abnormal branching pattern, cervical location, and/or discontinuous branch pulmonary arteries.

TABLE 3. Suggested Testing Strategy for a 22q11 Deletion in the Congenital Heart Disease Population

All newborns/infants with:

IAA

TA

TOF

VSD* with AAA

Isolated AAA

Discontinuous branch pulmonary arteries

Any newborn/infant/child with CHD and another feature of the 22q11 deletion syndrome

Any child/adolescent/adult with TOF, TA, IAA, VSD, or AAA not previously tested who has 1 other feature of the 22q11 deletion syndrome (see Table 2)

All fetuses with IAA, TAA, TOF, VSD, or AAA (if amniocentesis performed for diagnostic purposes)

Consider all newborns/infants with VSD with normal aortic arch

IAA indicates interrupted aortic arch; TA, truncus arteriosus; TOF, tetralogy of Fallot; and AAA, aortic arch anomaly.

*Perimembranous, conoseptal hypoplasia or malalignment VSD.

TABLE 5. Genes Associated With Congenital Heart Defects in the Young

Condition	Gene(s)	Chromosome Location	Reference(s)
Congenital heart defects			
Familial congenital heart disease (ASD, atrioventricular block)	<i>NKX2.5(CSX)</i>	5q34-q35	3, 71–74
D-TGA, DORV	<i>CFC1</i>	2q21	75, 76
D-TGA	<i>PROSIT240</i>	12q24	77
Tetralogy of Fallot	<i>ZFPM2/FOG2</i>	8q23	78
	<i>NKX2.5</i>	5q34-q35	72
	<i>JAG1</i>	20p12	79
Atrioventricular septal defect	<i>CRELD1</i>	3p21	80
ASD/VSD	<i>GATA4</i>	8p23	81
Heterotaxy	<i>ZIC3</i>	Xq26	82
	<i>CFC1</i>	2q21	75, 76
	<i>ACVR2B</i>	3p21.3-p22	83
	<i>LEFTYA</i>	1q42.1	84
Supravalvar aortic stenosis	<i>ELN</i>	7q11	85, 86
Syndromes			
Holt-Oram syndrome	<i>TBX5</i>	12q24	87, 88
Alagille syndrome (PPS)	<i>JAG1</i>	20p12	89
Char syndrome (PDA)	<i>TFAP2B</i>	6p12	4
Noonan syndrome	<i>PTPN11</i>	12q24	90, 91
	<i>KRAS</i>	12p1.21	92
	<i>SOS1</i>	2p21	115, 116
CHARGE association	<i>CHD7</i>	8q12	93, 94
Ellis-van Creveld	<i>EVC, EVC2</i>	4p16	95, 96
Marfan syndrome	<i>FBN1</i>	15q21.1	97
Marfan-like syndrome	<i>TGFBR2</i>	3p22	98, 99
Cardiofaciocutaneous syndrome	<i>KRAS</i>	12p12.1	100 and 101
	<i>BRAF</i>	7q34	100
	<i>MEK1</i>	15q21	101
	<i>MEK2</i>	7q32	101
Costello syndrome	<i>HRAS</i>	11p15.5	102–104

ASD indicates atrial septal defect; D-TGA, D-transposition of great arteries; DORV, double-outlet right ventricle; PPS, peripheral pulmonary stenosis; PDA, patent ductus arteriosus; and CHARGE, coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, and genital and ear anomalies.

Monogénés betegségek

Monogénés és poligénés betegségek

Monogénés betegség

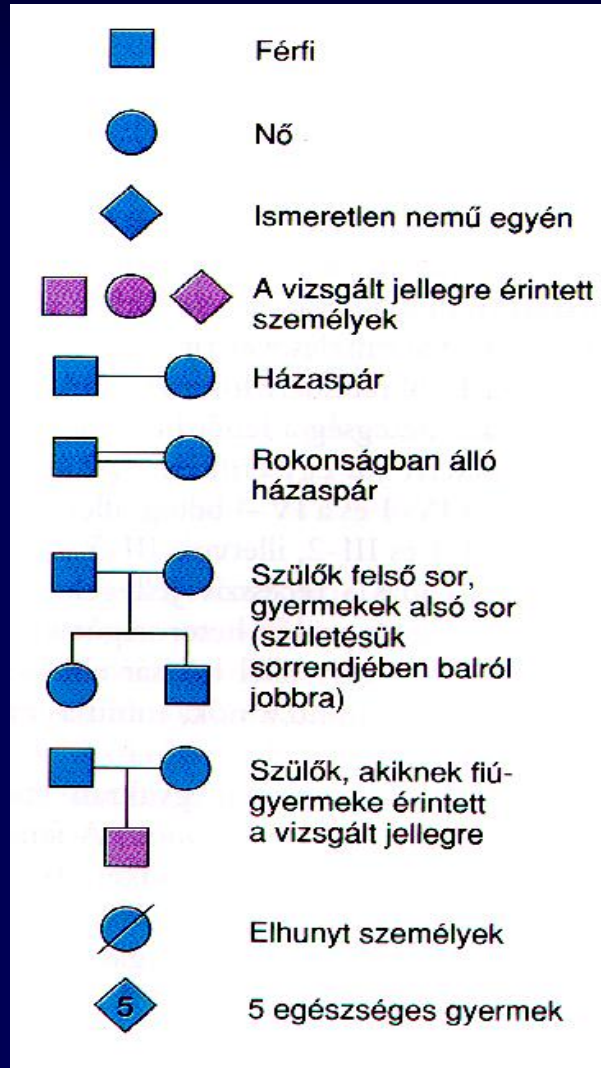
Kóroki gén



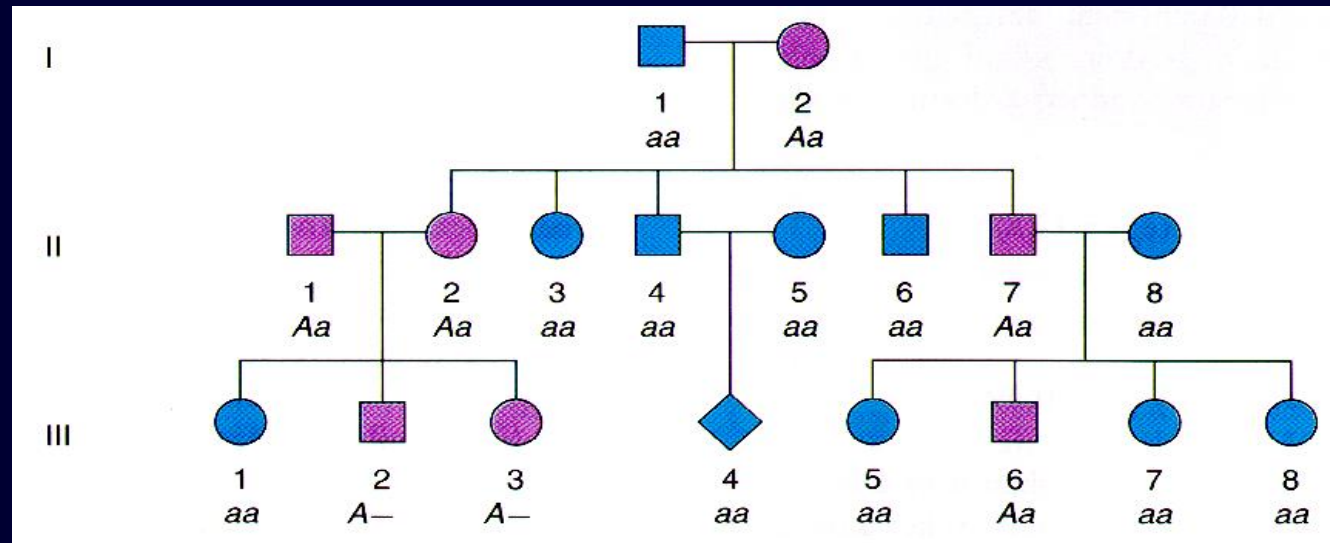
Betegség

Hosszú QT sy.
Hypertrophiás cardiomyopathia
Brugada sy., stb.

Családfa: jelölések



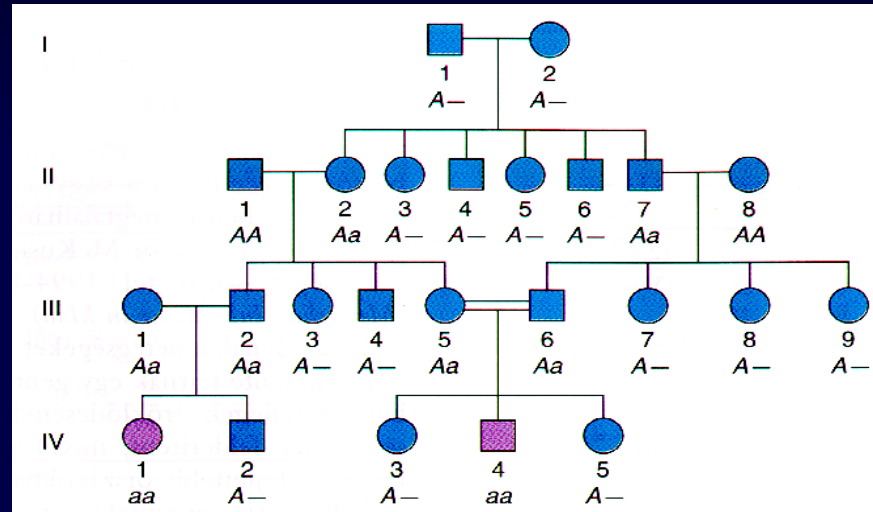
Autoszómális domináns öröklődés



Domináns jellegek

- (a) A tulajdonság minden generációban megjelenik (feltéve, ha legalább az egyik szülő érintett).
- (b) Amikor az egyik szülő érintett, gyermekeinek mintegy fele mutatja a jelleget.
- (c) Annak a valószínűsége, hogy a születendő gyermek mutatja a jelleget, $\frac{1}{2}$.
- (d) A jelleget nem mutató személyeknek nem születik érintett gyermekük (kivéve, ha mutáció történik).
- (e) Előfordulhat, hogy két érintett szülő gyermeke nem mutatja a jelleget.

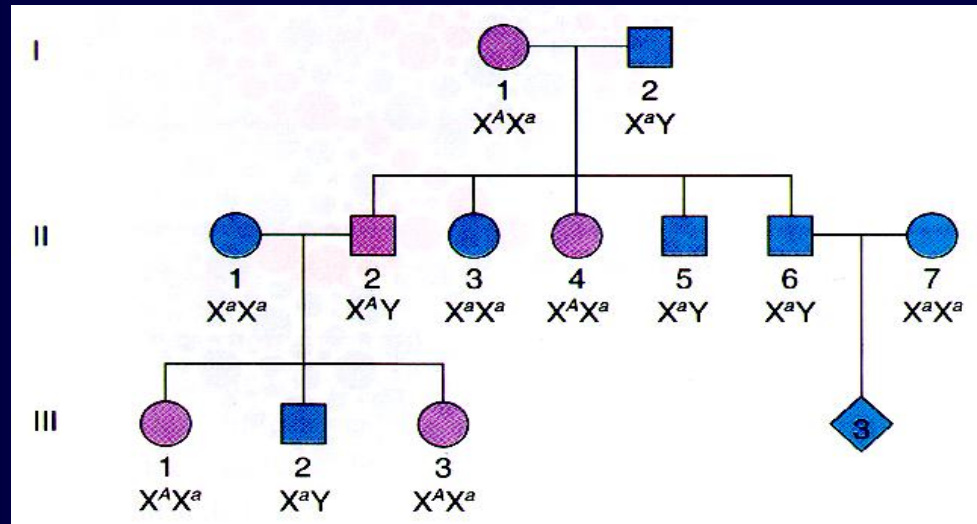
Autoszómális recesszív öröklődés



Recesszív jellegek

- (a) A szülők általában nem érintettek.
- (b) Egy érintett személy testvéreinek hozzávetőleg a negyede érintett (feltéve, ha a szülők hordozók).
- (c) Annak a valószínűsége, hogy a születendő gyermek is érintett lesz, $\frac{1}{4}$.
- (d) A recesszív tulajdonság gyakran rokonházasság következménye.
- (e) Két beteg szülőnek nem lehet egészséges gyermeke.

X-hez kapcsolt domináns öröklődés



X-hez kapcsolt domináns

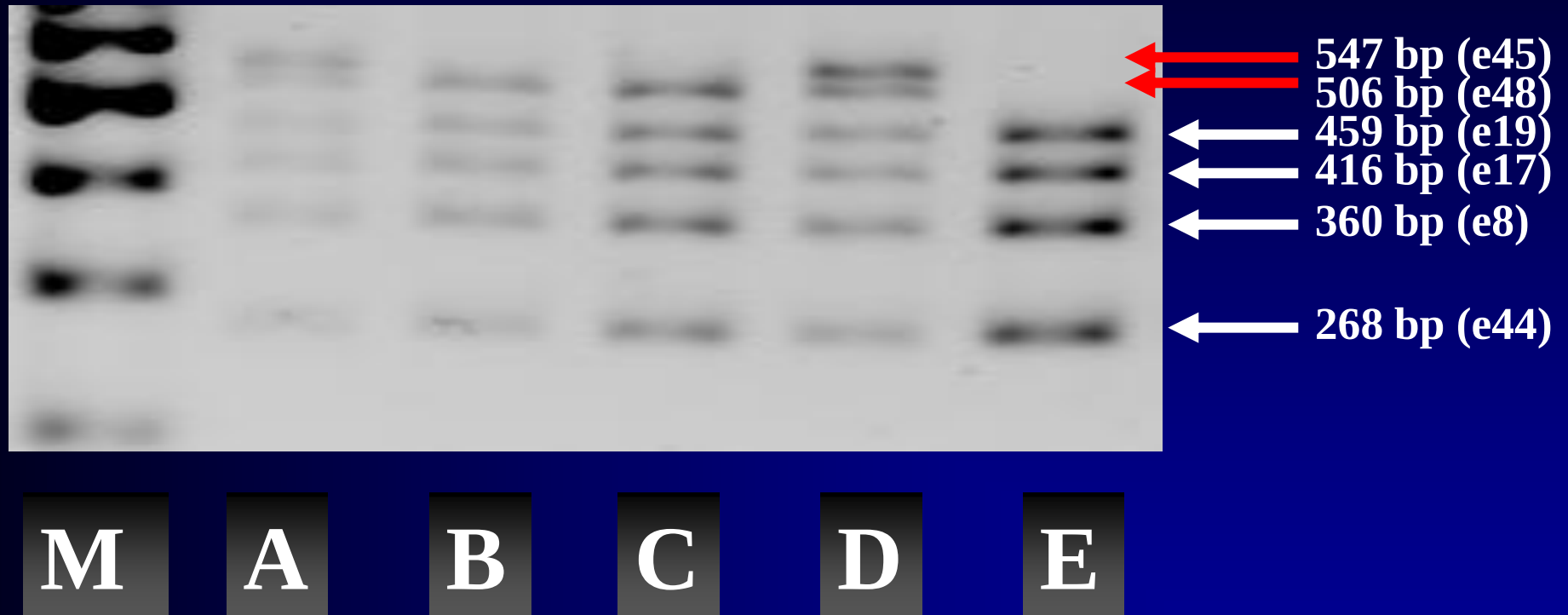
- (a) Az érintett férfiak leánygyermekai mutatják a tulajdonságot, fiúgyermekük nem.
- (b) Általában az érintett nők gyermekeinek felében jelenik meg a tulajdonság, tekintet nélkül a nemre.

Genetikai diagnózis

A kromoszómától a mutációig

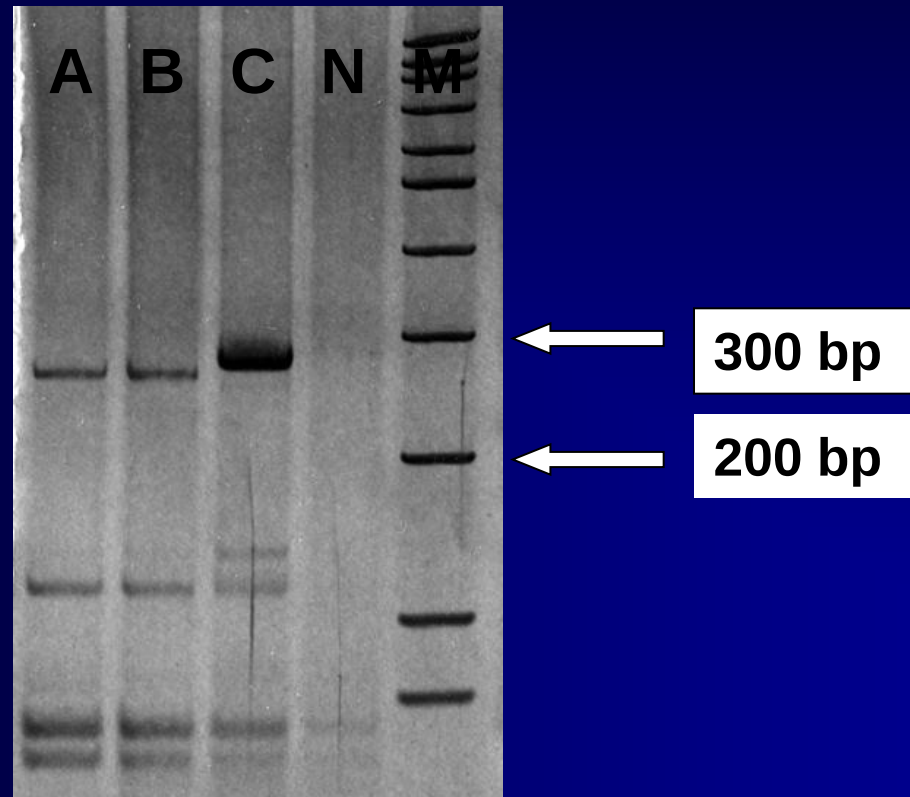
- Kromoszóma analízis
- Fluorescens in-situ-hibridizáció (FISH)
- Kóroki gén meghatározása:
 - pozicionális klónozás
 - direkt mutációanalízis
- Mutációanalízis:
 - deléció
 - inzerció
 - pontmutációk
- Szekvenálás

Dystrophin gén deléció kimutatása multiplex PCR módszerrel

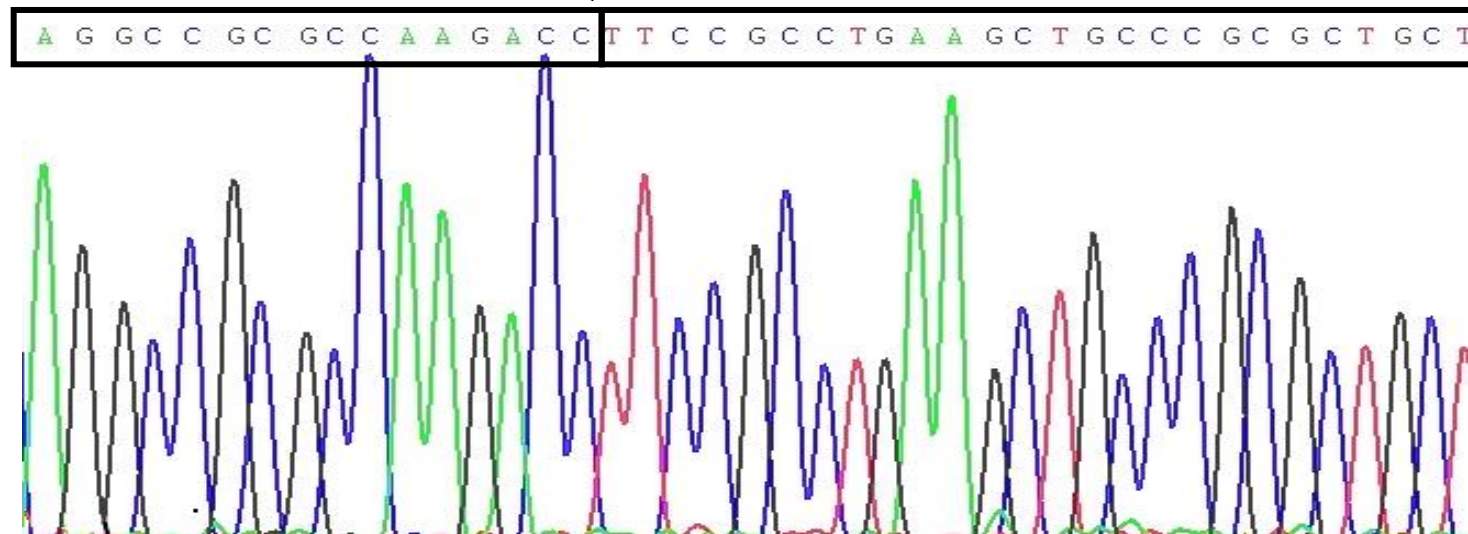
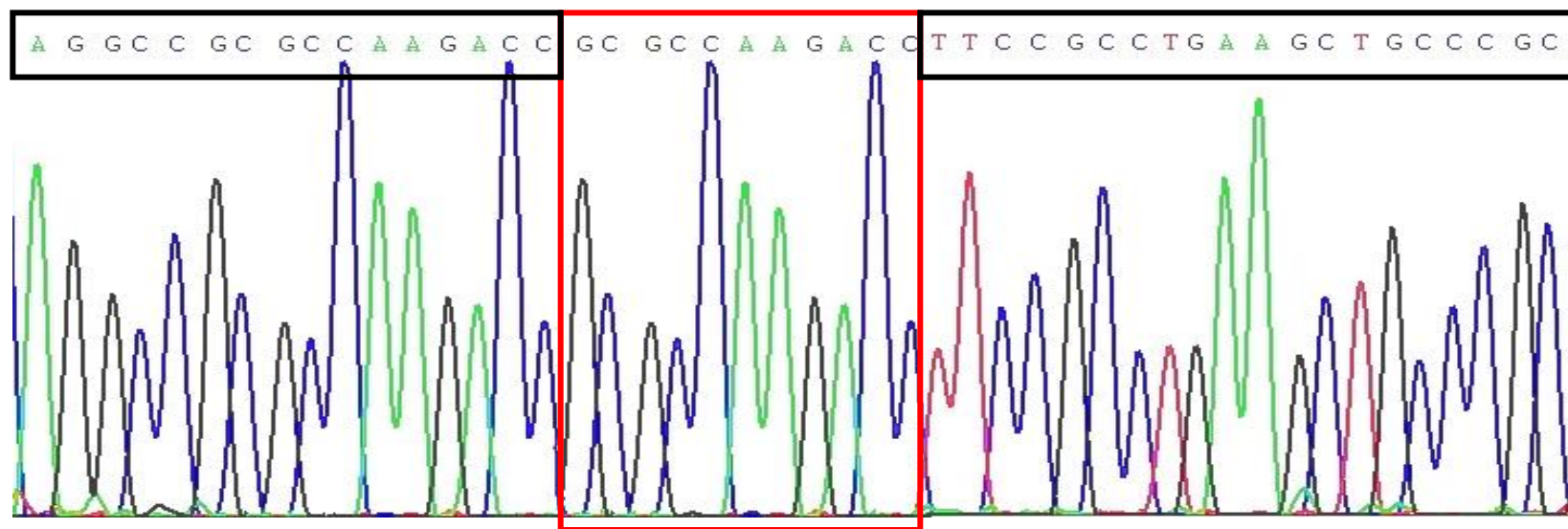


A dystrophin gén 45-52 exonjai deléciójának igazolása

KCNH2 gén exon 4 PAGE

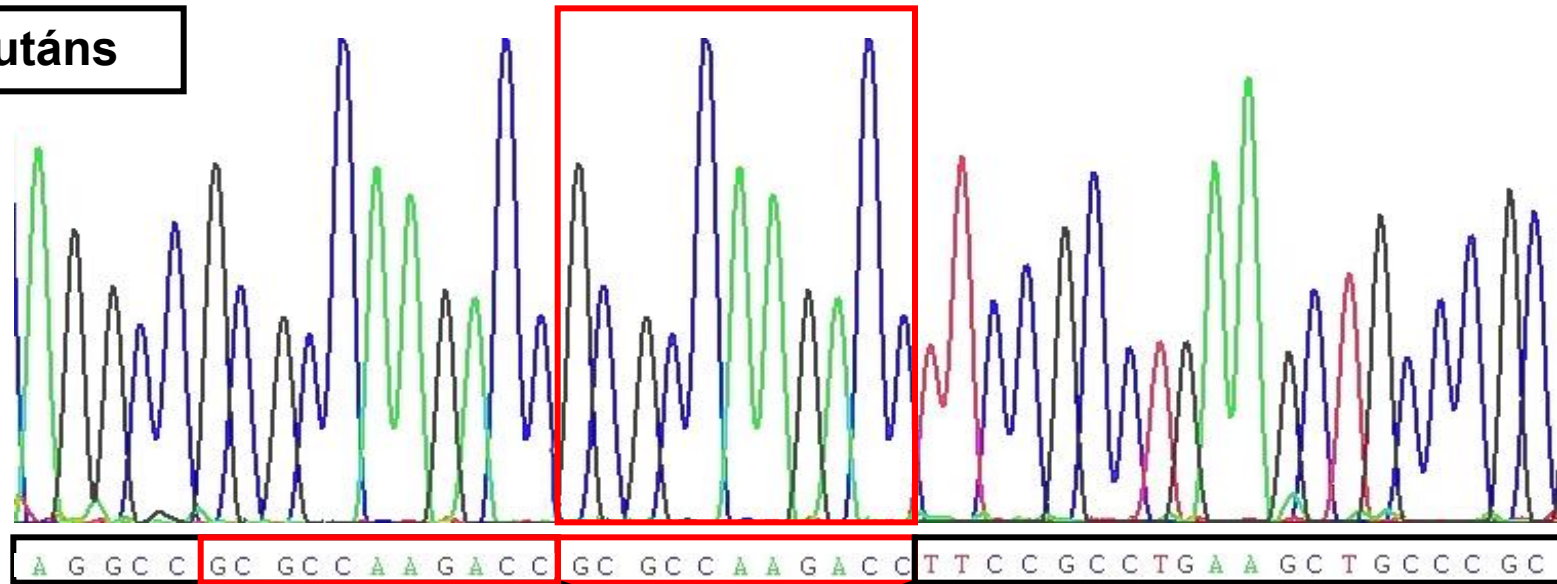


KCNH2 gén exon 4: 11 bp inzerció

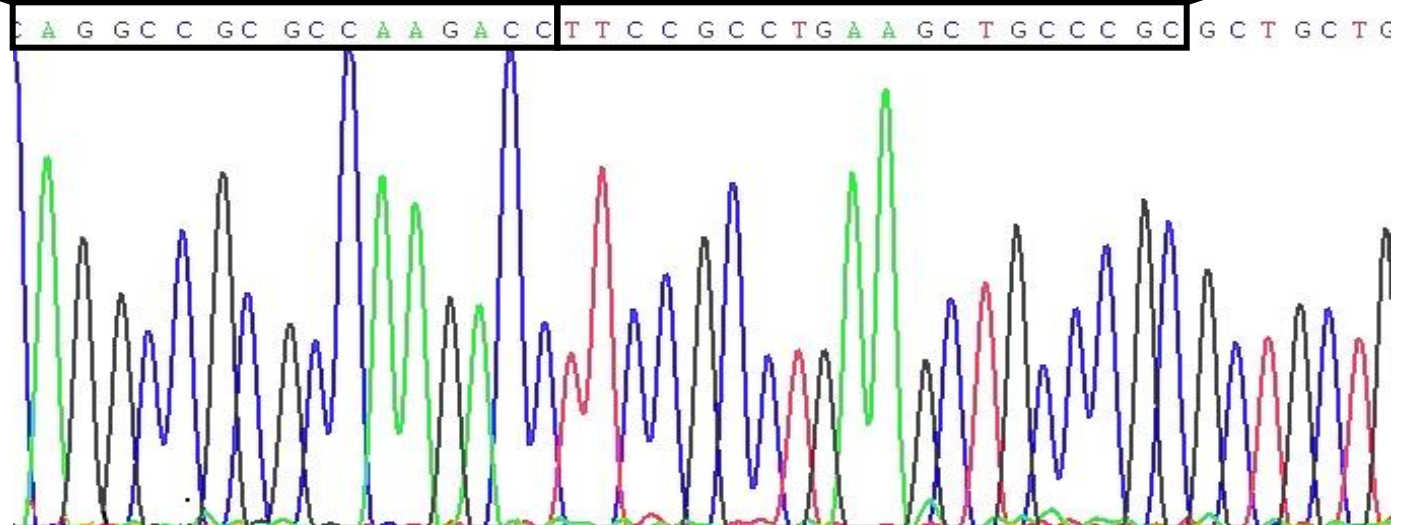


KCNH2 gén exon 4: 11 bp inzerció

mutáns



normál



Single strand conformation polymorphism (SSCP)

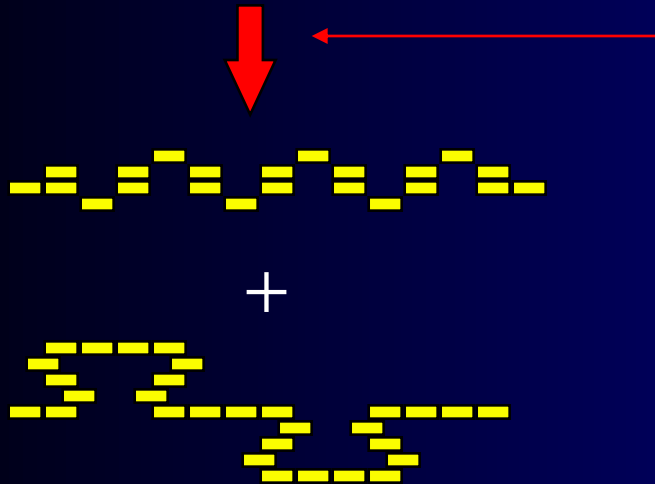


kettős szálú DNS

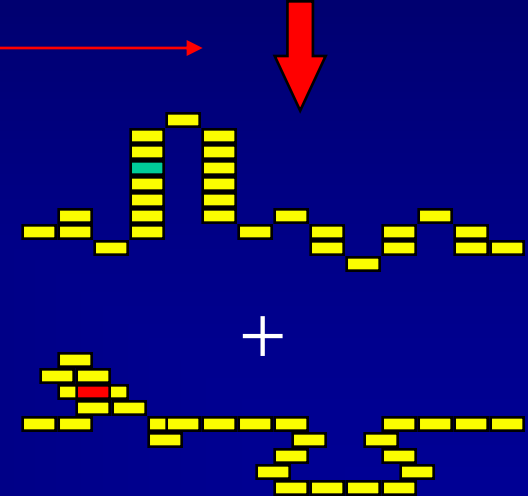


mutáns kettős szálú
DNS

denaturáció,
lehűtés



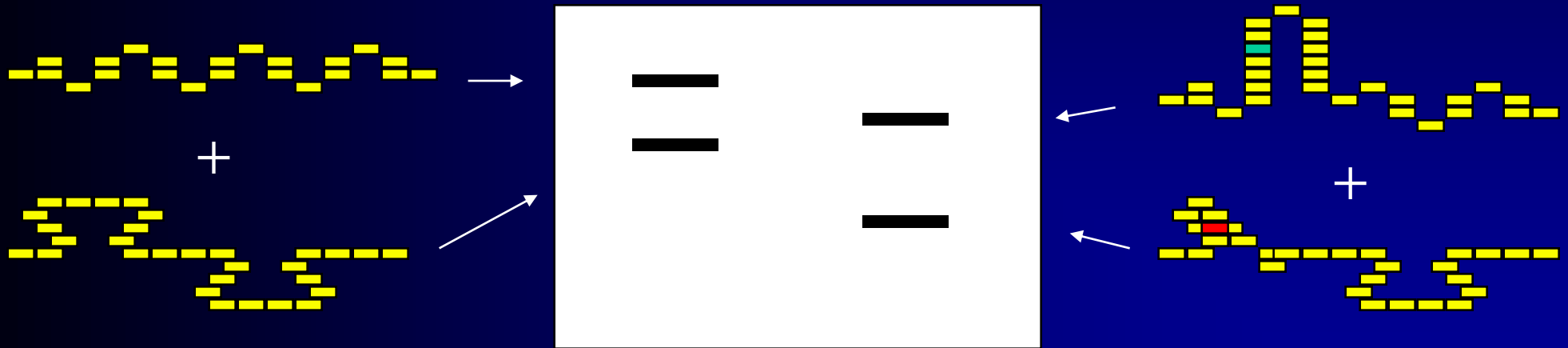
két szeparált egyes
DNS szál



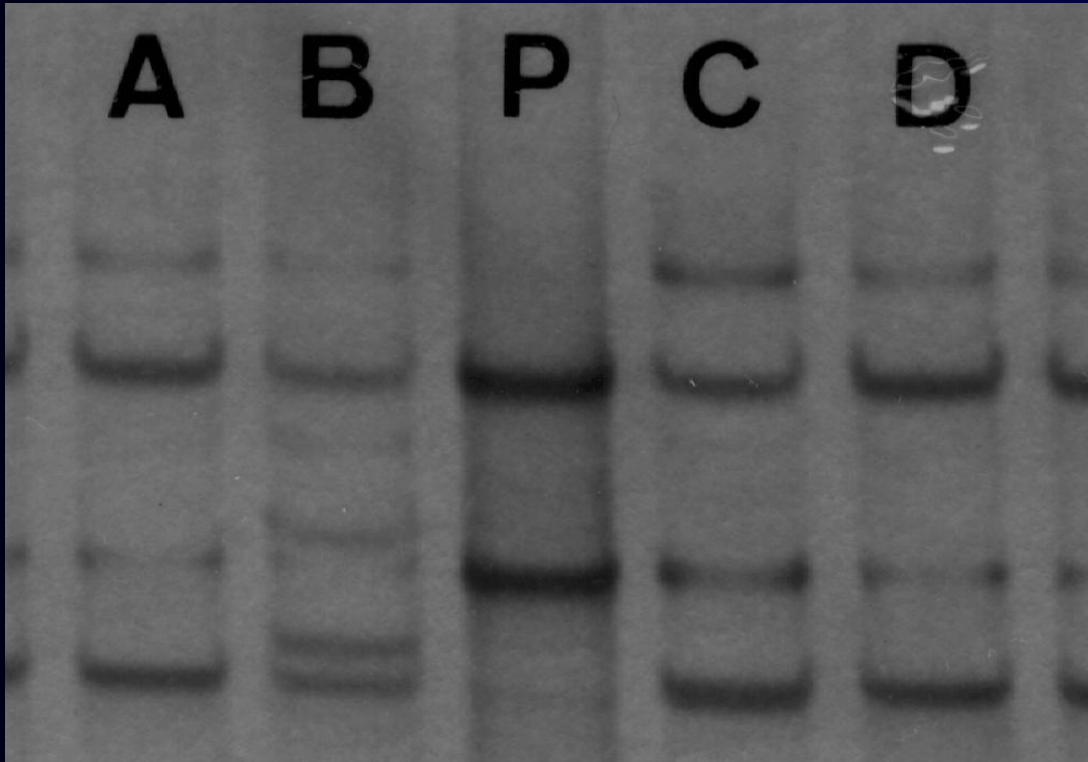
két szeparált egyes,
mutáns DNS szál

Single strand conformation polymorphism (SSCP)

elektroforézis, ezüst
festés



SSCP analysis: *MYH7* gene exon 19



A: negatív kontroll

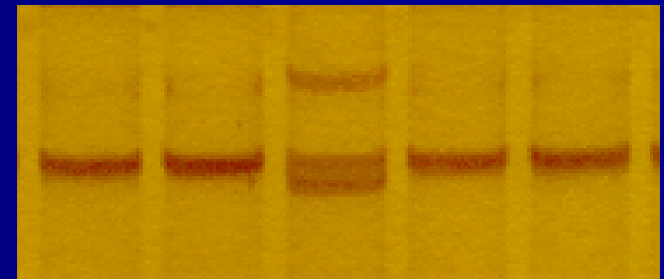
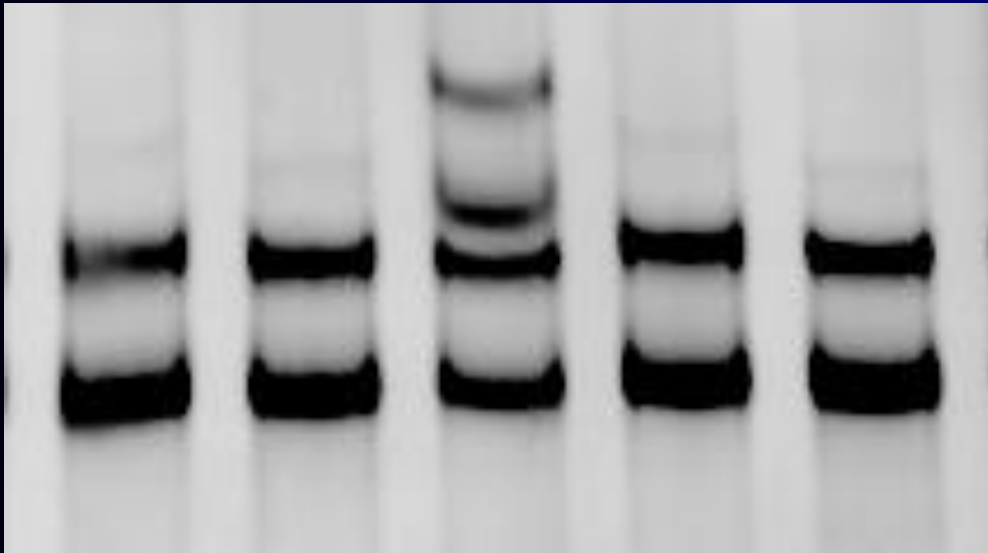
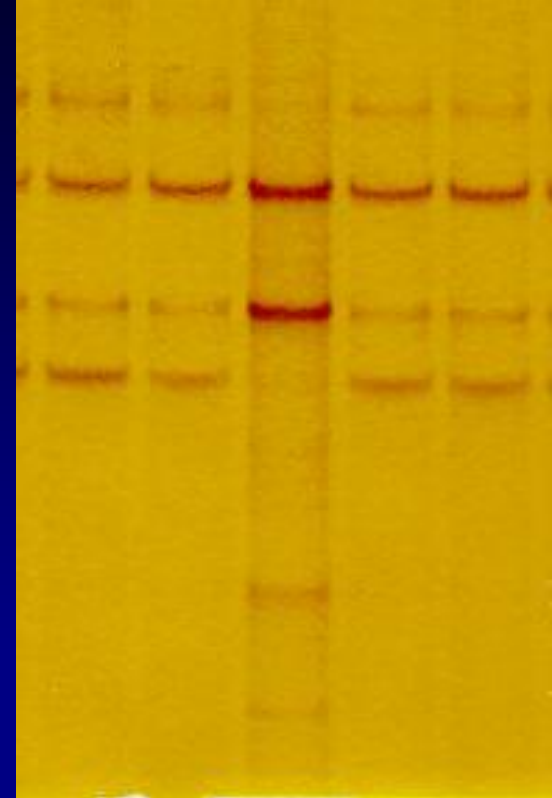
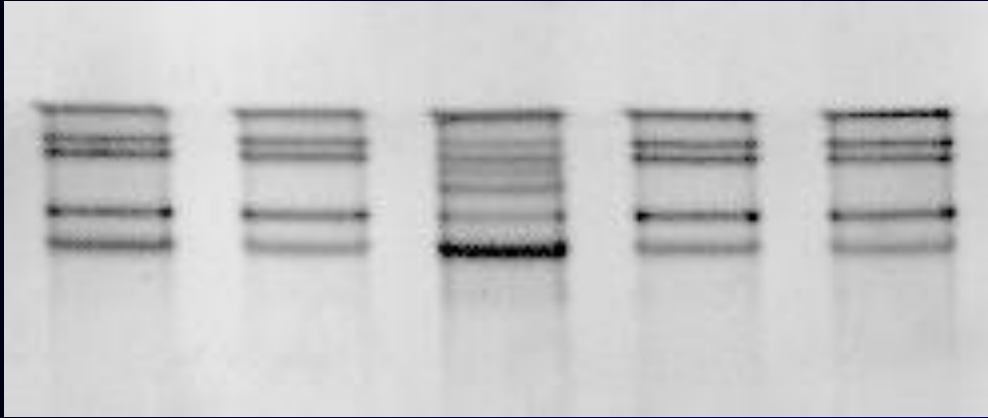
B: vizsgált minta

P: pozitív kontroll

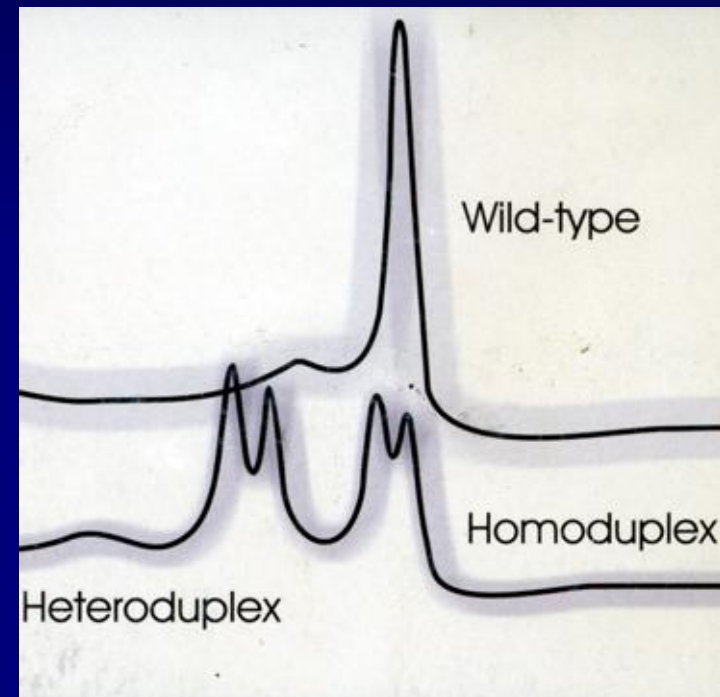
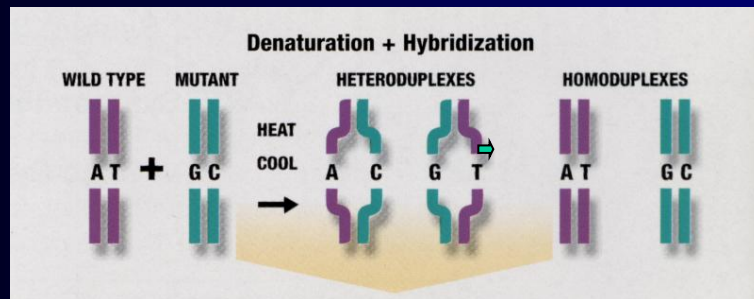
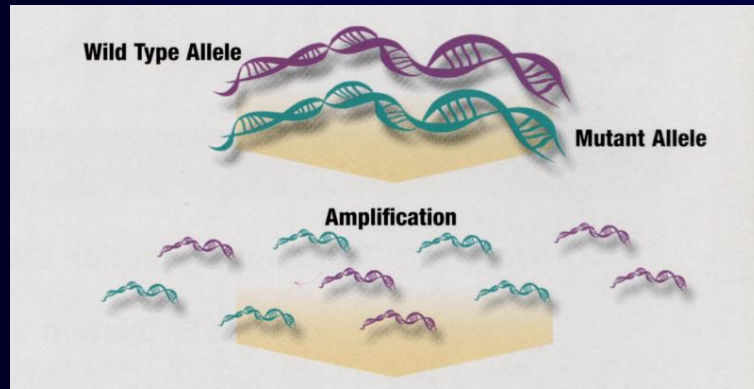
C: negatív kontroll

D: negatív kontroll

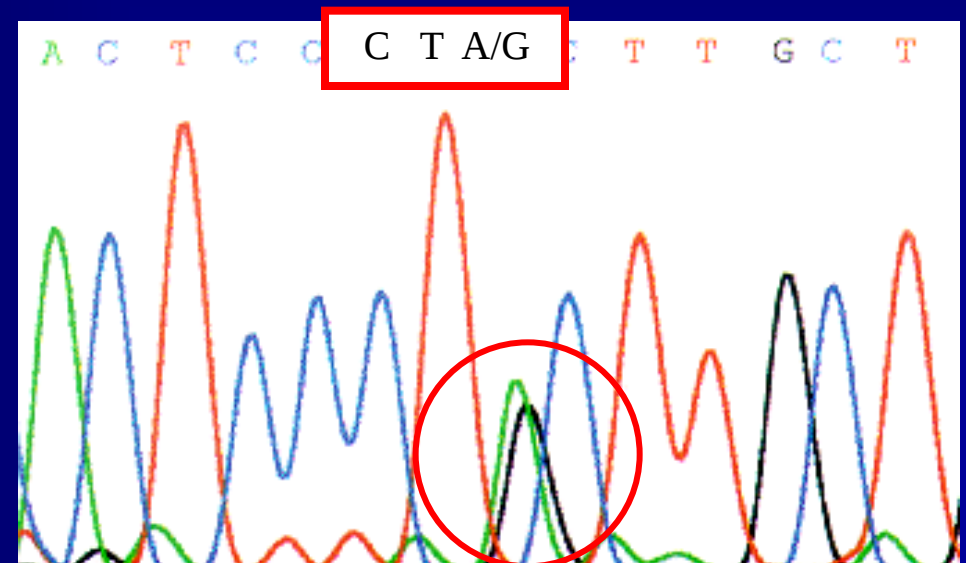
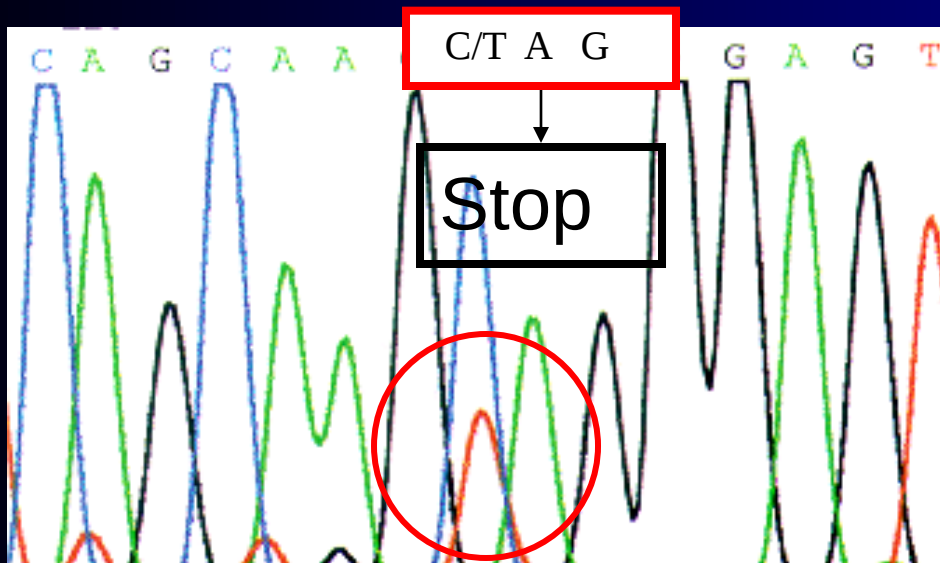
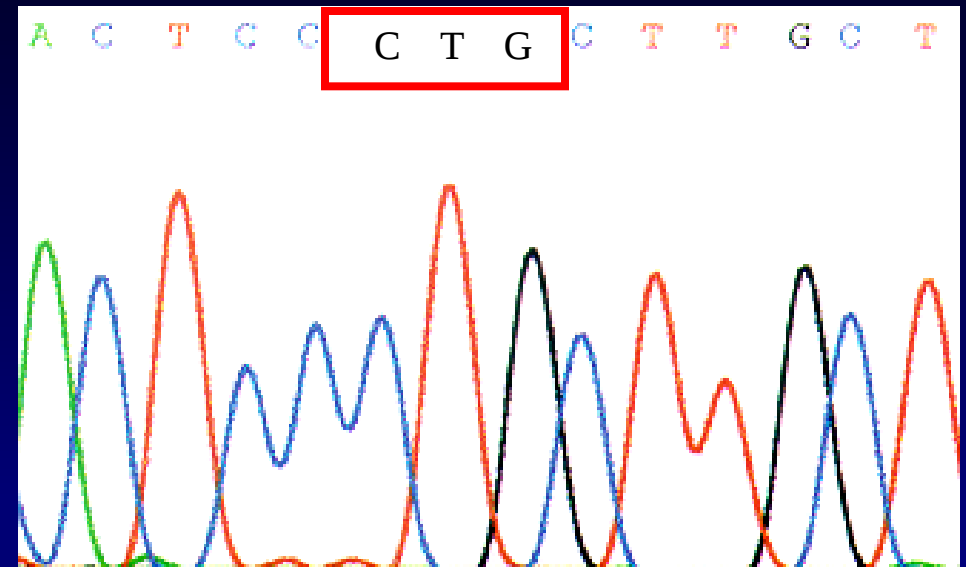
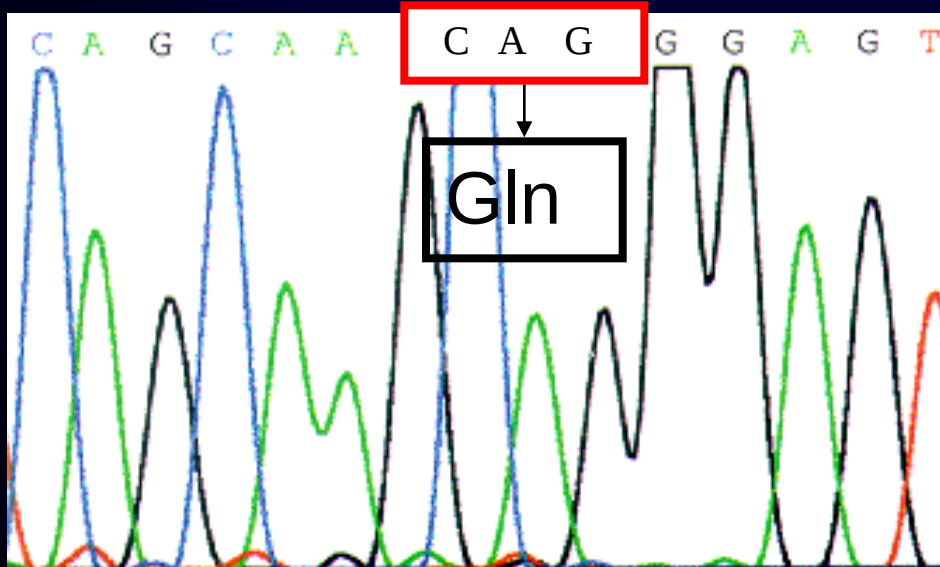
SSCP: mintázatok



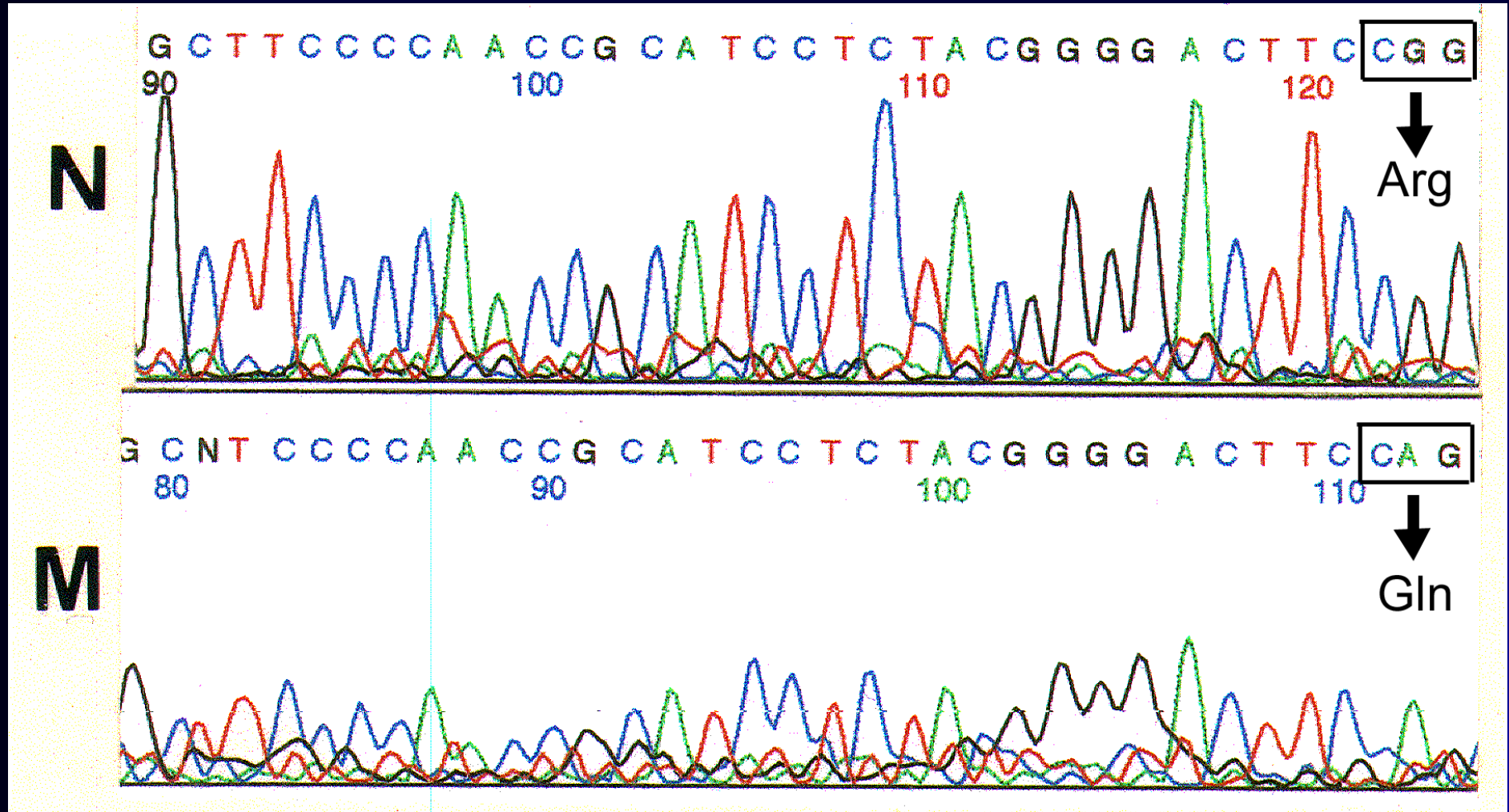
Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)



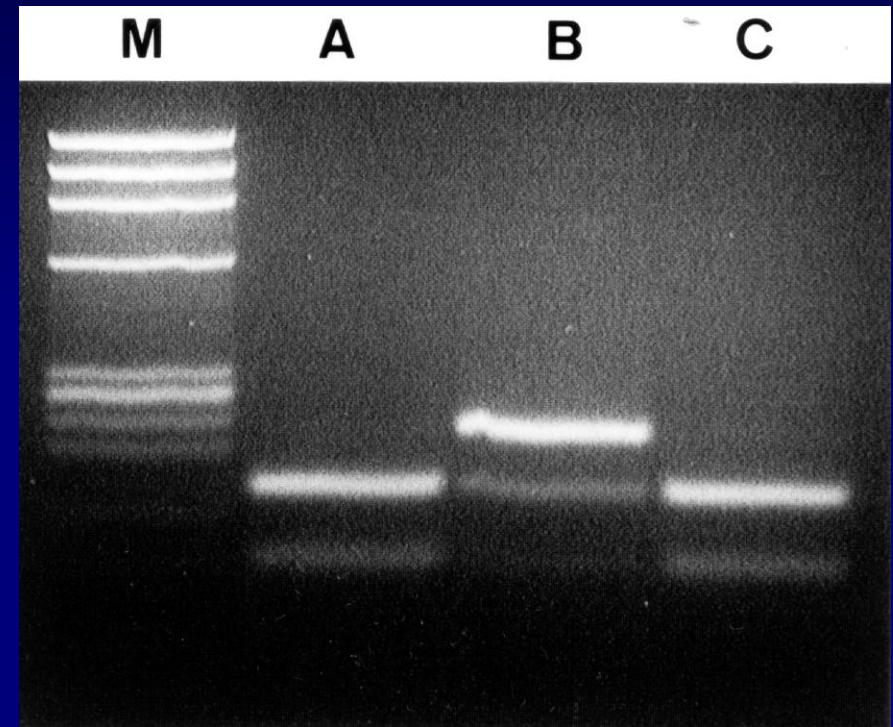
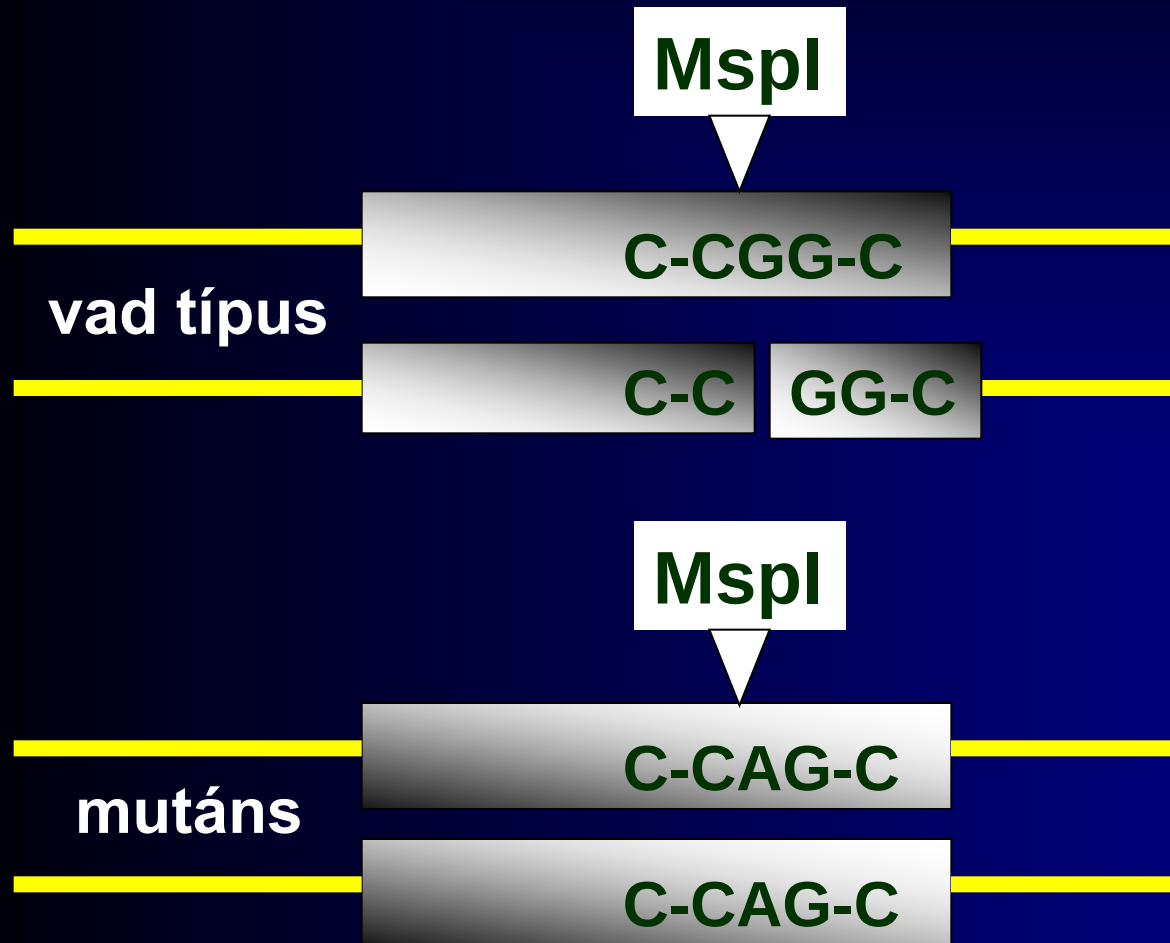
MYBPC3 gén exon 33: Gln1226Stop mutáció



MYH7 gén exon 19: Arg719Gln mutáció



MYH7 gén exon 19: MspI restrikciós hely



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !