



IONCSATORNA BETEGSÉGEK HUMÁN GENETIKÁJA

Lidia Hategan, PhD

Szegedi Tudományegyetem
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

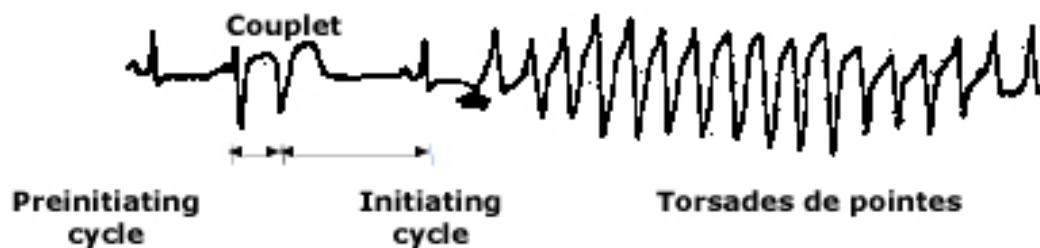
Long QT Szindróma (LQTS)

- a korrigált QT időtartam (QTc) megnyúlása EKG-en (nőknél >460ms, férfiaknál >480ms)

- syncope
- torsade de pointes

polimorf kamrai tachycardia

- fokozott hirtelen szívhalál rizikó



LQTS fenotípusok

Autoszómális domináns és recesszív forma

- Romano-Ward sy: autoszomalis domináns
 - incidencia: 1: 7-10.000
- Jervell-Lange-Nielsensy: autoszomális recesszív
 - LQTS + süketség
 - incidencia: nagyon ritka
- Variábilis expresszió

LQTS – klinikai megjelenés

Tünetmentes (csak hosszú QTc)

Tünetekkel :

- Palpitáció
- Kamrai tachycardia
- Presyncope
- Syncope
- Hirtelen szívhalál

Cardiális események

- LQT1: Terhelés (63%)
- LQT2: Stressz (46%)
- LQT3: Alvás/pihenés (18%)

LQTS: kóroki gének azonosítása

Cell 1995; 80:795-803

A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome

Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT.

Cell 1995; 80:805-811

SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome

Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT.

Nat Genet 1996; 12:17-23

Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias

Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT.

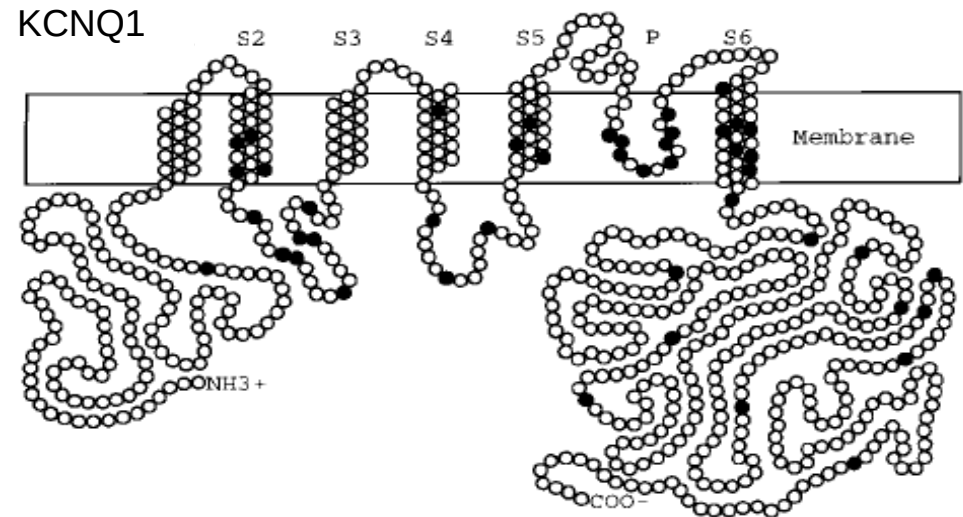
LQTS: kóroki gének

LQTS locus	Lokalizáció	Érintett gén	Érintett ioncsatorna
LQT1	11p15.5	<i>KCNQ1 (KvLQT1)</i>	potassium (IKs)
LQT2	7q35-36	<i>KCNH2 (HERG)</i>	potassium (IKr)
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	sodium (INa)
LQT4	4q25-27	ankyrin B (<i>ANKB</i>)	
LQT5	21q22	<i>KCNE1 (minK)</i>	potassium (IKs)
LQT6	21q22	<i>KCNE2 (MiRP1)</i>	potassium (IKr)
LQT7	13q22	<i>KCNJ2</i>	potassium (Kir2.1)
LQT8	12p13.3	<i>CACNA1C</i>	calcium (ICa)
LQT9	3p25	caveolin-3 (<i>CAV3</i>)	
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	sodium (INa)
LQT11	7q21.2	<i>AKAP9</i>	
LQT12	20q11.21	<i>SNTA1</i>	
LQT13	11q24.3	<i>KCNJ5</i>	potassium (Kir3.4)

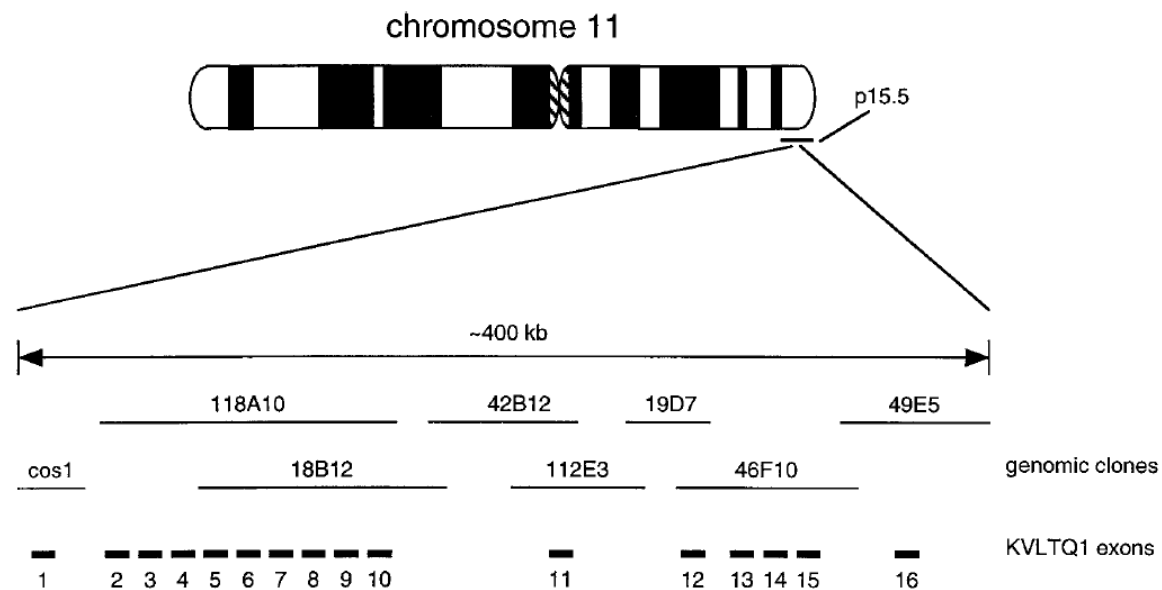
LQT1

- *KCNQ1* gén
- Feszültségfüggő K^+ ioncsatorna
- slowly activating delayed rectifier
 - epinephrine infúzióval történő provokatív teszt: QT megnyúlás (felfedi a szindrómát)
 - Mutációk a transzmembrán régióban:

Sokkal gyakoribb cardiális
események, mint a
C-terminális esetén



A legfőbb LQTS gén szerkezete: *KCNQ1*



- Localizáció: 11p15.5
- 16 exonok
- CDS: 2031 bp, 677 amino acids

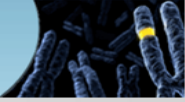
LQTS: *KCNQ1* mutációk



The Human Gene Mutation Database
at the Institute of Medical Genetics in Cardiff
[Copyright © Cardiff University 2011. All rights reserved](#)

HGMD® Professional
Access the most up-to-date mutation data

HGMD® Professional contains over 120,000 inherited disease-relevant mutations



BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

Search help Statistics New genes What's new Background Publications Contact us Register Log in

Gene symbol Edit details Log out

Symbol: Missense/nonsense

HGMD Professional includes 1. Up-to-date mutation data; 2. Fulltext indexing; 3. Advanced search features

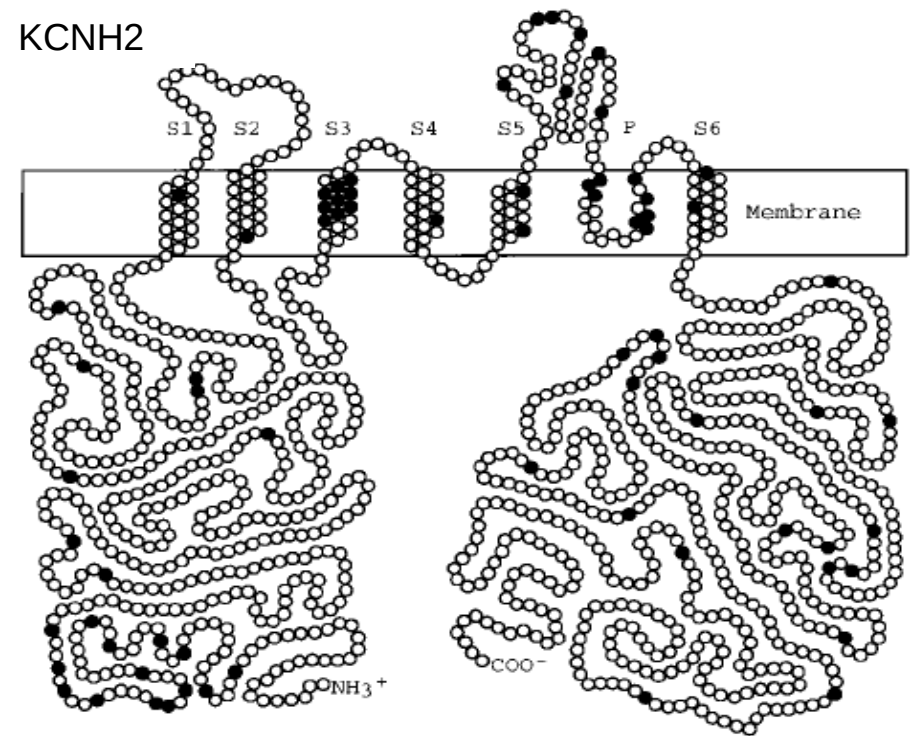
Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
KCNQ1 (Aliases: available to subscribers)	11p15.5	Potassium voltage gated channel, KQT-like subfamily, member 1 (KVLQT1) (Aliases: available to subscribers)	NM_000218.2	Not available	 Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	219	Get mutations
Splicing	17	Get mutations
Regulatory	0	No mutations
Small deletions	35	Get mutations
Small insertions	15	Get mutations
Small indels	4	Get mutations
Gross deletions	1	Get mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	0	No mutations
Repeat variations	0	No mutations
Get all mutations by type	 Feature available to subscribers	
Public total (HGMD Professional 2012.1 total)	291 (425)	

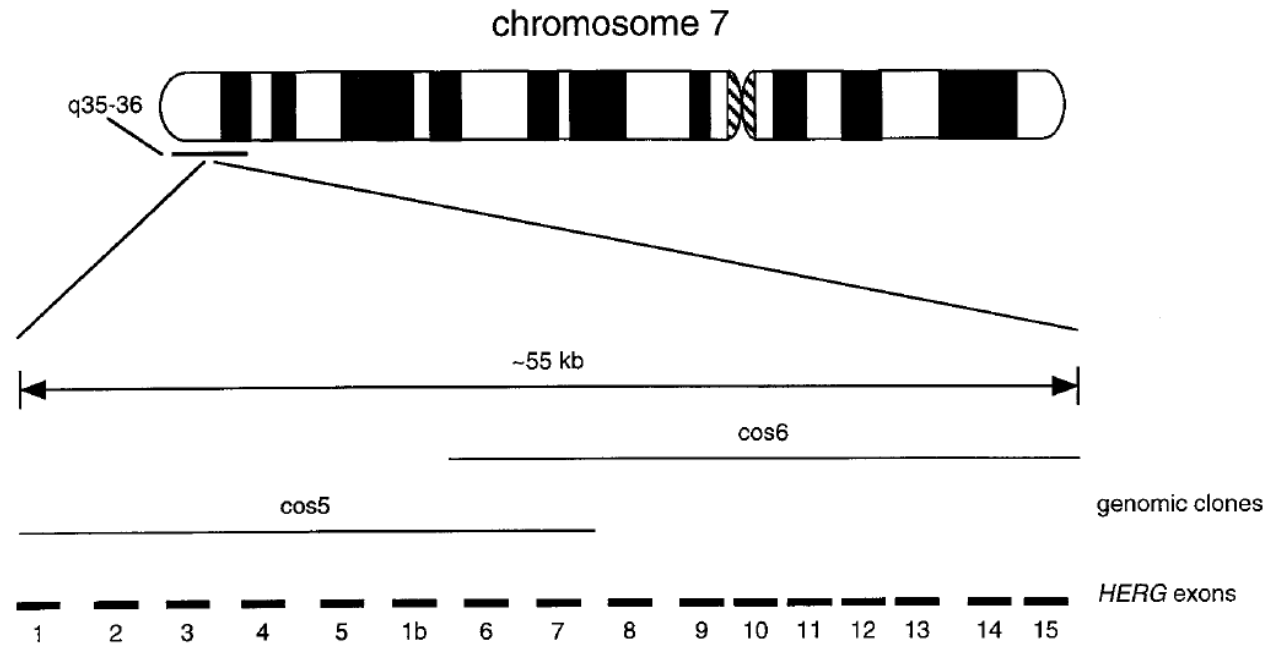
Disease/phenotype	Number of mutations	Mutation data by disease/phenotype
Long QT syndrome	252	 Feature available to subscribers

LQT2

- *KCNH2* gén
- Kv11.1 K⁺ ioncsatorna
- rapidly activating delayed rectifier
- Mutációk a pórus régiókban:
Nagyobb rizikójú cardiális hatás, korábbi megjelenés



A legfőbb LQTS gén szerkezete: *KCNH2*



- Localisation: 7q35–q36
- 15 exons
- CDS: 3480 bp, 1160 amino acids

LQTS: *KCNH2* mutations

user: sepp@m2nd.szote.u-szeged.hu



Search help

Statistics

New genes

What's new

Background

Publications

Contact us

Register

Log in

Locus-specific databases

Other useful links

The Human Gene Mutation Database

at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

Copyright © Cardiff University 2011. All rights reserved

HGMD® Professional
Access the most up-to-date mutation data

HGMD® Professional lets you download your search results as a text file or genome browser tracks



BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

Gene symbol

Edit details

Log out

Symbol: Missense/nonsense

HGMD Professional includes 1. Up-to-date mutation data; 2. Fulltext indexing; 3. Advanced search facility; 4. Downloadable results; 5. An

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
KCNH2 (Aliases: available to subscribers)	7q35-q36	Potassium voltage-gated channel, subfamily H, member 2 (HERG) (Aliases: available to subscribers)	NM_000238.3	Not available	BIOBASE Feature available to subscribers

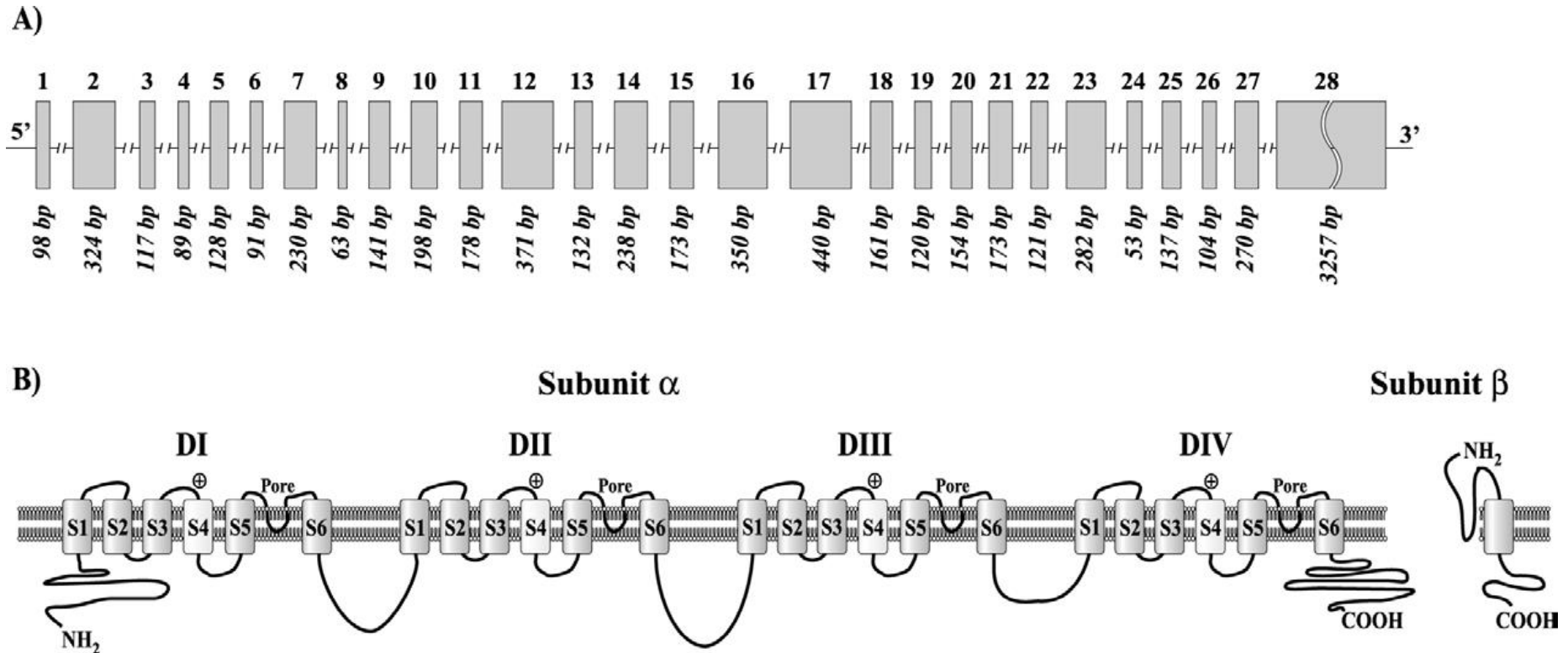
Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	260	Get mutations
Splicing	12	Get mutations
Regulatory	0	No mutations
Small deletions	52	Get mutations
Small insertions	34	Get mutations
Small indels	5	Get mutations
Gross deletions	7	Get mutations
Gross insertions/duplications	4	Get mutations
Complex rearrangements	1	Get mutations
Repeat variations	0	No mutations
Get all mutations by type	BIOBASE Feature available to subscribers	
Public total (HGMD Professional 2012.1 total)	375 (642)	

Disease/phenotype	Number of mutations	Mutation data by disease/phenotype
Long QT syndrome	333	BIOBASE Feature available to subscribers
Long QT syndrome 2	22	BIOBASE Feature available to subscribers

LQT3

- *SCN5A* gén, 3p22.2
- Feszültségfüggő Na^+ ioncsatorna (Nav1.5)
 - gyakran sporadikus (de novo) mutációk
 - Sudden infant death szindrómát okozhat

A legfőbb LQTS gén szerkezete: *SCN5A*



- Localisation: 3p21–p24
- 28 exons
- CDS: 6051 bp, 2017 amino acids

LQTS: SCN5A mutációk

user: sepp@mznd.szote.u-szeged.hu



Search help

Statistics

New genes

What's new

Background

Edit details

HGMD® Professional
Access the most up-to-date mutation data

Publications

Log out

HGMD® Professional contains over 120,000 inherited disease-relevant mutations

Contact us

Register



Log in

Locus-specific databases

Other useful links

BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

Symbol: Missense/nonsense

of HGMD Professional, take the [tour](#) (YouTube) and subscribe today.

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
SCN5A (Aliases: available to subscribers)	3p21	Sodium channel, voltage gated, type V, alpha polypeptide (Aliases: available to subscribers)	NM_198056.2	Not available	BIOBASE Feature available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	207	Get mutations
Splicing	7	Get mutations
Regulatory	0	No mutations
Small deletions	19	Get mutations
Small insertions	8	Get mutations
Small indels	3	Get mutations
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	1	Get mutations
Repeat variations	0	No mutations
Get all mutations by type	BIOBASE Feature available to subscribers	
Public total (HGMD Professional 2012.1 total)	245 (607)	

Disease/phenotype	Number of mutations	Mutation data by disease/phenotype
Brugada syndrome	107	BIOBASE Feature available to subscribers
Long QT syndrome	75	BIOBASE Feature available to subscribers

LQT4

- *ANK2* gén, 4q25-q27A
- Ankyrin-B - cardiac specific
 - Spectrin binding domain
 - Death domain
 - C-terminus
- Na⁺/Ca²⁺ exchanger
 - Damage of the transportation to the membrane
 - Damage of the membrane-cytoskeleton connection

Loss of function mutációk:

- Bradycardia
- Sinus arrhythmia
- Idiopathic ventricular fibrillation
- CPVT

LQT5

- *KCNE1*, 21q22.11-q22.12
- „minimal” K⁺-channel (minK)
 - Co-assembles with the subunit encoded by *KCNQ1* gene

LQT6

- *KCNE2*, 22q21.2 (same as *KCNE1*)
 - Kv11.1 channel subunit
- I_{kr} current

Mutations:

- reduction of the potassium flux

LQT7 – Andersen-Tawil sy.

- *KCNJ2* gén, 17q23.1-24.2
- Kir2.1 ion csatorna
 - Structure:
 - N and C-terminus
 - 4 transmembrane domain + 1 sliding α -helix
 - I_{K1} current
 - Mutations
 - PIP2

LQT8 - Timothy sy.

- *CACNA1C* gén, 12p13.33
- Cav1.2 ion csatorna
 - Structure:
 - 4 domain (6 transmembrane segment)
 - Ca²⁺ influx
 - Plateau phase
 - EC-coupling
 - Mutations
 - Even total inactivity of channel

LQT9

- CAV3 gén, 3p25.3
- Caveolin
 - Structure
 - C-terminus és N-terminus
 - SD = Scaffolding domain (depol. making Na⁺ current)
 - Hydrofobe domain
 - Mutations
 - muscular dystrophy

LQT10

- *SCN4B* gén, 11q23.3
- Voltage-dependent Na⁺ channel
 - Structure:
 - N-terminus, Transmembrane, C-terminus
 - Na⁺ influx
 - Mutations:
 - Na⁺ current slight inhibition

LQT11

- *AKAP9* gén, 7q21.2
- Protein kinase A
 - PKA pathway
- Yotiao protein
 - I_{Ks} current regulation
- Mutations:
 - Damage of cAMP stimulation (p.S1570L)

LQT12

- *SNT1* gén, 20q11.21
- Alfa1-syntrophin
 - nNOS, PMCA and Nav1.5
 - Late depol. making Na⁺ current

Genetikai szűrés ioncsatornabetegségeekben: Expert Consensus Recommendations

HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)

Genetikai szűrés ioncsatornabetegségeiben: hosszú QT szindróma (LQTS)

Class I ajánlás („is recommended”)

1. Teljes vagy célzott LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, és *SCN5A*) LQTS genetikai szűrés javasolt **bármely betegben, kiben az LQTS klinikai diagnózisának erős gyanúja merül fel**, a beteg kórtörténete, családi anamnézis, és EKG (nyugalmi 12 elvezetéses EKG és/vagy terheléssel/catecholamin próbával végzett provokációs tesztek) alapján.
2. Teljes vagy célzott LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, és *SCN5A*) LQTS genetikai szűrés javasolt **bármely QT megnyúlást mutató tünetmentes betegben**, egyéb QT megnyúláshoz vezető okok kizárása után (elektrolitzavar, hypertrophia, szárblokk, stb. azaz idiopathiás) többszöri 12-elvezetéses EKG-n észlelt QT megnyúlás esetén, ahol **QTc >480 ms (prepubertás) vagy >500 ms (felnőtt)**.
3. Mutáció-specifikus genetikai szűrés javasolt **családtagokban vagy rokonokban**, az index betegben igazolt kóroki LQTS mutáció azonosítását követően.

Class IIb ajánlás („may be considered”)

1. Teljes vagy célzott LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, és *SCN5A*) LQTS genetikai szűrés javasolt bármely tünetmentes betegben, többszöri 12-elvezetéses EKG-n észlelt, egyéb okkal nem magyarázott QT megnyúlás esetén, ahol **QTc >460 ms (prepubertás) vagy >480 ms (felnőtt)**.

Célzott genetikai szűrés

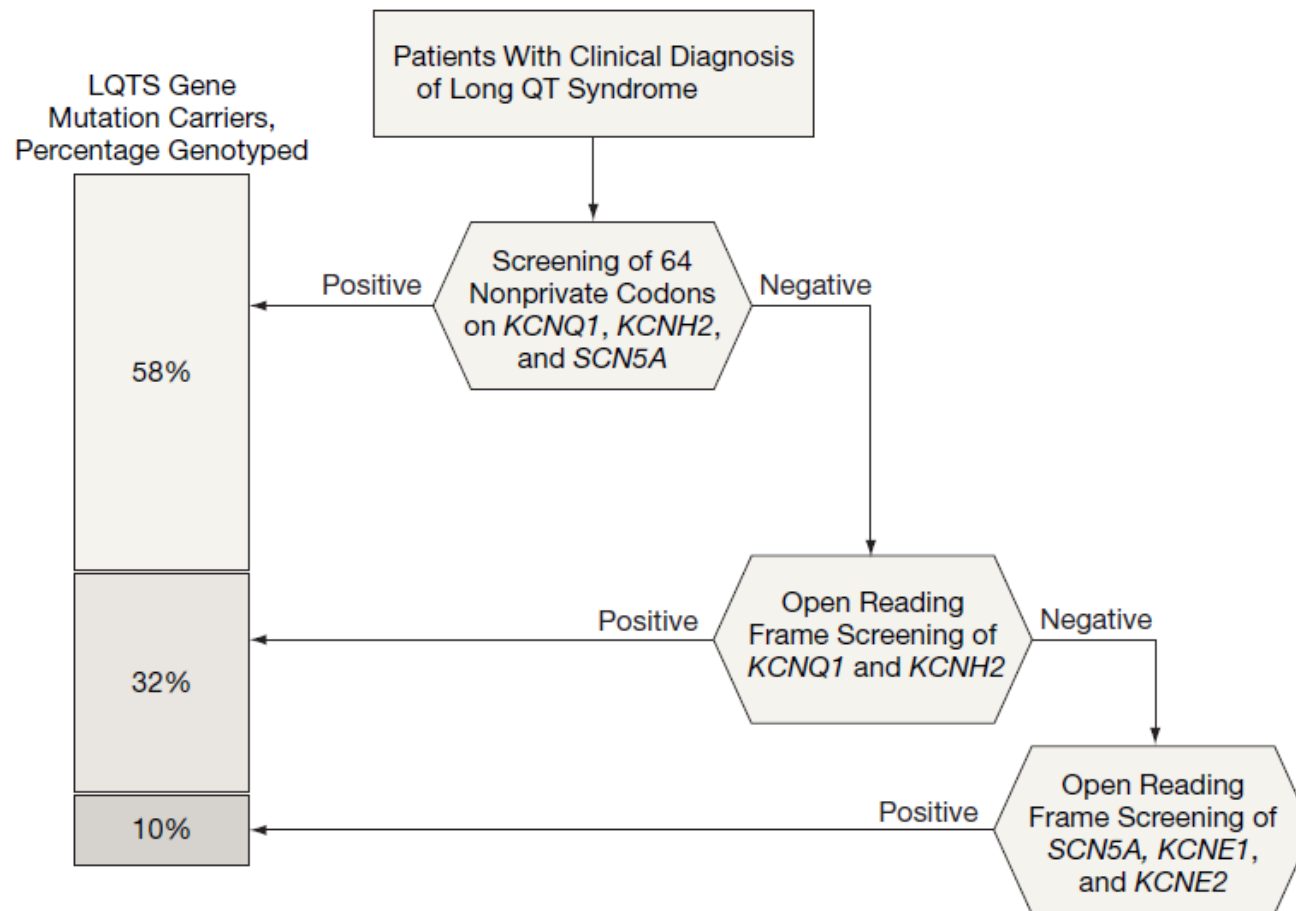
KCNQ1, KCNH2, és SCN5A gének

Table 2. Nonprivate Codons in Long QT Syndrome*

<i>KCNQ1</i> Exon										
3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15
R174	I204	R231	L262	G314	R360	S504	R518	R539	I567	R591
G179		D242	G269	Y315						R594
R190		V254	S277	T322						
		H258	V280	G325						
		R259	A300	A341						
			W305	P343						
			V307	A344						
<i>KCNH2</i> Exon										
2	3	4	6	7	8	9	10	13	14	
Y43	P151	G192	W412	R534	S660	R752	S818	G1031	P1034	
E58			S428	L552		L799	R823			
82-84IAQ				A561						
				G572						
				R582						
				G604						
				D609						
				T613						
				A614						
				T623						
				G628						
<i>SCN5A</i> Exon										
10	21	26	27	28						
A413	T1304	KPQ1505-1507	R1623	R1644						
	P1332			Y1767						
				E1784						

Targeted screening of the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes

Figure 2. Three-Tier Strategy for Genetic Analysis in Romano-Ward Long QT Syndrome



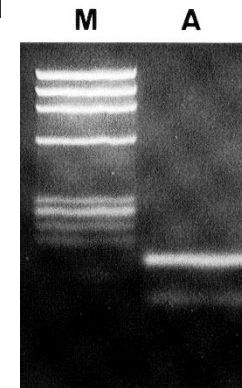
- perifériás vérminta



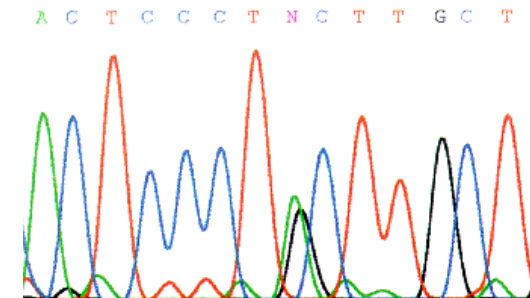
- DNS extrahálás



PCR amplifikáció



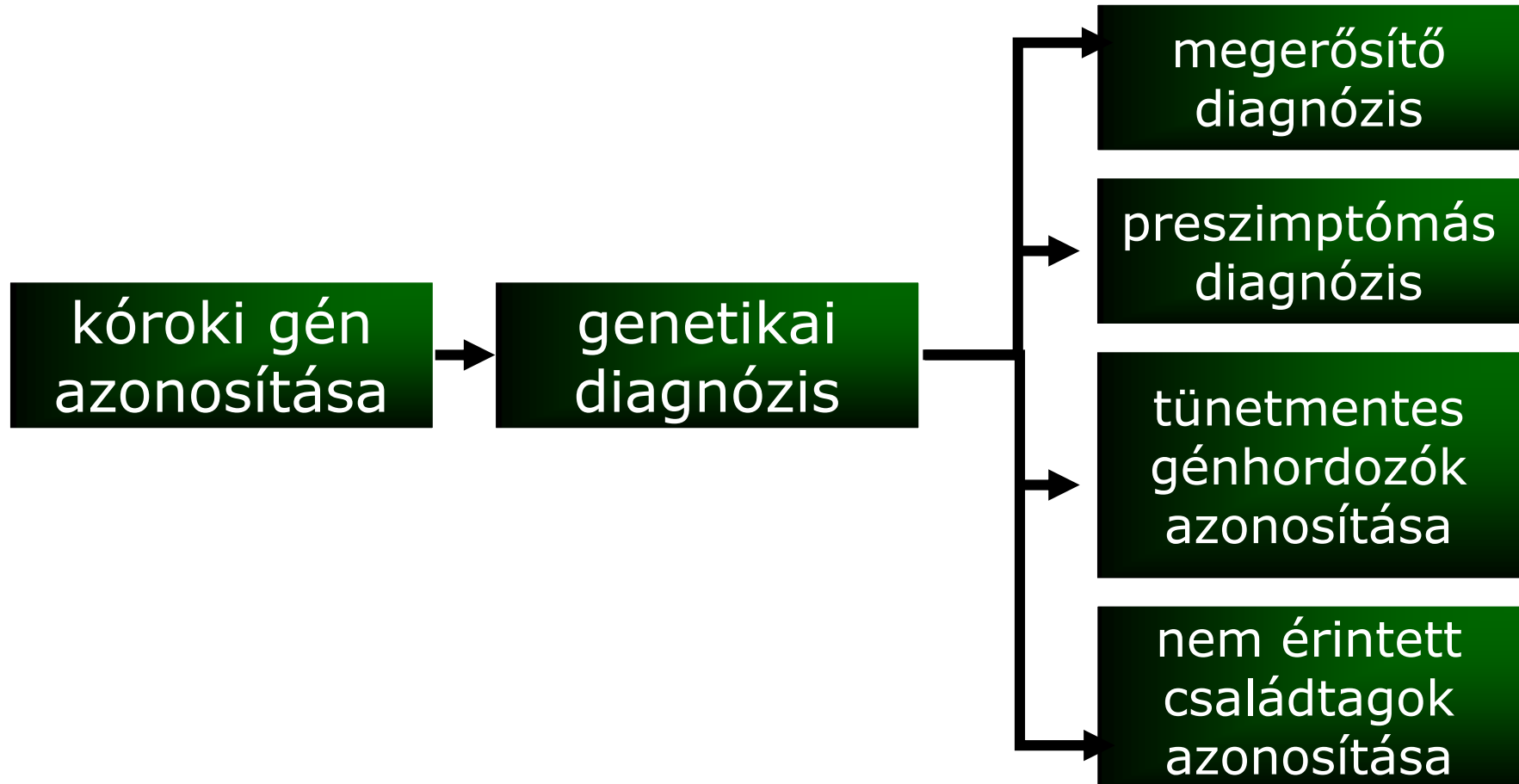
Direkt szekvenálás (ABI 310 Genetic Analyzer)



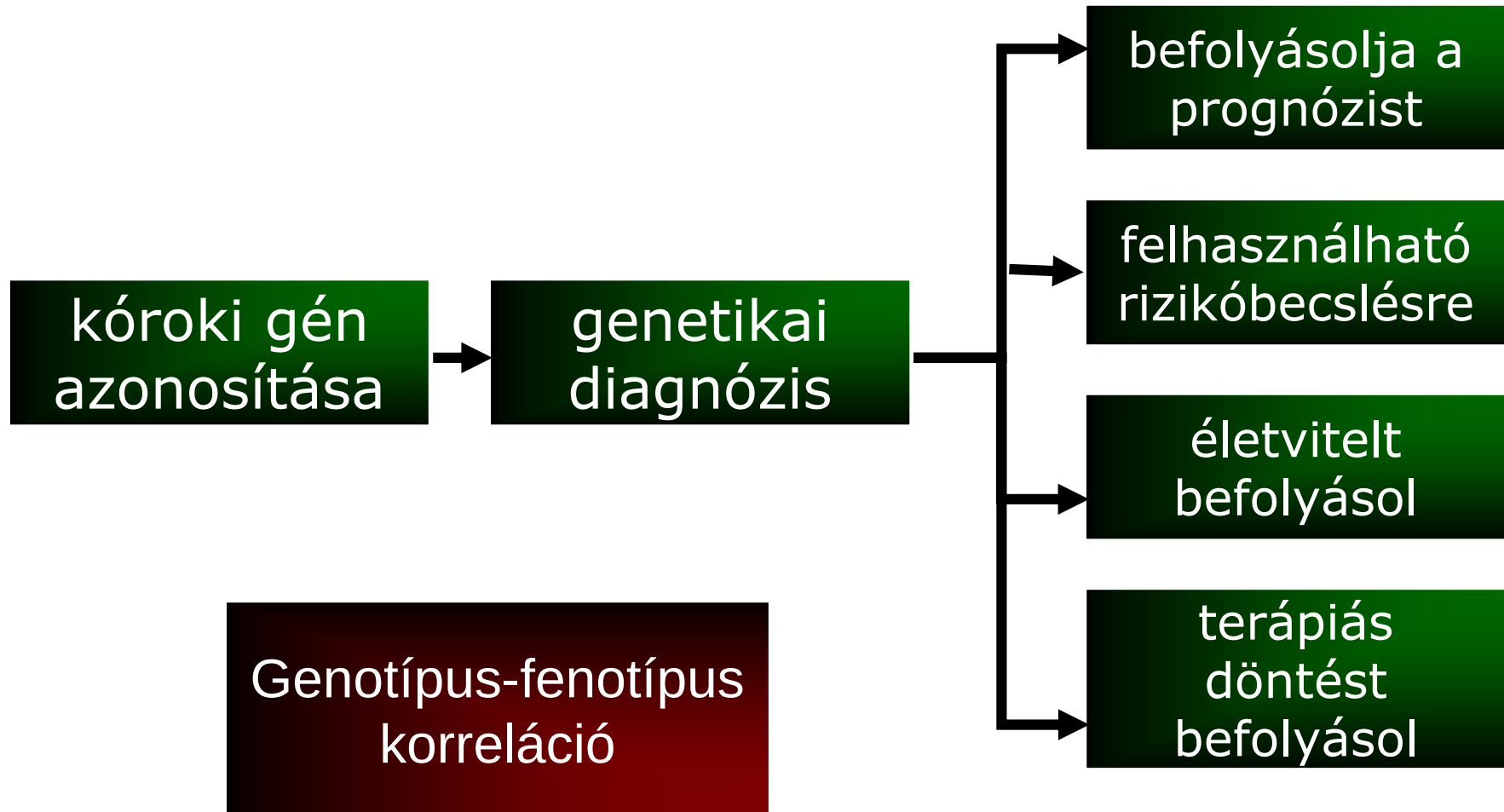
LQTS mutációk Magyarországon

Proband	Causative gene	Mutation	Localisation	LQTS subtype
L 1.0	<i>KCNQ1</i>	Tyr315His	pore	LQT1
L 2.5	<i>KCNQ1</i>	Arg259Cys	S4/S5	LQT1
L 18.0	<i>KCNE1</i>	Val109Ile	C-terminal	LQT5
L 20.0	<i>KCNH2</i>	Thr162+6X	N-terminal	LQT2
D 190.0	<i>KCNH2</i>	Trp568Cys	S5	LQT2
L 64.0	<i>SCN5A</i>	Glu1784Lys	C-terminal	LQT3
2039	<i>KCNJ2</i>	del1288-1290TGG	C-terminal	LQT7 (Andersen sy)

Genetikai diagnosztika



Jó-e ha tudjuk a genotípust?



Amikor a genotípus befolyásolja a prognózist: LQTS

Risk Stratification in the Long-QT Syndrome

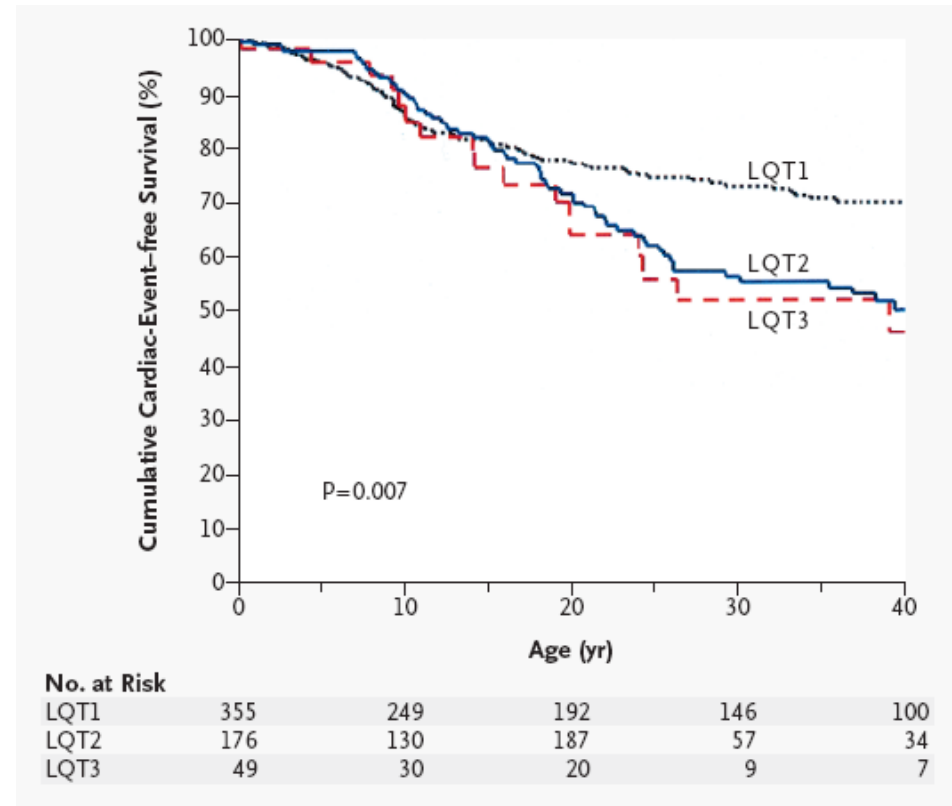
Silvia G. Priori, M.D., Ph.D., Peter J. Schwartz, M.D.,
Carlo Napolitano, M.D., Ph.D., Raffaella Bloise, M.D., Elena Ronchetti, Ph.D.,
Massimiliano Grillo, M.D., Alessandro Vicentini, M.D., Carla Spazzolini, M.V.,
Janni Nastoli, B.S., Georgia Bottelli, B.S., Roberta Folli, B.S.,
and Donata Cappelletti, B.S.

N ENGL J MED 348;19 WWW.NEJM.ORG MAY 8, 2003

- 647 genotipizált LQTS beteg
- első kardiális esemény (syncope, cardiac arrest, SCD)
- 40 éves kor előtt, terápia nélkül

Amikor a genotípus befolyásolja a prognózist: LQTS

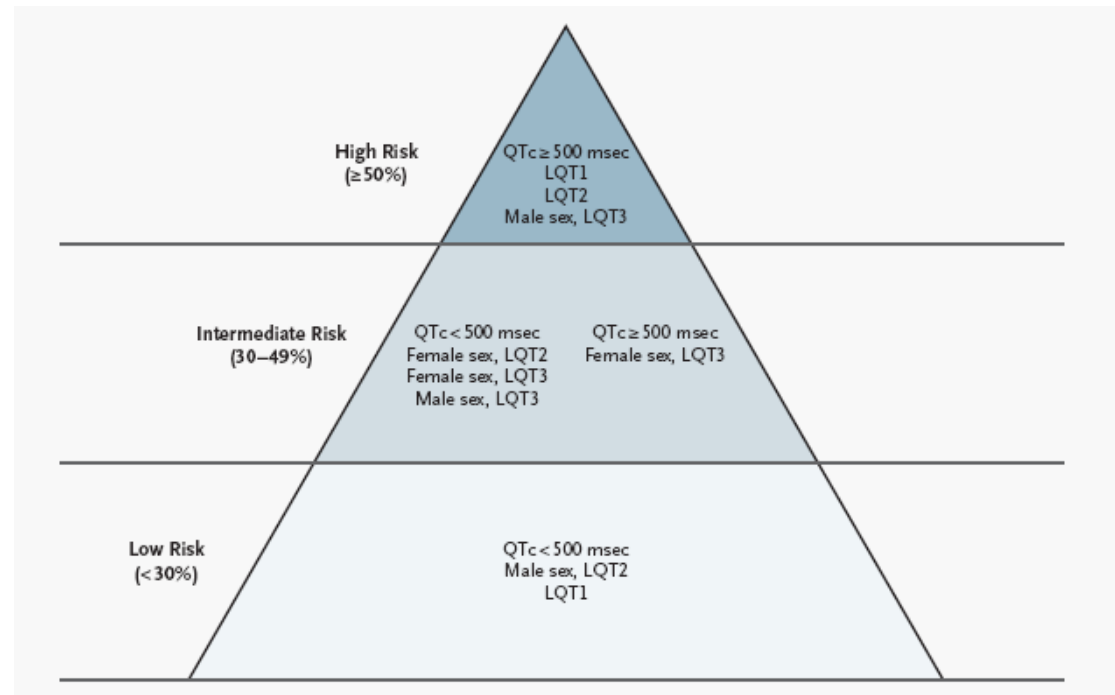
- 647 genotipizált LQTS beteg
- első kardiális esemény (syncope, cardiac arrest, SCD)
- 40 éves kor előtt, terápia nélkül



Priori S et al. N Engl J Med 2003; 348: 1866-74.

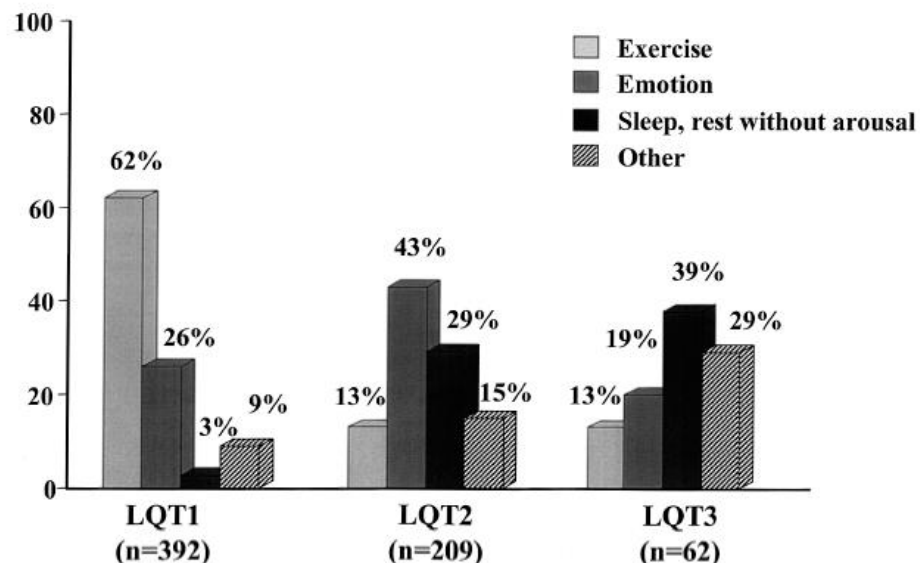
Amikor a genotípus felhasználható rizikóbecslésre: LQTS

- 647 genotipizált LQTS beteg
- első kardiális esemény
syncope, cardiac arrest,
SCD)
- 40 éves kor előtt, terápia nélkül

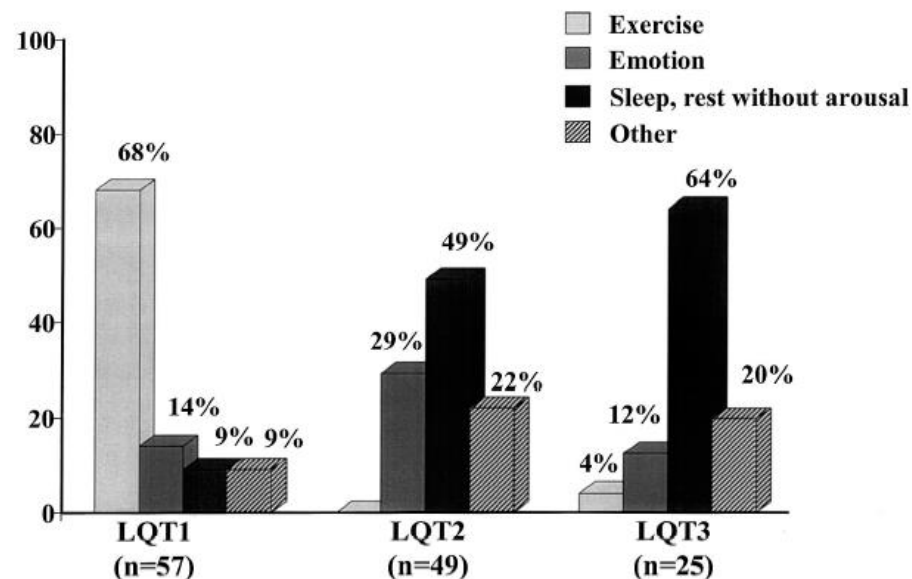


Amikor a genotípus befolyásolja a életvitelt: LQTS

Kardiális események (syncope, cardiac arrest, SCD) triggerai LQTS-ben

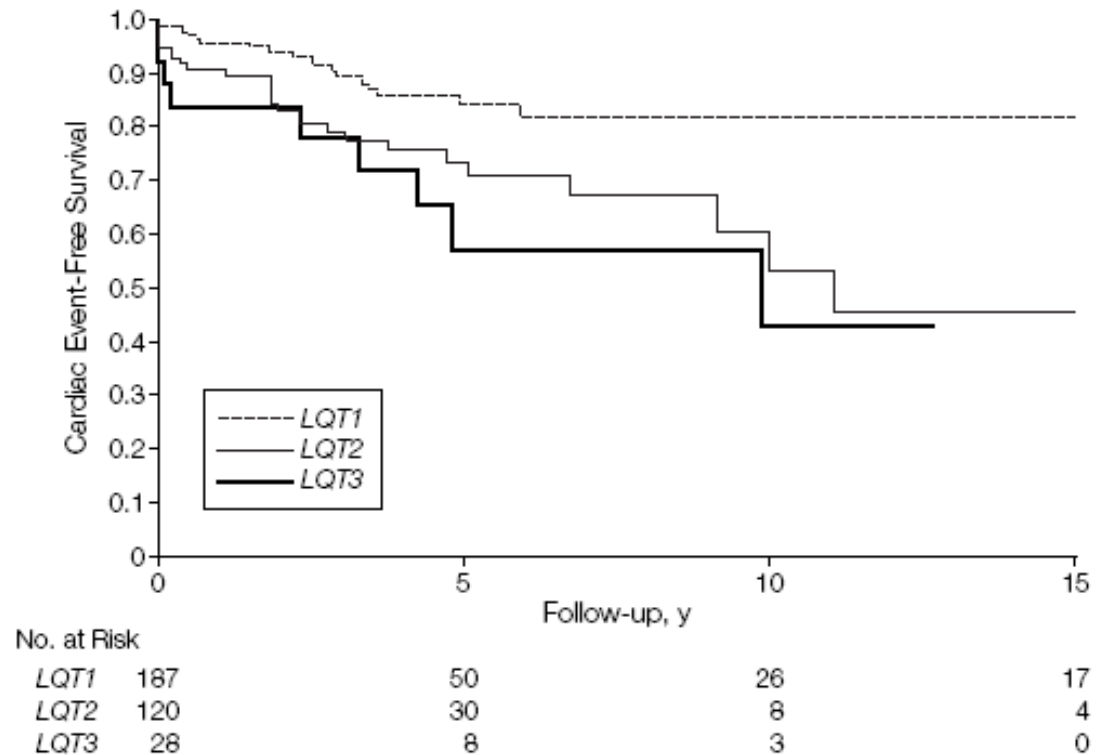


Halálos kardiális események (syncope, cardiac arrest, SCD) triggerai LQTS-ben



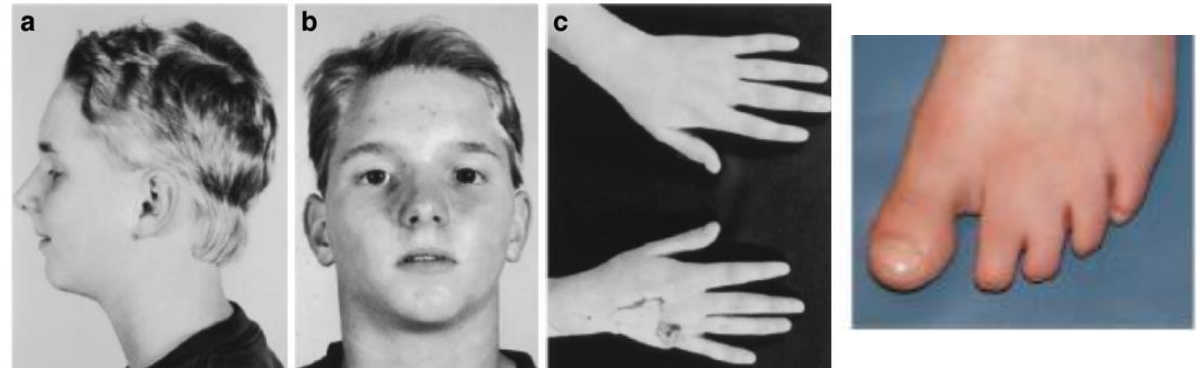
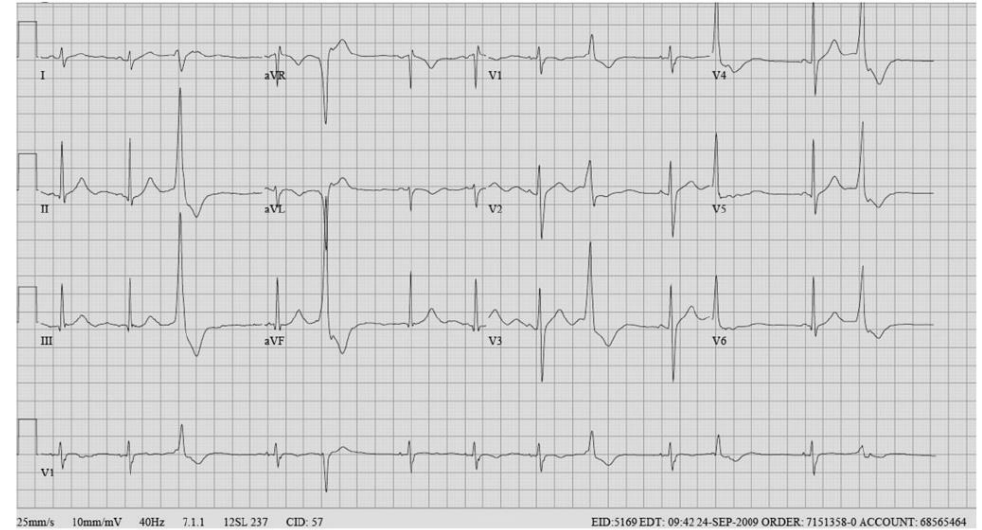
Amikor a genotípus terápiás döntést befolyásol: LQTS

- 335 genotipizált LQTS beteg
- béta-blokkoló teápián (5 év)
- kardiális esemény (syncope, VT/TdP, cardiac arrest, SCD)

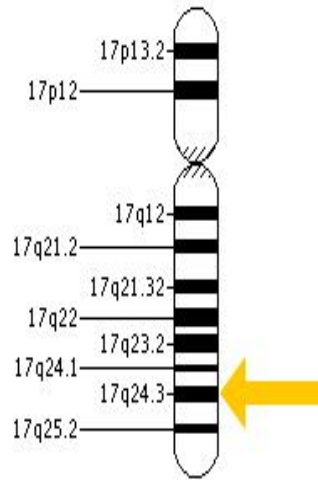


Andersen-Tawil Syndróna (LQT7)

- a hosszú QT szindróma altípusa
- periodikus paralízis
- kamrai arrythmiák
- dysmorf jellegek
- különbözik a „hagyományos” LQTS-től:
- extracardialis jellegek
- a QT megnyúlás enyhe
- jellegzetes bidirectionális VT

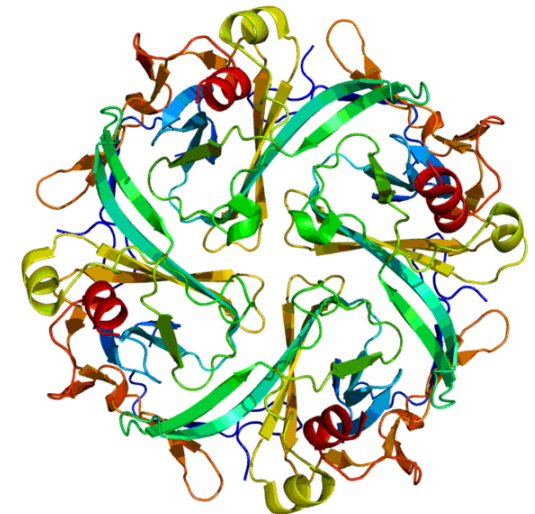
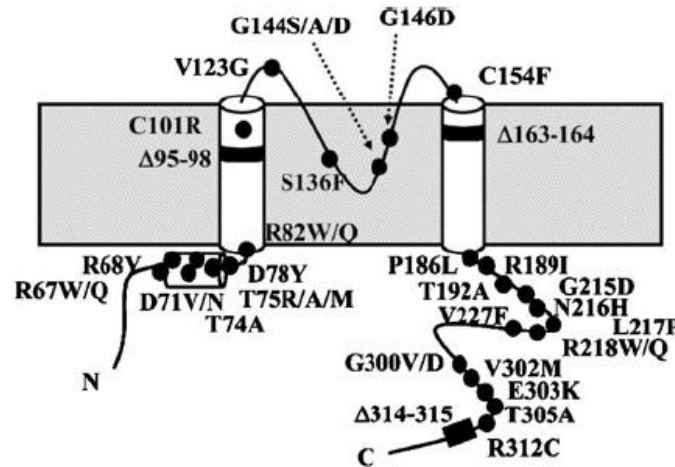


Andersen-Tawil szindróma: genetika és molekuláris biológia



- autoszómális domináns öröklődés
- KCNJ2 gén → Kir2.1 inward rectifier K⁺ csatorna fehérje
- IK1 – a repolarizáció terminális fázisa

- Locus: 17q24.3
- 2 exon
- transcriptum hossz: 1685 bp,
- transzláció hossz: 427 aa



KCNJ2 mutációk

Missense/nonsense	Splicing	Regulatory	Small deletions	Small insertions	Small indels	Gross deletions	Gross insertions	Complex	Repeats
51 mutations available in HGMD® professional 2012.1	No mutations	No mutations	3 mutations available in HGMD® professional 2012.1	No mutations	No mutations	No mutations	No mutations	No mutations	No mutations
BIOBASE Feature available to subscribers									

Accession Number	Deletion (^codon number)	Genomic coordinates & HGVS nomenclature	Phenotype	Reference	Comments
CD013476	TTTCGTC ⁹⁴ CTGtcatggctgttTTTGGCTGTG	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	DM (2001) Cell 105, 511	
CD042869	ATGGTG ¹⁶² GTGTtccagtCAATCGTGGG	BIOBASE Feature available to subscribers	Long QT syndrome	DM (2004) J Mol Cell Cardiol 37, 593	
CD013477	GTGCCGT ³¹³ AGCtcttatCTAGCAAATG	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	DM (2001) Cell 105, 511	

					Additional phenotype report available to subscribers	
CM066889	tGTT-TTT	Val-Phe	227	BIOBASE Feature available to subscribers	Ventricular tachycardia	Tester (2006) Heart Rhythm 3, 800 Functional characterisation report available to subscribers
CM035535	GGC-GAC	Gly-Asp	300	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Donaldson (2003) Neurology 60, 1811
CM013396	GGC-GTC	Gly-Val	300	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Plaster (2001) Cell 105, 511
CM021623	gGTG-ATG	Val-Met	302	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Tristani-Firouzi (2002) J Clin Invest 110, 381
CM013397	gGAA-AAA	Glu-Lys	303	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Plaster (2001) Cell 105, 511
CM074910	cACT-GCT	Thr-Ala	305	BIOBASE Feature available to subscribers	Arrhythmia	Eckhardt (2007) Heart Rhythm 4, 323
CM071811	ATGa-ATA	Met-Ile	307	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen-Tawil syndrome	Choi (2007) J Hum Genet 52, 280
CM055967	ACA-ATA	Thr-Ile	309	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Bendahhou (2005) J Physiol 565, 731
CM035534	cCGT-TGT	Arg-Cys	312	BIOBASE Feature available to subscribers	Andersen syndrome	Donaldson (2003) Neurology 60, 1811
CM070955	cCCC-TCC	Pro-Ser	351	BIOBASE Feature available to subscribers	Long QT syndrome	Haruna (2007) Hum Mutat 28, 208

Timothy színdóma (LQT8): Meghatározás

- Monogénes, több szervrendszert érintő betegség
- Syndactylia és szívritmuszavarok jellemzik
- Magas mortalitási arány
- Ritka LQTS, annak 8-as altípusa (LQT8)
- A *CACNA1C* gén mutációi okozzák
- 2 típus: TS1 és TS2

Timothy színdóma (LQT8): klinikai genetika

- Autoszomális domináns öröklődés
- *CACNA1C* gén - az egyetlen kóroki gén
- CaV1.2 kalcium ioncsatornát kódolja

Jellemző mutációk:

- p. Gly406Arg a 8A exonban (TS1)
- p. Gly402Ser / Gly406Arg a 8. exonban (TS2)
- Pathomechanismus: Az L-típusú (lassan inaktiválódó) kalcium ioncsatornák a magas feszültség aktivált („high voltage activated”, HVA) ioncsatornák csoportjába tartoznak

Rövid QT szindróma (SQTS)

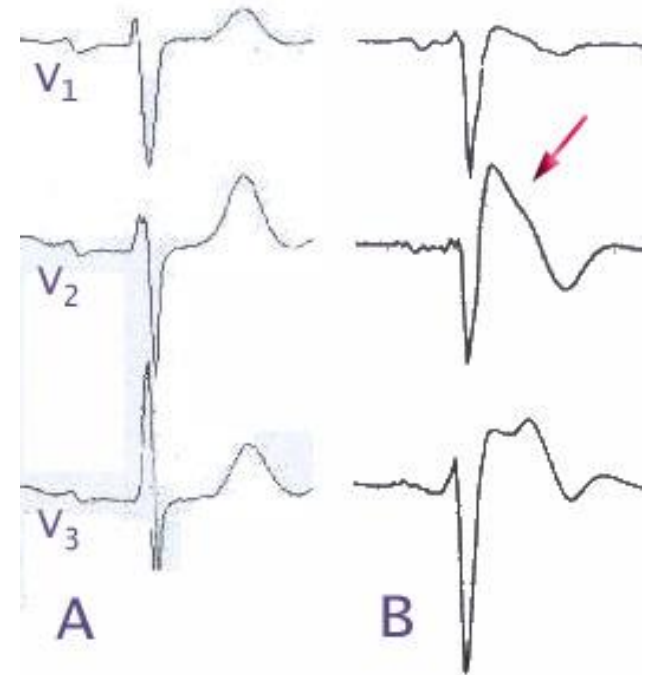
- Szívizomsejtek csökkent repolarizációja
>>> QT-rövidülés
(nőknél <370 ms, férfiaknál <360 ms)
- Klinikai megjelenés: *palpitáció, syncope, hirtelen szívhalál, kamrafibrilláció, torsadede pointes*

SQTS: kóroki gének

LQTS lókuszt	Lokalizáció	Érintett gén	Érintett ioncsatorna	Aránya
SQT1	7q35-36	<i>KCNH2 (HERG)</i>	kálium (IKr)	?
SQT2	11p15.5	<i>KCNQ1 (KvLQT1)</i>	kálium (IKs)	?
SQT3	13q22	<i>KCNJ2</i>	kálium (Kir2.1)	?

Brugada szindróma (BrS)

- ioncsatorna-betegség
- prevalencia 1:2000 –1:100 000
- ST-eleváció
- Kamrai ritmuszavar
- Hirtelen szívhalál
- A szív fő nátrium ioncsatornájának betegsége



BrS - Klinikai jellemzők

- Syncope
- Kamrai aritmiák, kamrafibrilláció
- 30-40 éves korban jelentkezik
- EKG mintázat: részleges vagy teljes jobb Tawara szár blokk (JTSZB) és ST-eleváció
- Rémálmok
- Láz precipitálja

BrS: Klinikai genetika

- Autoszomális domináns öröklődés
- Inkomplett penetrancia
- Változó expresszivitás
- A fenotípus függ a genetikai mutáció
–típusától
–lókusztól
- *SCN5A* gén –mindeddig az egyetlen betegséget kiváltó génként van nyilvántartva
- NaV1.5 nátrium csatornát kódolja

Katecholaminerg Polimorf Kamrai Tachycardia (CPVT)

- Aritmogén rendellenesség
- Fő jellemzője: gyors, bidirekcionális vagy polimorf kamrai tachycardia jelentkezése
- A kamrai tachycardia kamrafibrillációba mehet át, mely következményesen hirtelen szívhalálhoz vezethet
- Korai megjelenés: 7-12 évesen
- Prevalencia Európában: 1/10.000

CPVT - Klinikai jellemzők

- Rekurrens syncope rohamok jellemzik
- Testmozgás, hirtelen érzelmi stressz vagy katekolamin hatására alakul ki
- Strukturális kardiális eltérés általában nem észlelhető
- Diagnózis: terheléses vizsgálat (az aritmiák súlyosbodnak a növekvő terhelés hatására)

CPVT: Klinikai genetika

- Autoszómális recesszív vagy domináns öröklődés
- Autoszómális domináns:
 - pl. ryanodine receptor gén (*RYR2*) mutációi
- Autoszómális recesszív:
 - pl. calsequestrin 2 gén (*CASQ2*) mutációi
- Mindkét gént érintő mutációk diasztolés Ca^{2+} -felszabaduláshoz vezetnek az SR-ből

CPVT: kóroki gének

- Többgénes öröklődés
- 5 kóroki gén, 1 ismeretlen
- CPVT1: *RYR2*
- CPVT2: *CASQ2*
- CPVT3: *ismeretlen*
- CPVT4: *CALM1*
- CPVT5: *TRDN*

CPVT1: *RYR2* gén

- Teljes név: ryanodine receptor, 2-es izoforma
- Lókusz: 1q42.1-q43
- Öröklődés: autoszóm domináns
- Funkció: SR Ca²⁺receptor
- 7 transzkript
- Első transzkript (ENST00000366574):
–105 exons, 16562 bp
- Protein mérete: 4967 as
- Összefüggés 6 klinikai fenotípussal

CPVT2: CASQ2 gén

- Teljes név: calsequestrin 2-es izoforma
- Lókuszt: 1p13.3-p11
- Öröklődés: autoszóm recesszív
- Funkció: calcium-kötő fehérje az SR-ben
- 2 transzkriptuma van
- első transzkript: ENST00000261448
- 11 exons, 2674 bp
- Protein mérete: 399 as

CPVT4: *CALM1* gén

- Lókus: 14q32.11
 - Öröklődés: autoszóm domináns
 - Funkció: phosphorylase kinase
 - 16 transzkriptum
 - Első transzkript: ENST00000356978
- 6 exons, 4242 bp
- Protein mérete: 149 as
 - Kapcsolat 2 fenotípussal:
 - catecholaminerg polymorf kamrai tachycardia 4
 - LQTS 14

CPVT5: *TRDN* gén

- Teljes név: triadin
 - Locus: 6q22.31
 - Öröklődés: autoszómrecesszív
 - 6 transzkript
 - Első transzkript: ENST00000334268
- 41 exon, 4770 bp
- Protein mérete: 729 as
 - Kapcsolat 2 fenotípussal:
 - catecholaminergpolymorphkamrai tachycardia5
 - izomgyengeséggel vagy gyengeség nélkül
 - DCM

Genotípus-fenotípus korreláció

- 30 proband 47%-ban észleltek RYR2 mutációt
- Férfiakban magasabb prevalencia
- A leggyakrabban előforduló aritmiák:
 - polymorph VT,
 - bidirekcionális VT
 - catecholaminerg idiopátiás kamrafi brilláció
- CASQ2 –major calcium rezervoár
- •A génben lévő mutációk befolyásolják a calcium release folyamatát
- •A CPVT autoszóm recesszív fajtáját alakítja ki, melyet 7 beduin családban azonosítottak
- •Több betegben bradycardiát és polimorf VT-t észleltek

nanoschematic