



Semmelweis Egyetem

KARDIOLÓGIAI
KÖZPONT

Gén alapú diagnosztika és terápia lehetőségei a kardiológiában

Szelid Zsolt

Gén alapú stratégiák a kardiológiában

Diagnosztika

Monogénesen öröklődő
CV betegségek

Genetikai rizikófaktorok
(pl. SNP)

Terápia

Gén alapú terápia

Sejtterápia

Genetika hatása a kezelési
döntések során



Gén alapú diagnosztika

Monogénesen öröklődő CV betegségek

Cardiomyopáthiák

- **HCM (1:500, 50%-ban familiáris, AD)**
- DCM (kb. 30%-ban genetikai ok, AD)
- RCM

Aritmiák (channelopáthiák)

- LQTS
- SQTS
- Brugada sy
- ARVD

Egyes zsíryanycsere betegségek

Coagulopáthiák

Familiáris hypertrófiás cardiomyopathia

Családi anamnézis szívelégtelenség, hirtelen szívhalálra

Fenotípus differenciál diagnosztikai probléma
(sec. bal kamra hypertrófia, sportszív)

A klinikai manifesztáció függ a genotípustól

Familiáris hypertrófiás cardiomyopathia

Fenotípus

Gén/Fehérje

Locus

Változó MH és HH

MYH7/ Béta myosin nehéz lánc

14q11-12

Minimális MH,gyakori HH
gyors progresszió DCM-be

TNNT2/ Troponin T

1q32

Progresszív MH (öregkori)
Szívelégtelenség

MYBPC3/ Kardiális myosin kötő protein C

11p11.2

Általában jó prognosis, MH

TPM1/ alfa-tropomyosin

15q22

Apicális MH, öregkori MH

TNNI3/ Troponin I

19q13.4

Közép-szegmentum MH

MYL2/ Kamrai myosin reg. könnyű lánc

12q23-24

Közép szegmentum MH

MYL3/ Myosin könnyű lánc

3p21

Ritka

ACTC/ Actin

15q14

Ritka

TTN/ Titin

2q31

Ritka, öregkori MH

MYH6/ Alfa myosin nehéz lánc

14q11-12

MH és Wolff-Parkinson
White szindróma
Glikogén tárolási betegség

PRKAG2/ Kardiális 5-AMP aktivált protein kináz

7q35

Gén alapú diagnosztika I. FHCM

Familiáris hipertrófiás cardiomyopathia (FHCM)

80%-ban a béta myosin nehézlánc (MYH7 gén) és a kardiális myosin kötő protein C (MYBPC3) mutáció

Jellemzően progresszív hypertófia (pl. MYH7 esetén), versus hirtelen halál csak minimális hipertrófiával (pl. Troponin T /TNNT2/ mutáció esetén)

Gén alapú diagnosztika I.

Dilatatív cardiomyopathia

Mk, vagy egyik kamra dilatációval és dominálónan szisztolés diszfukcióval járó betegség

Idiopáthiás etiológia a betegek 50%-ában

25-30%-ban genetikai ok – ezen belül is diverz megoszlás

Leggyakoribb: lamin A/C (vezetési zavar is) és béta myosin nehéz lánc mutáció (5-10%-ért felelősek)

Gén	Fehérje	Funkció
	Autoszomális Domináns (90%-ban)	
ACTC	kardiális aktin	szarkomer fehérje, izomkontrakció
DES	dezmin	disztrofin-asszociált glikoprotein komplex, izomerő átvitel
SGCD	sarkoglikán	disztrofin-asszociált glikoprotein komplex, izomerő átvitel
MYH7	myosin nehéz lánc	szarkomer fehérje, izomkontrakció
TNNT2	troponin T	szarkomer feh., izomkontrakció
TPM1	tropomyozin	szarkomer feh., izomkontrakció
TTN	titin	szarkomer strukturális feh.
VCL	metavinculin	szarkomer strukturális feh.
MYBPC	myosin-kötő protein C	szarkomer feh., izomkontrakció
MLP/ CSRP3	izom LIM fehérje	szarkomer feh. /Z vonal
ACTN2	actinin-2	szarkomer strukturális feh., myofibrilláris aktint "lehorgonyzó" fehérje
PLN	phospholamban	szarkoplazmatikus reticulum Ca ⁺⁺ regulátor, SERCA2 pumpát gátolja
ZASP /LBD3	cypher/LIM kötő domén 3	cytoskeleton fehérje, membrán fehérjék regulálása
MYH7 ABCC	myozin nehéz lánc SUR2A	szarkomer fehérje; izomkontrakció Kir6.2 szabályozó alegysége, ATP dependens K csatorna működés szabályozása
LMNA	lamin A/C	magmembrán fehérje, magmembrán stab.
	X-hez kötött	
DMD	dystrophin	a dystrophin-asszociált glycoprotein alegysége, izomerő átvitel
TAZ/G4.5	tafazzin	nem ismeret (korai életkorban letális)
	Autoszomális Recesszív	
TNN13	troponin I	szarkomer fehérje, izomkontrakció

Gén alapú diagnosztika

Monogénesen öröklődő CV betegségek

Cardiomyopáthiák

- *HCM (1:500, 50%-ban familiáris, AD)*
- *DCM (25-30%-ban genetikai ok, AD)*
- *RCM*

Aritmiák (channelopáthiák)

- **LQTS**
- **SQTS**
- **Brugada sy**
- **ARVD**

Egyes zsíryanycsere betegségek

Coagulopáthiák

Channelopáthiák aritmogén hatása

- **Channelopáthiák a repolarizációra nyújtják meg**
- Intracelluláris pozitív iontöbblet – elnyújtott repolarizáció
- **K csatorna** gének „loss of function” mutáció – K ion kijutása blokkolt
- **Na csatorna** gén gain of function mutáció – Na ion sejtbe áramlása fokozott

Hosszú QT szindróma

Autoszomális domináns/recesszív betegség,
mutáció 60%-ban ismert

Klinikailag két megjelenési forma:

Romano-Ward szindróma (AD)

Jervell és Lange-Nielsen szindróma
(neuroszenzoros süketség) (AR)

Hosszú QT szindróma genotípusai

Betegség	Öröklés	Gén	Locus
LQT1	AD	KCNQ1	11p15.5 (K csat, 40-45%)
LQT2	AD	KCNH2	7q35-36 (K csat, 40-45%)
LQT3	AD	SCN5A	3p21-24 (Na csat, 5-8%)
LQT4	AD	ANKB	4q25-27 (ankyrin)
LQT5	AD	KCNE1	21q22 (K csat)
LQT6	AD	KCNE2	21q22 (K csat)
LQT7	AD	KCNJ2	17q23 (K csat)
LQT8	AD	CACNA1C	6q8A (Ca csat)
JLN1	AR	KCNQ1	11p15.5 (K csat)
JLN2	AR	KCNE1	21q22 (K csat)

Hosszú QT szindróma klinikuma

Tünetek (fáradtság, syncope) az élet első két évtizedében jelentkeznek

Kamrai tachycardia főként fizikai, vagy emocionális stresszre jelentkezik

Diagnózis $QT > 470$ msec alapján felállítható

Esetek többségében $QT \leq 470$ msec, ekkor klinikai jelek és T hullám morfológia alapján diagnózis

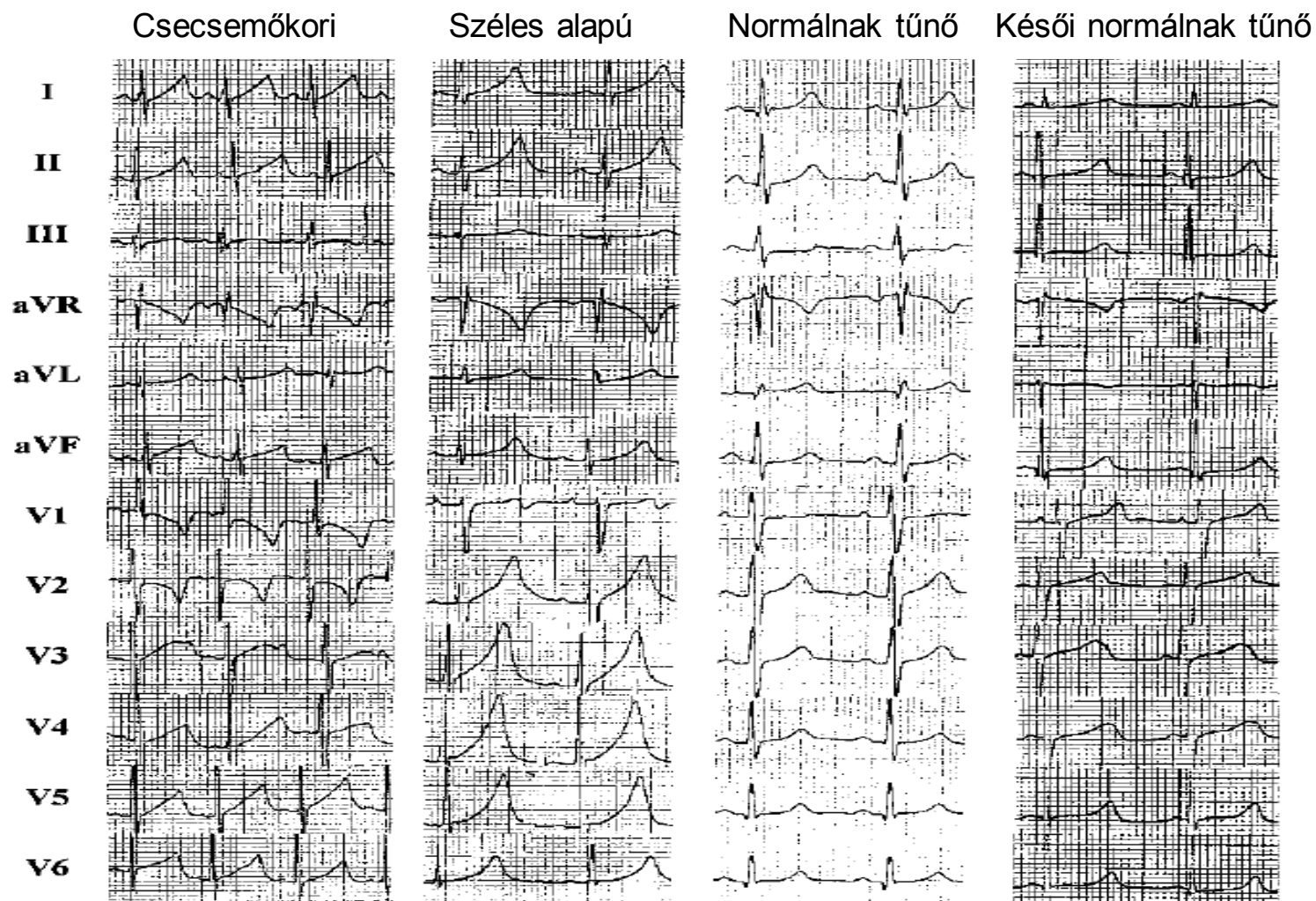
Genotípus hatása a repolarizációra felszíni EKG-n

QT (c) hossza nem függ a genotípustól

T hullám morfológia jellemző lehet: LQTS1, LQTS2, LQTS3-ban

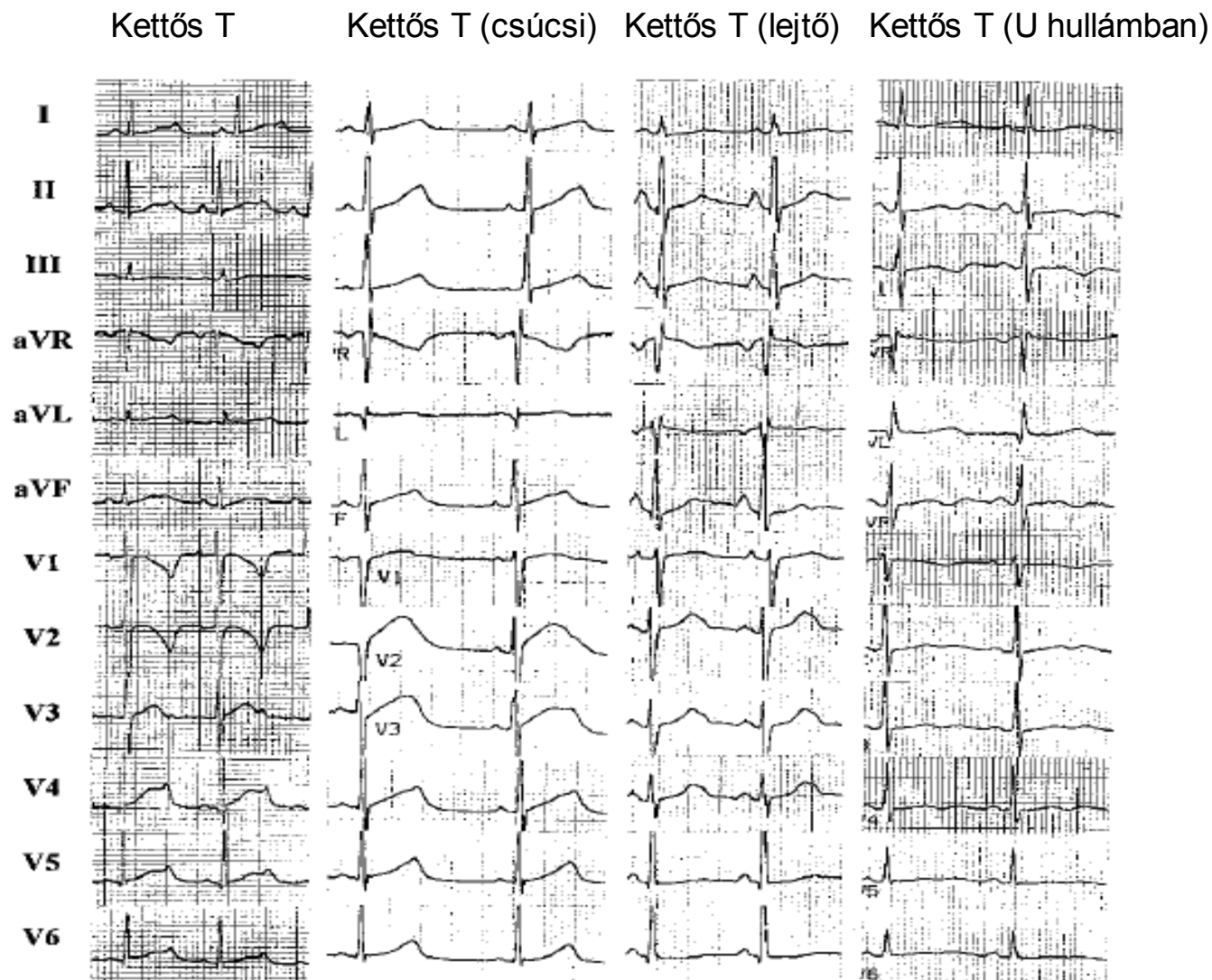
Genotípus hatása a repolarizációra felszíni EKG-n

LQTS1



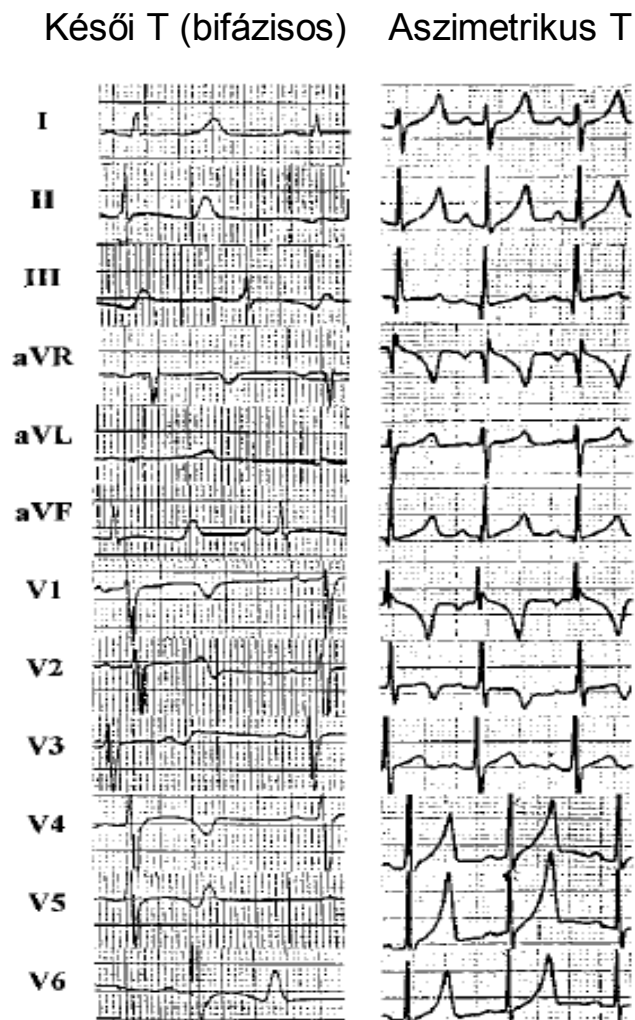
Genotípus hatása a repolarizációra felszíni EKG-n

LQTS2



Genotípus hatása a repolarizációra felszíni EKG-n

LQTS3



Brugada szindróma

Autoszomális domináns öröklésmenet, a mutáció
18-30%-ban ismert

SCN5A gén (3p21-23), Na csatorna alegység
„loss of function” mutációja

Brugada szindróma klinikuma

Leggyakoribb a 30-40 éves kor között hirtelen szívhalál, szívmegállás

Betegség prognózisában fontos az **első tünet**:

Szívhalál – major kardiális esemény ismételt előfordulási gyakorisága 69%

Syncope - major kardiális esemény ismételt előfordulási gyakorisága 19%

Nincs tünet - major kardiális esemény előfordulási gyakorisága 8%

Brugada szindróma prognózisát befolyásoló tényezők

Szívhalál valószínűsége tünetmentes betegekben is igen magas (különösen 1-es típusú EKG eltérés esetén)

Férfi nem

Programozott elektromos stimulációval sustained kamrai tachycardia

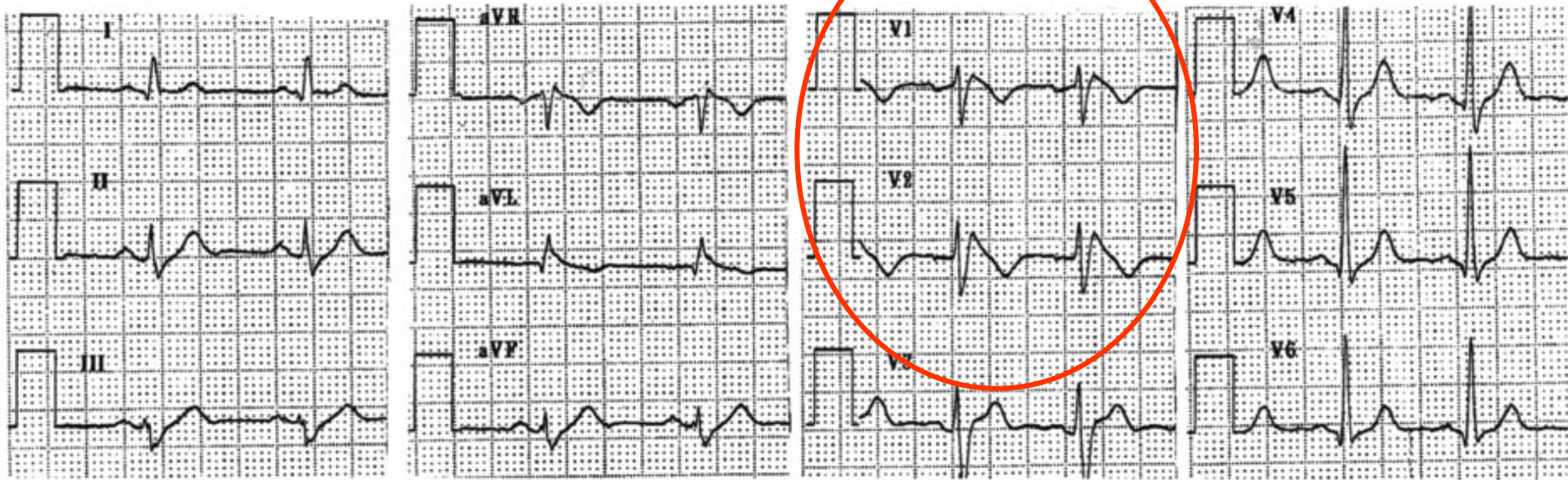
Prognózist a családi halmozódás nem befolyásolja

Brugada szindróma diagnosztikus kritériumai EKG-n

	1. típus	2. típus	3. típus
J pont	≥2mm	≥2mm	≥2mm
T hullám	negatív	pozitív / bifázisos	pozitív
ST-T alak	horizontális	nyereg-szerű	nyereg-szerű
ST (vége)	descendáló	elevált (≥1 mm)	elevált (<1 mm)

Megjegyzés: ST szegmentum eltérései a V1-3 elvezetésekben vizsgálhatóak.
1mm= 0,1mV.

Brugada szindróma



Genotípus és malignus aritmia trigger összefüggése (LQTS3 versus Brugada sy)

1-es, 2-es típusú LQTS fizika, vagy emocionális stresszre

3-as típusú LQTS-ban nyugalomban (Brugada sy hasonlóság)

Genetikai tesztek általános indikációi és haszna

Klinikailag gyanított diagnózis megerősítése.

Tünetmentes egyének betegségre való hajlamának vizsgálata

Tünetmentes, de a mutáns gént gyaníthatóan hordozó (magas kockázatú) egyének vizsgálata (gyermekük rizikójának felmérésére, családtervezés).

Genetikai rizikó

Single Nucleotid Polymorfizmusok (SNP)

Az nukleotidcsere nem okoz manifeszt kóros eltérést

Szerepük kóros állapotokban és gyógyszeres kezelés során lehet jelentős



Kardiovaszkuláris genetikai rizikó

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Myocardiális infarctus kialakulásának gyakorisága az ACE insertiók/deléción (I/D) polymorfizmus DD genotípusban nagyobb, de 9 éves utánkövetésnél nem volt mortalitási különbség.

Endotheliális nitrogén oxid szintetáz (NOS3 298)

Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) Asp (vs Glu) allél coronária betegség és akut AMI rizikófaktora

ApoE gén

E2 allél csökkenti, E4 növeli az összkoleszterin szintet. Meta-analízis az ApoE4 allélt hordozókban az összpoblációhoz képest 40-50%-kal megnövekedett kardiovaszkuláris rizikó növekedést jelez - szubpopulációs eltérések!

Coaguláció

Meta-analízis (191 vizsgálat) alapján a **prothrombin gén** 20210A variáns és az **V-ös faktor** 1691A szignifikánsan növeli a coronáriabetegség rizikóját.

Béta blokkoló kezelés és a BAR genetikai variációi

Hypertónia kezelése metoprolol monoterápiával szemben béta adrenerg receptor 1 **Ser (49)** és **Gly (389)** homozigóták terápia rezisztensek

Clin Pharmacol Ther 80:23-32,2006

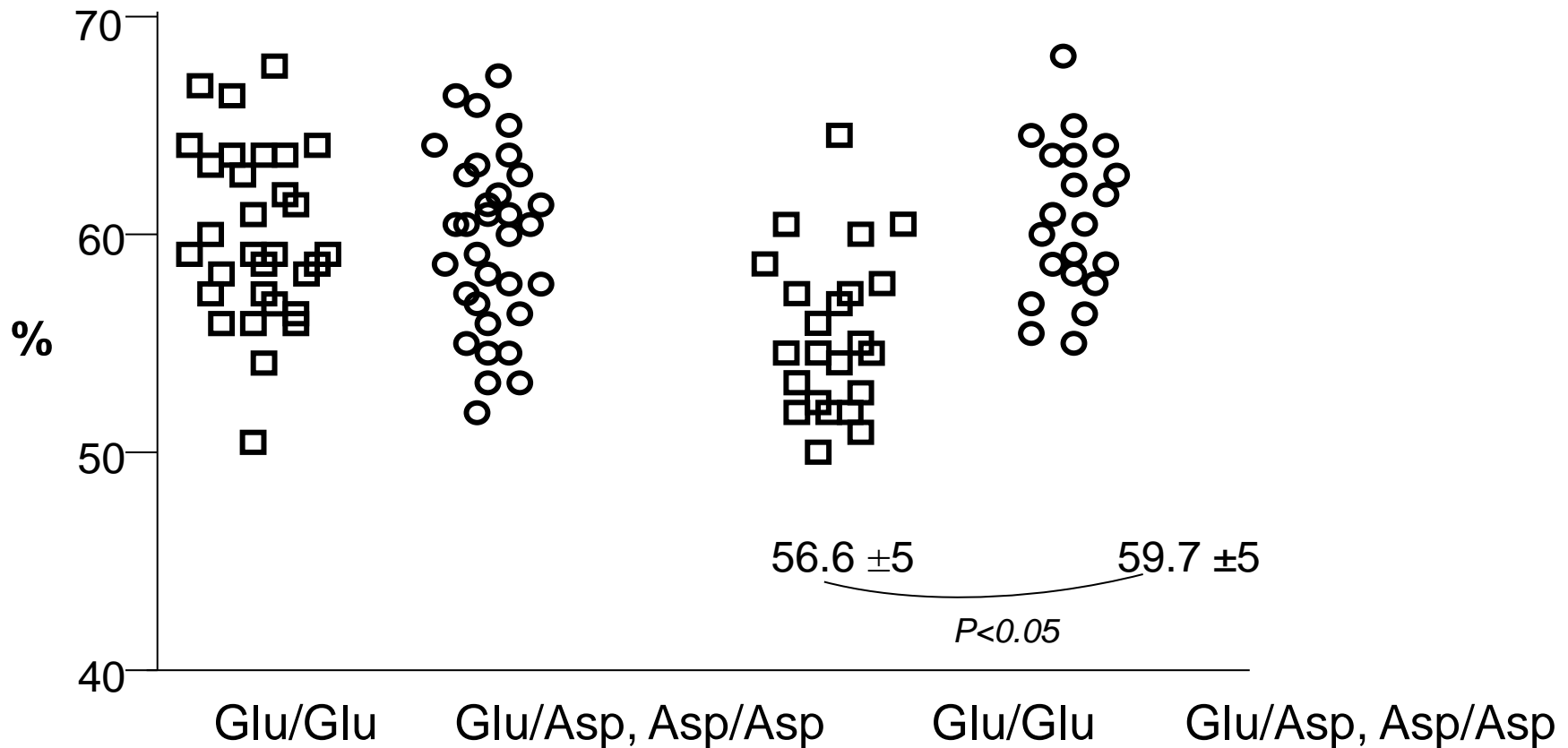
Béta blokkoló kezelés melletti bal kamra EF javulás és EDD csökkenés *szívelégtelen* **Arg (389)** homozigóta (vs hetero és Gly (389) homozigóta) és **Gly (49)** homozigóta (vs hetero és Ser (49) homozigóta) betegekben jelentősebb.

Pharmacogenetics Genomics 15:227-234,2005

Élsportolók

NOS3 298 genotípus - cMRI

Jobb kamrai ejekciós frakció



Kontroll

WP

Gén alapú diagnosztika lehetőségei a CV prevencióban

Európai CV prevenciós guideline

Családi anamnézis, Fenotípus szűrés,
Genotipizálás (polymorfizmusok: *ApoE, ACE, PAI-1, CETP,*
monogénes betegségek: *CM, aritmiák, LDLR, V faktor mut.*)

EJCV Prev Rehab 2007 Sep 14, Suppl. 2

Sportolók szűrése

Fiatal sportolók hirtelen halálának gyakori okai közül
Többnek ismert genetika oka van (HCM, Brugada sy, LQTS,
Marfan sy)

Am Fam Physician 2007, 75:1008-1014

Genetikai tesztek általános indikációi és haszna

Klinikailag gyanított diagnózis megerősítése.

Tünetmentes egyének betegségekre való hajlamának vizsgálata

Tünetmentes, de a mutáns gént gyaníthatóan hordozó (magas kockázatú) egyének vizsgálata (gyermekük rizikójának felmérésére, családtervezés).

Gén alapú stratégiák a kardiológiában

Diagnosztika

Monogénesen öröklődő
CV betegségek

Genetikai rizikófaktorok
(pl. SNP)

Terápia

Gén alapú terápia

Sejtterápia

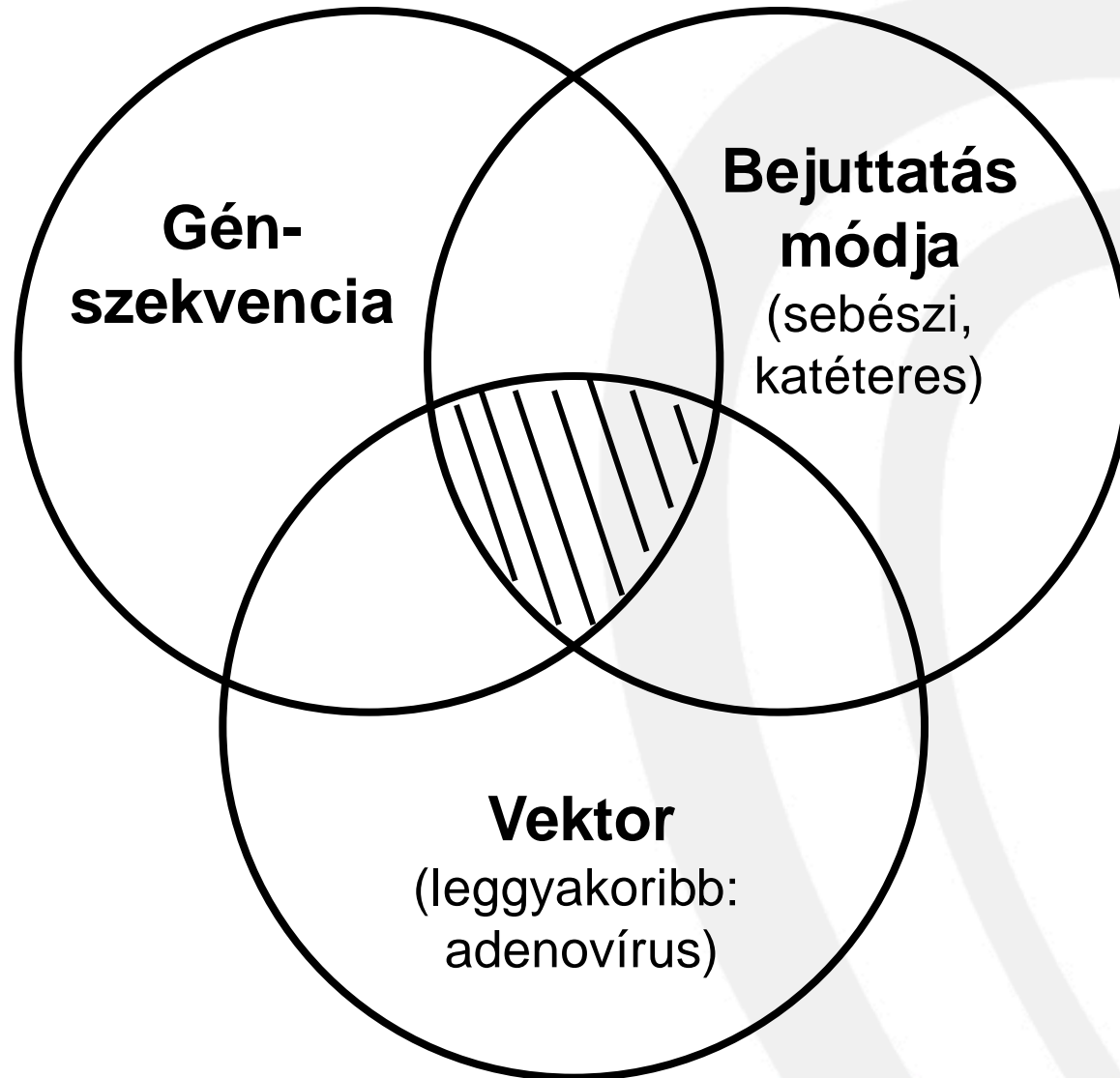
Genetika hatása a kezelési
döntések során

Gén alapú CV terápia

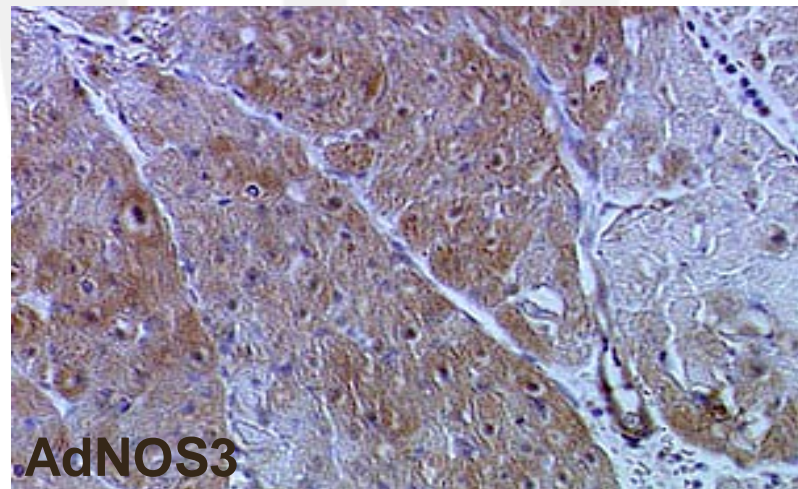
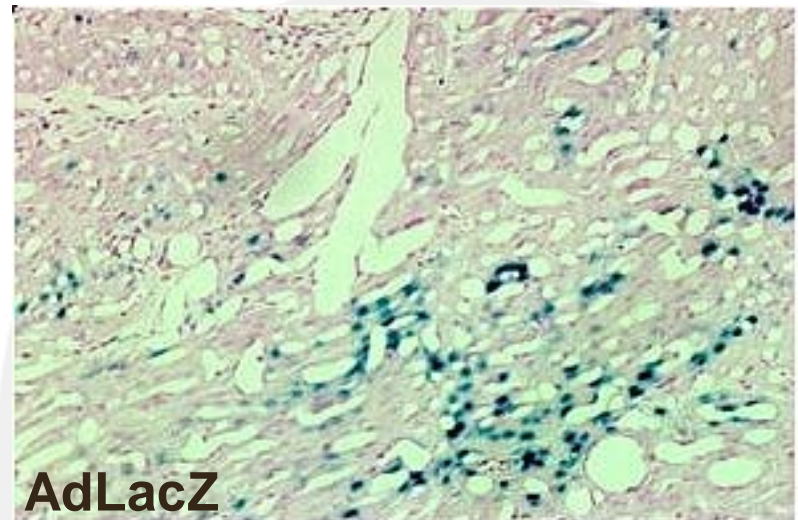
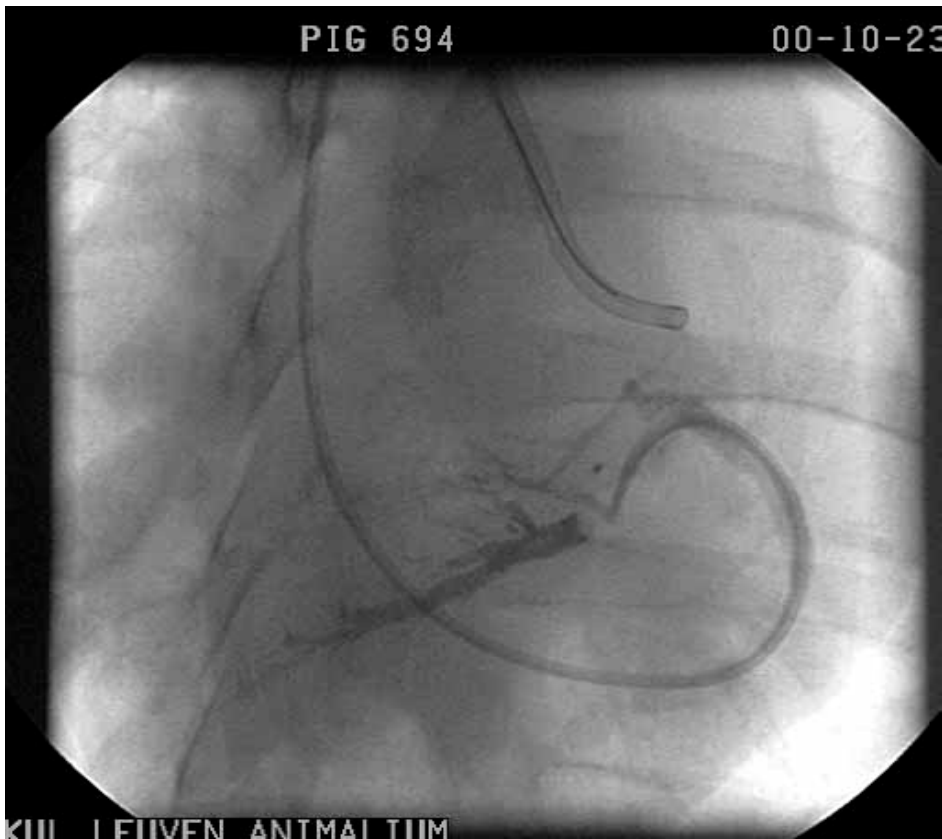
Biológiailag aktív, idegen génszakaszok bejuttatása a cardiovascularis sejtekbe.



Gén alapú CV terápia pillérei



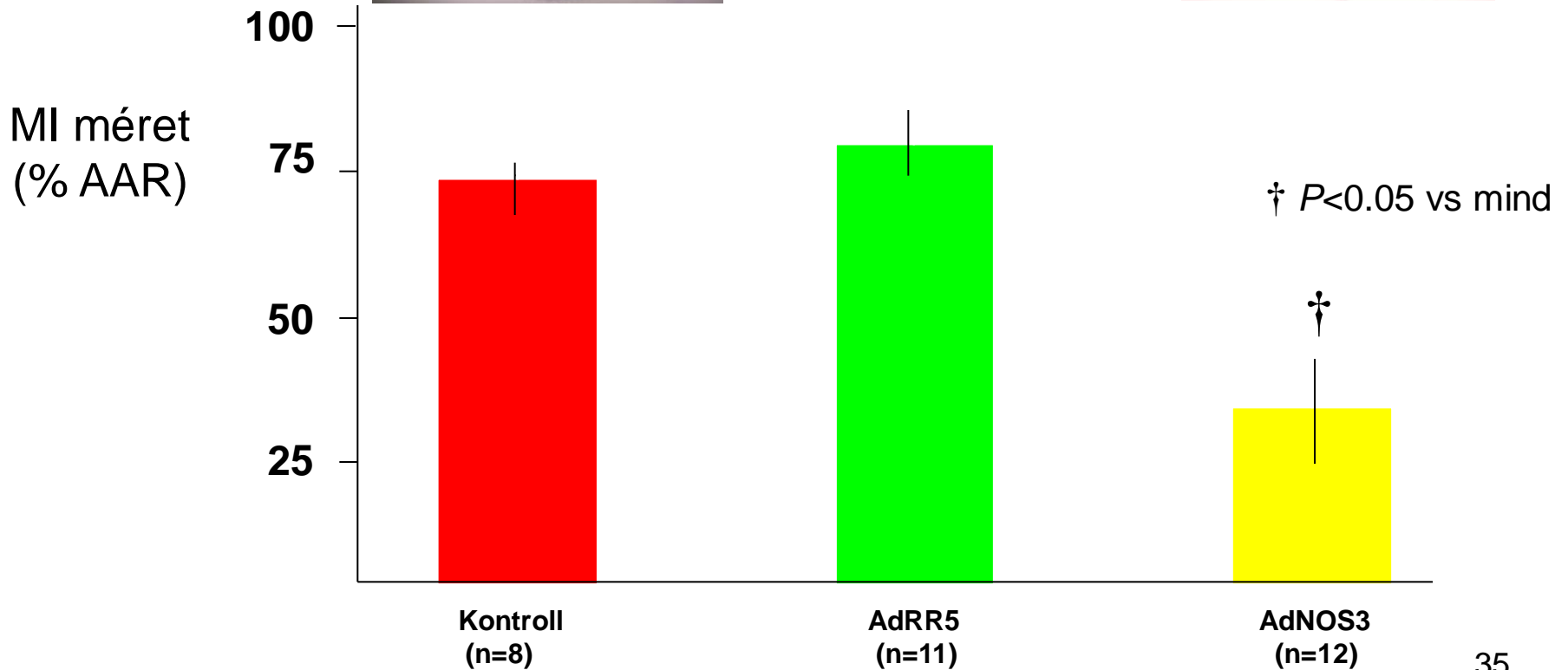
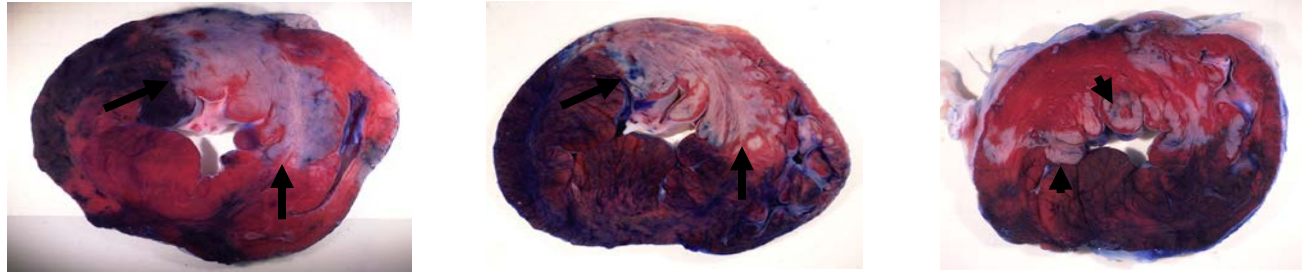
Myocardium géntranszfer sertésben



Szelid et al, Human Gene Therapy, 2002



Myocardium Infarktus mérete I/R-t és NOS3 géntranszfert követően



Gén alapú terápia

Előnyei

- Tartós, hatékony, lokális biológiai hatás
- Szöveti toxicitás hiánya
- Bejuttatandó génszakaszok egyszerű előállíthatósága
- Új szöveti struktúrák létrehozása (pl. angiogenesis)

Hátrányok

- Immunválasz (megfelelő vektorok kifejlesztése)
- Szisztémás hatás (daganat, retinopáthia)
- Genomi integráció esetleges veszélyei
- Replikáció kompetens vírusok kialakulása



Kardiovaszkuláris génterápia eredményei: Ischaemiás szívbetegség

Preklinikai eredmények

- AAV-VEGF iszkémia-reperfúziós sertés modellben javította a myocardium perfúziót és mérsékli a bal kamra szisztolés diszfunkciót
- *(Saeed et al, Radiology, 2007)*

Anti-anginás hatás

- Iszkémiás szívbetegekben (n=19) perkután subendokardiális VEGF (plazmid) injektálás. Placebo kontrollhoz képest 3 hónapos utánkövetésnél az anginak sűrűsége lecsökkent.
- *(Losordo et al, Circulation, 2002)*

Myocardium perfúzió javítása ischaemiában

- Adenovírus-FGF-4 injektálása stabil anginás betegekben (n=52) biztonságos. AdFGF-4 egyszeri injektálása növelte a betegek terhelhetőségét és csökkentette a myocardium ischaemiát (SPECT) (AGENT-2 trial)
- *(Grines et al, J Am Coll Cardiol, 2003)*

Kardiovaszkuláris génterápia perspektívái

A kardiovaszkuláris géntranszfer betegekben biztonságos.

Resztenózisban az eredmények ellenére széleskörű vizsgálatok nem várhatóak, tekintettel az új sztent technológiákra

Iszkémiás szívbetegségben a gén alapú terápia viszont az eddigi, óvatosan biztató eredmények miatt teret nyerhet nagy klinikai vizsgálatokban is, akár összejt terápiával kombinálva

