

**ÖRÖKLETES
IONCSATORNA
RENDELLENESSÉGEK**

Curriculum vitae – Ördög Balázs



1997 – 2002: Szent István Egyetem M.Sc.,
agrármérnök (biotechnológia)



2002 – 2007:
SZTE, ÁOK
Orvosi Biológiai
Intézet, Ph.D.



2007 – 2012:
Montreal Heart Institute,
postdoc



2012 - : SZTE, ÁOK
Farmakológiai és Farmekoterápiai Intézet
ordog.balazs@med.u-szeged.hu

Fenotípus variancia eredete

- Genetikai tényezők
- Környezeti faktorok

A betegség genetikai meghatározottságának jelei

- Családi halmozódás
- A beteg szokatlanul fiatal

Miért fontos számunkra a genetika?

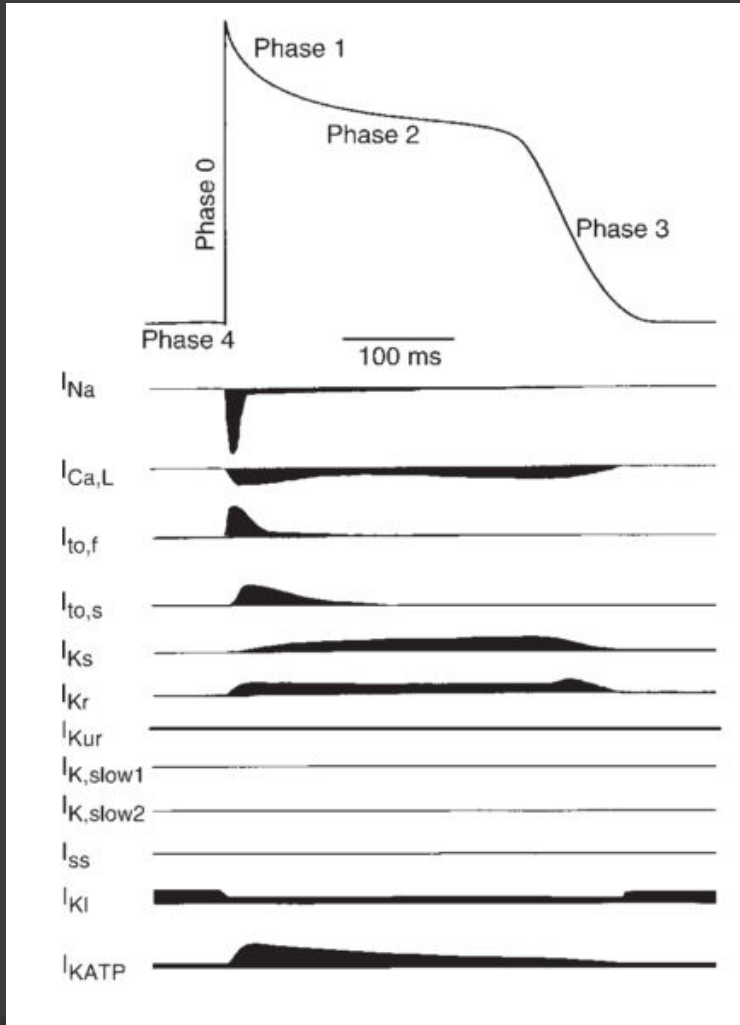
- Ki ne akarná ismerni a jövőt?
(prognózis, rizikóbecslés)
- Személyre szabott gyógyászat
- Az emberi betegségek legjobb modellje az ember

Funkcionális diverzitás

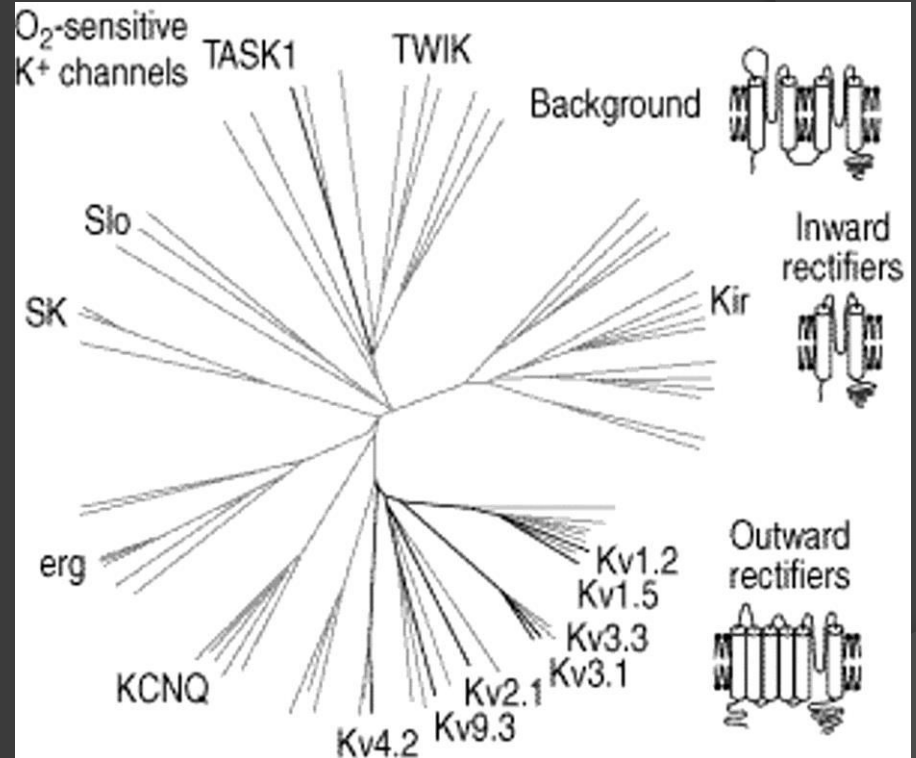
<<

Molekuláris diverzitás

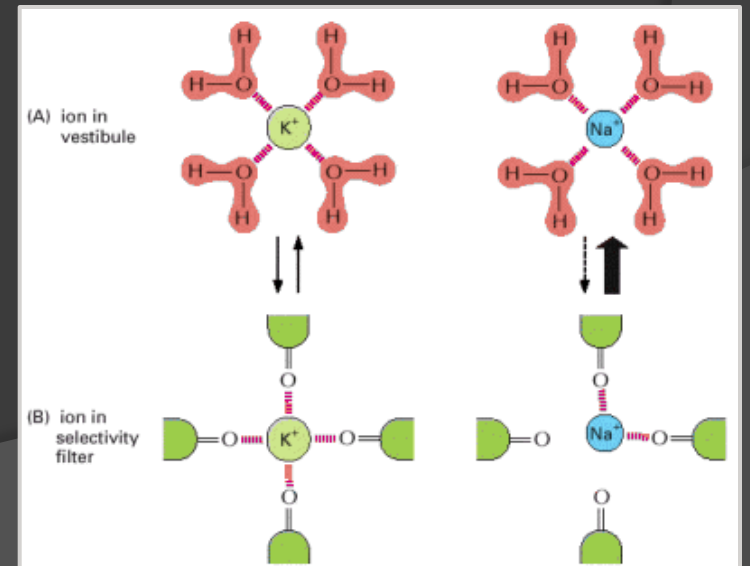
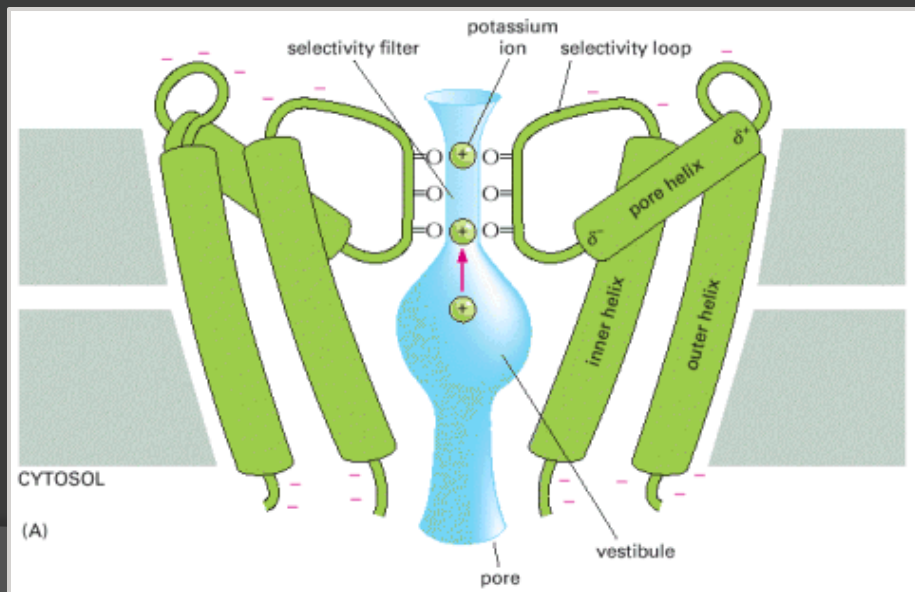
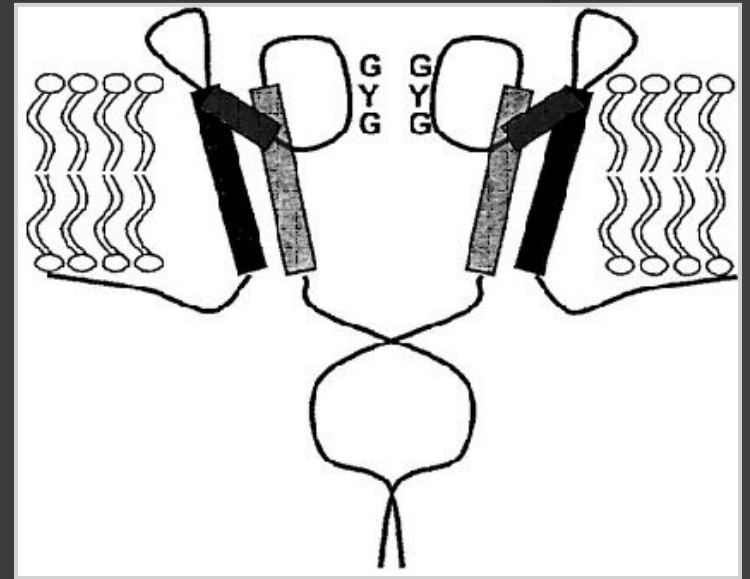
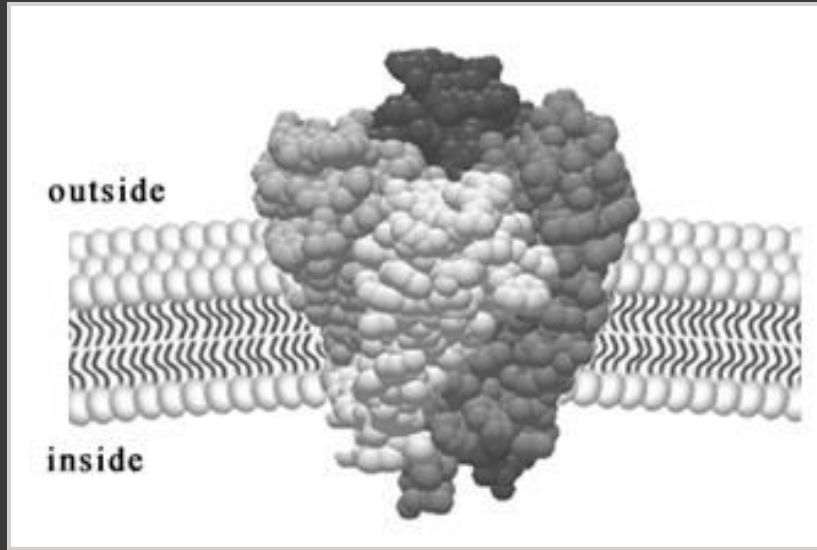
Kamrai akciós potenciál és ionáramok



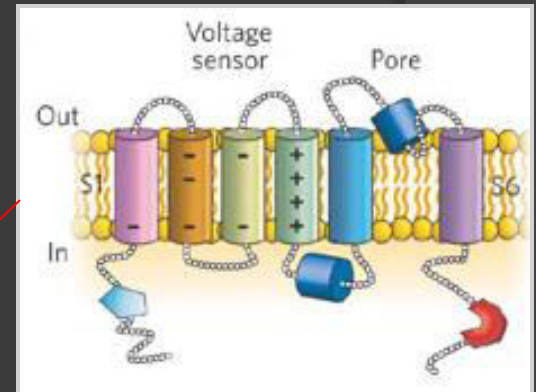
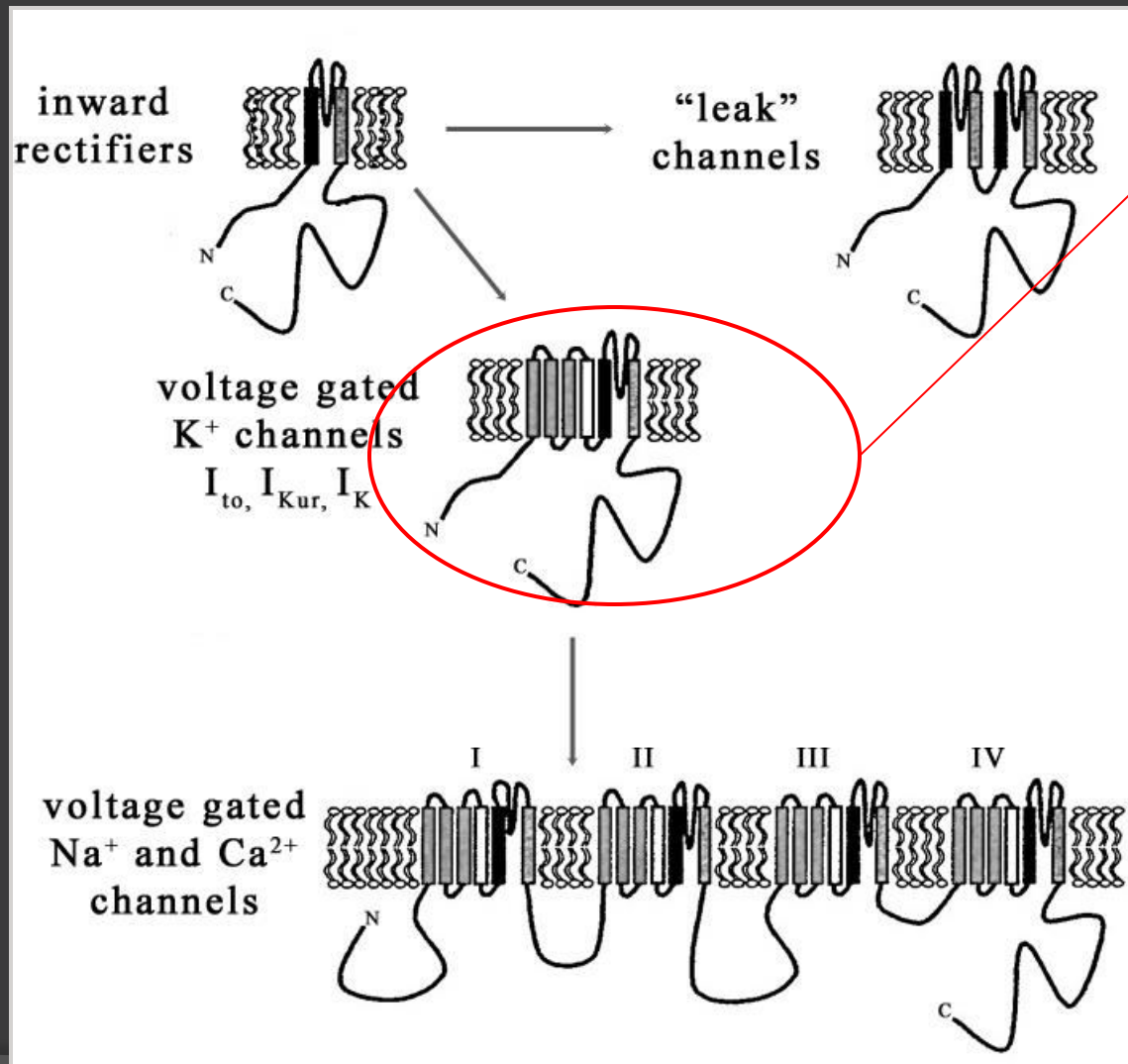
K⁺ csatornák pórusformáló alegységei



Ioncsatorna struktúra és funkció: ion szelektivitás, a KcsA modell

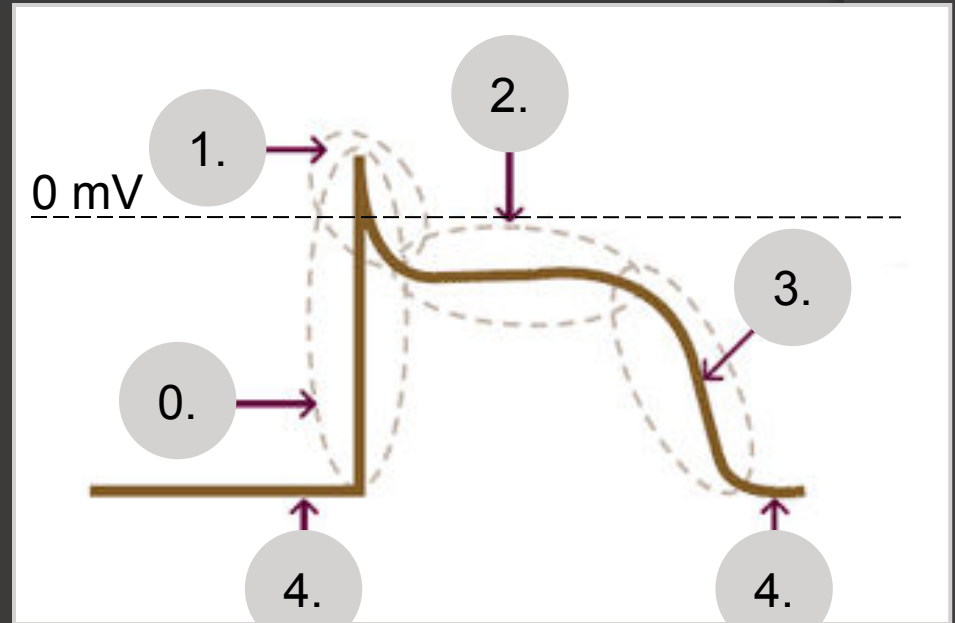


Ioncsatorna struktúra és funkció: Szerkezet (arche)típusok



Akciós potenciál

- 0. fázis: depolarizáció
 - Na^+ beáramlás
- 1. fázis: gyors repolarizáció
 - K^+ kiáramlás
- 2. fázis: plató
 - K^+ kiáramlás
 - Ca^{2+} beáramlás
- 3. fázis: repolarizáció
 - K^+ kiáramlás
- 4. fázis: nyugalmi potenciál

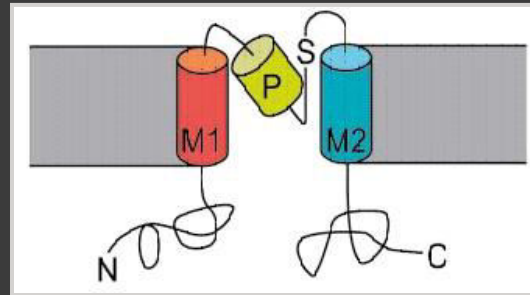


Befelé egyenirányító K^+ csatornák

● I_{K1}

● Alegegységek:

- Kir2.1 (KCNJ2)
- Kir2.2 (KCNJ12)
- Kir2.3 (KCNJ4)
- Kir2.4 (KCNJ14)

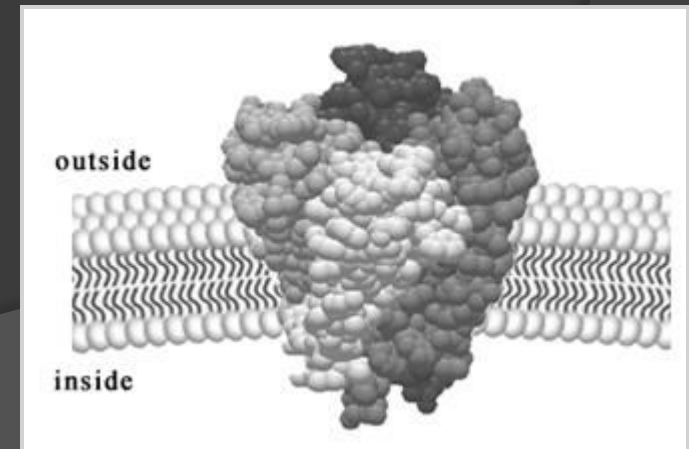
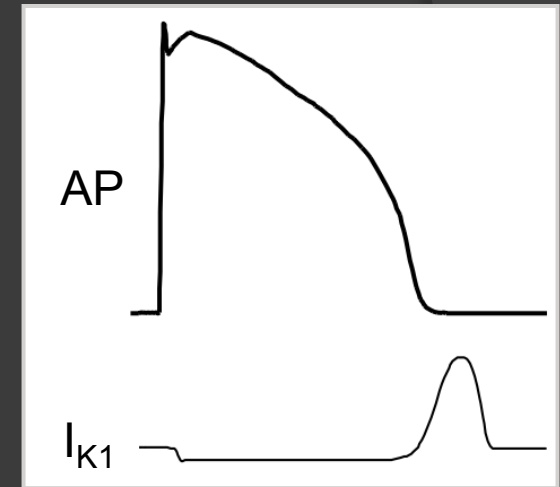
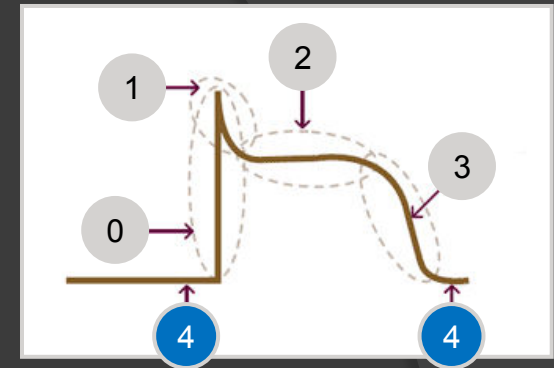


● Funkció:

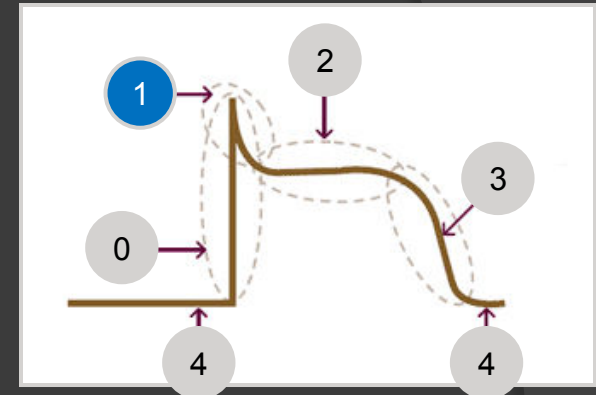
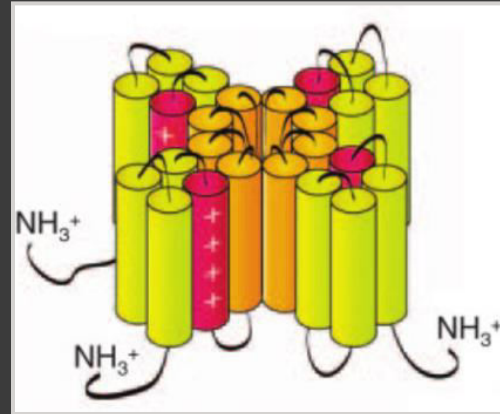
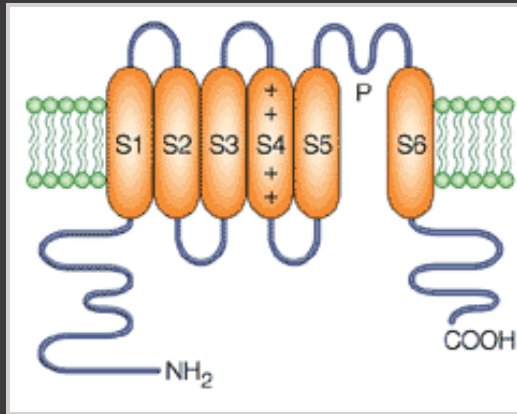
- Nyugalmi potenciál
- AP 4. fázisa

● Diszfunkció:

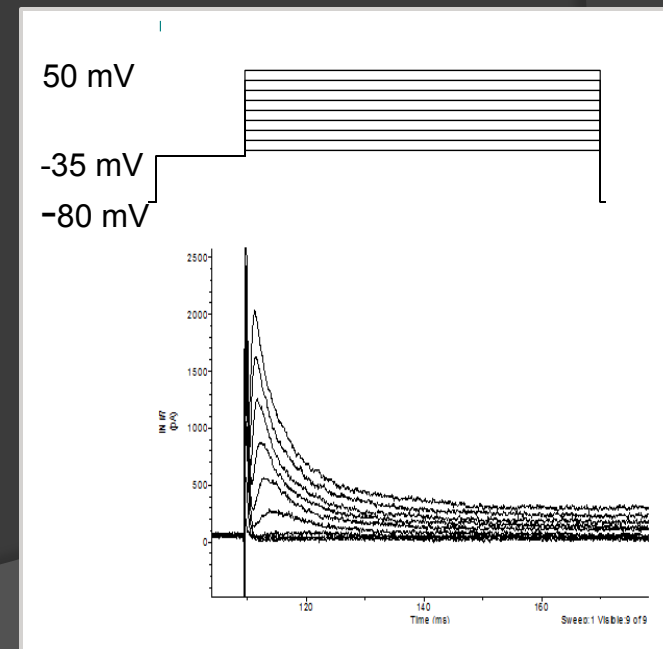
- Hosszú QT szindróma
- Rövid QT szindróma
- Andersen-Tawil szindróma
- Brugada szindróma



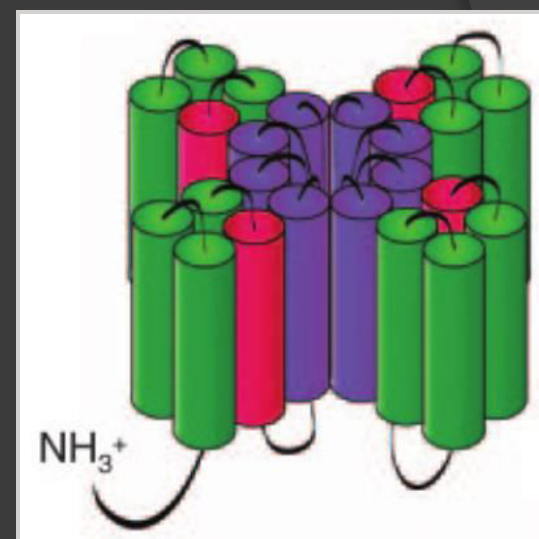
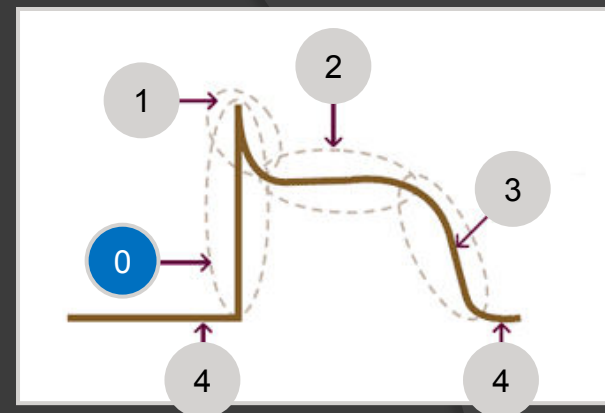
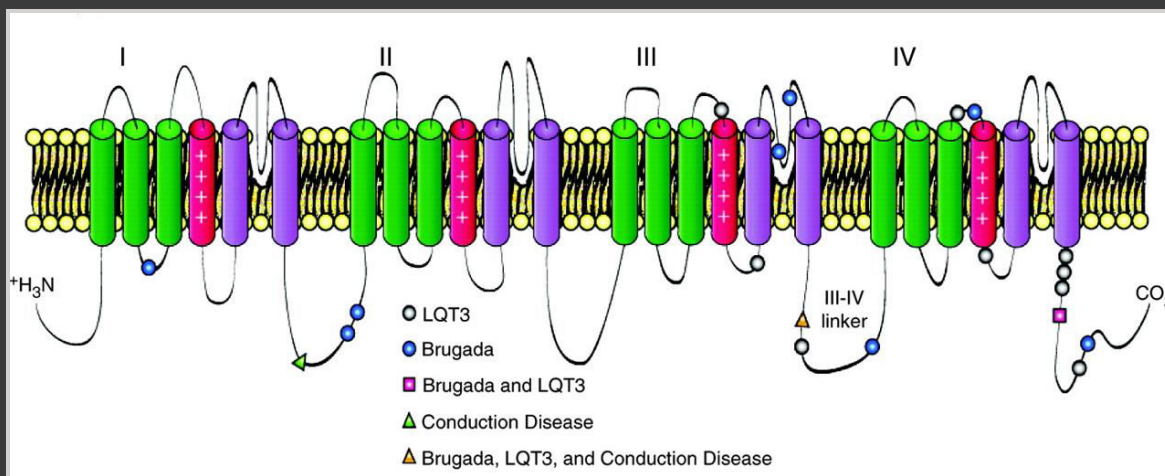
Tranziens kifelé egyenirányító K^+ csatornák



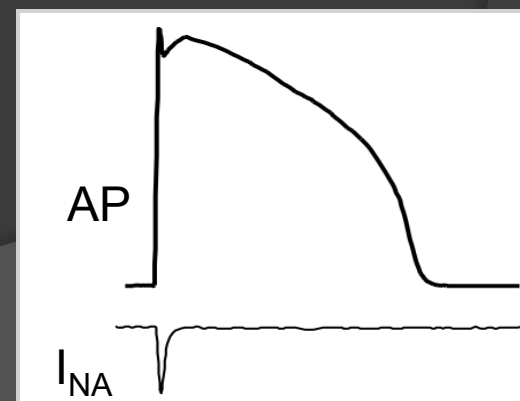
- I_{to} : „transient outward” K^+ áram
- Főbb alegységek: Kv1.4 (KCNA4), Kv4.2 (KCND2), Kv4.3 (KCND3)
- Lehetnek homo- vagy heterotetramerek
- Járolékos alegységek: KChIP2, DPP6, KCNE1-5 ??
- Funkció
 - AP 1. fázisa
 - AP konfigurációk regionális eltérései
- Diszfunkció
 - Brugada szindróma
 - Idiopátiás kamrafibrilláció



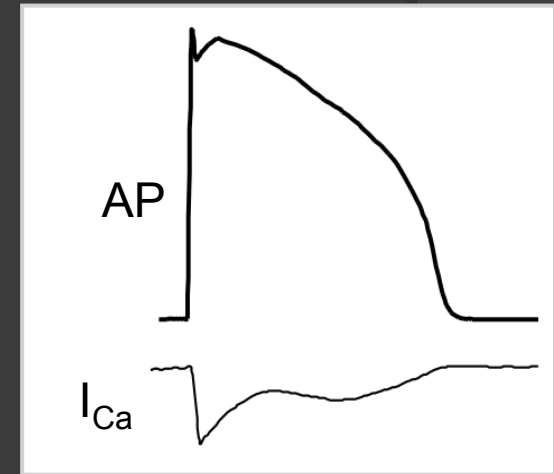
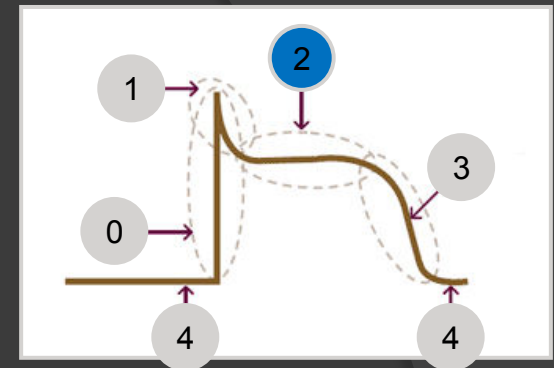
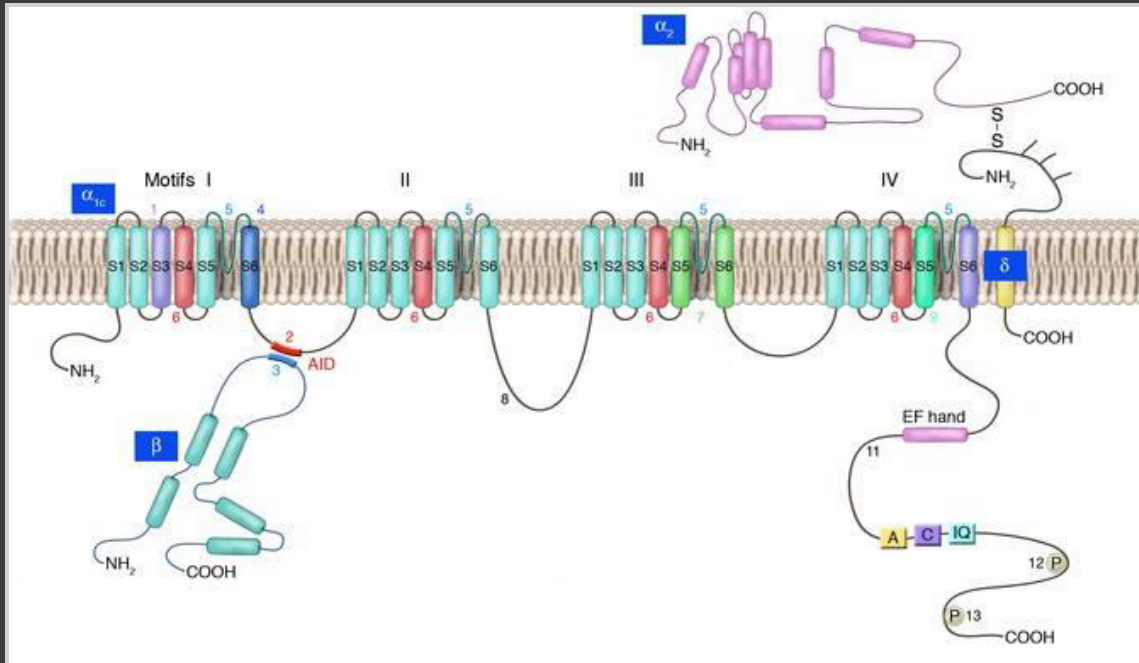
Na⁺ csatornák



- Feszültség szabályozott, Na⁺ szelektív
- Pórus formáló alegység: Nav1.5, SCN5A
- Járvékos alegységek: Navβ1, 2, 3 (SCNB1, 2, 3)
- Funkciók:
 - AP 0. fázisa
 - Excitabilitás és ingerületvezetés
- Diszfunkciók:
 - Hosszú QT szindróma
 - Brugada szindróma



Ca²⁺ csatornák



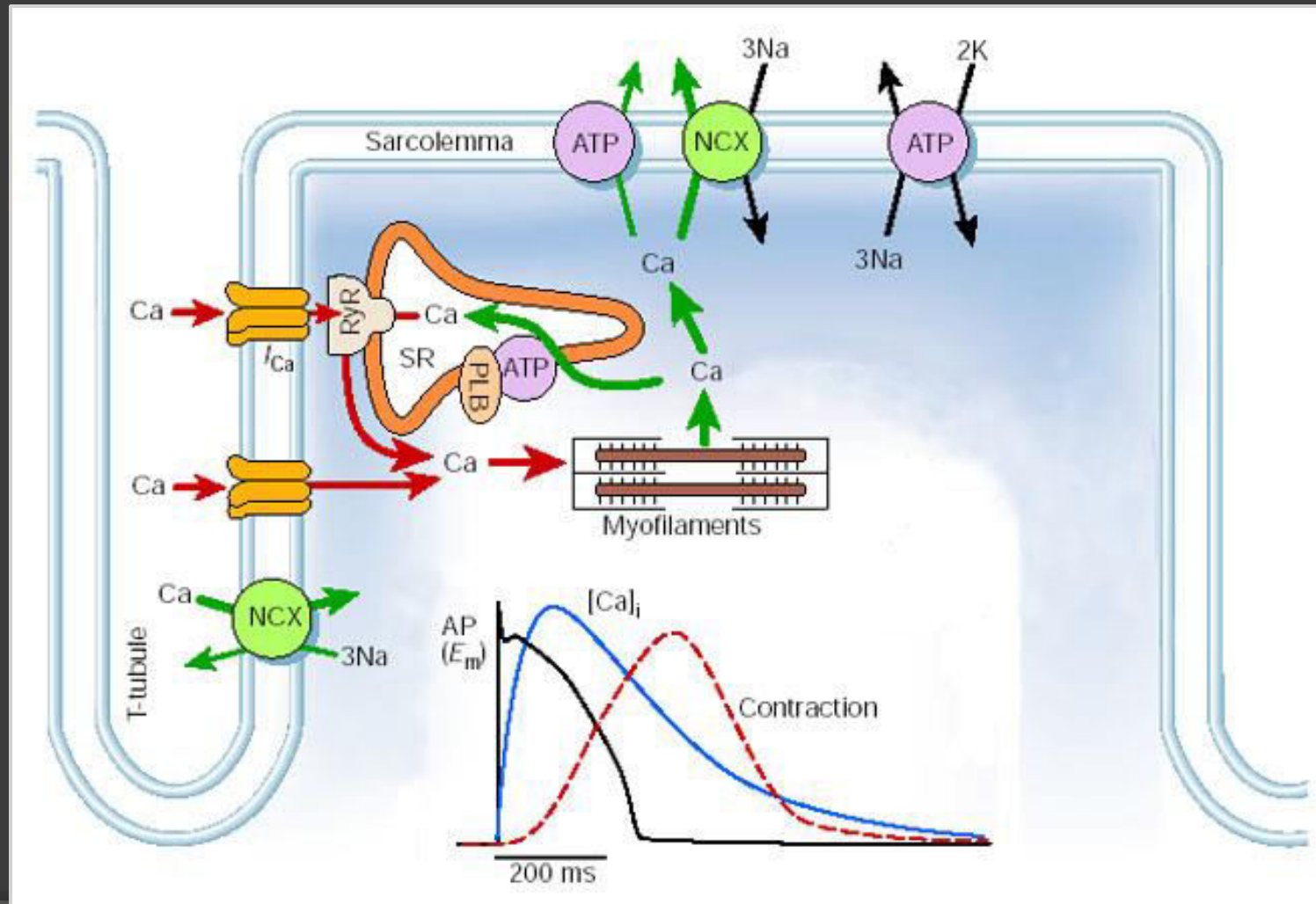
○ Alegységei a szívben:

- Fő: α_{1C} (Cav1.2, CACNA1C)
- Járulékos: α_2/δ , β_2

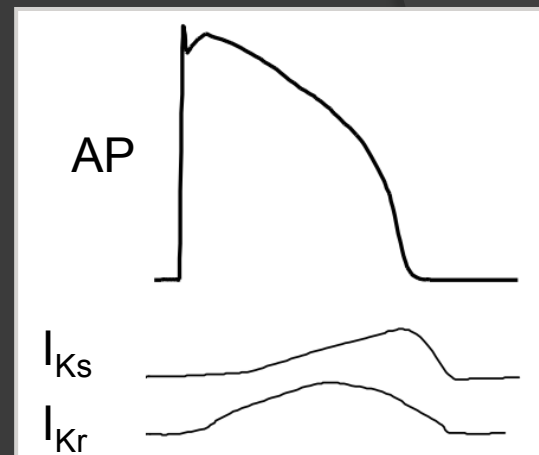
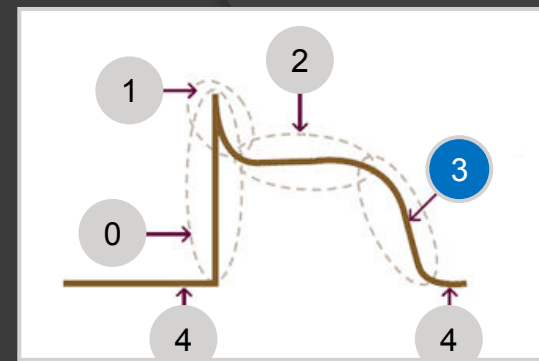
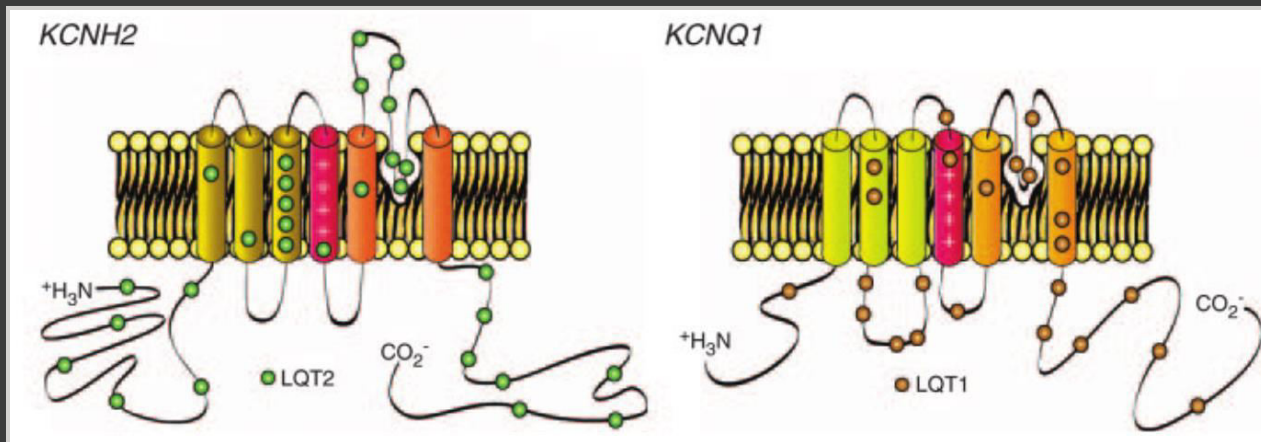
○ Funkció: AP plató, ingerület-kontrakció kapcsolása

○ Diszfunkció: pitvar fibrilláció, szívelégtelenség (kevésbé tisztázott), Timothy szindróma...

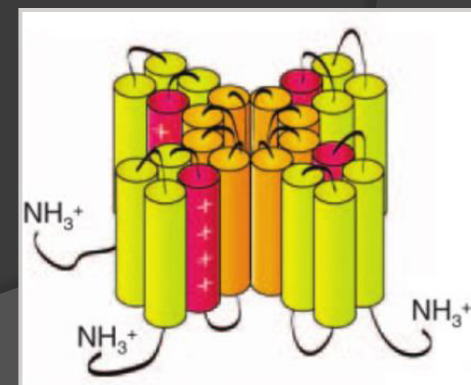
Ca²⁺ csatorna funkció: ingerület-kontrakció kapcsolás



Késleltetett K^+ csatornák



- Késleltetett kifelé egyenirányítók
 - Gyorsan aktiválódó: I_{Kr} , hERG (KCNH2)
 - Lassan aktiválódó: I_{Ks} , KvLQT1 (KCNQ1)
- Járolékos alegységek: KCNE1 – 5
- Funkció: AP 2 - 3. fázisa
- Diszfunkció: hosszú QT szindróma



Járulékos alegységek szerepe az I_{K_s} csatornák példájával szemlélítve



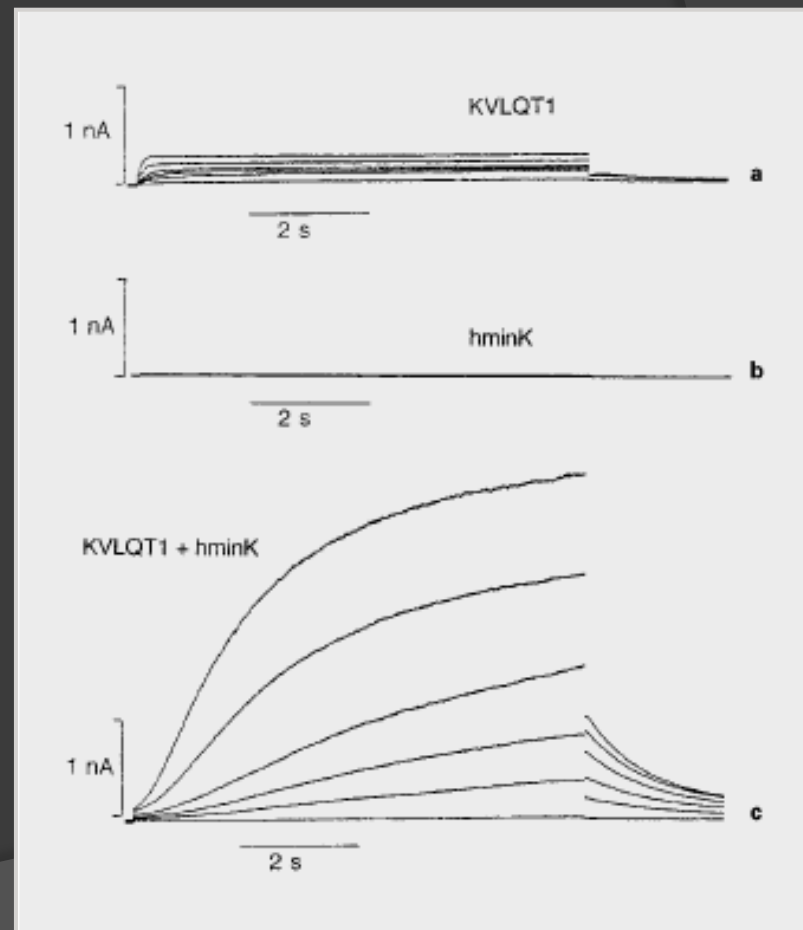
- minK: „minimal K^+ channel”

- Gondolatkísérlet

- Az oocytákban nincs mérhető áram
- minK RNS injektálása után → nagy áramot kapunk. Miért?

- Járulékos alegységek működési területei:

- Kapuzási kinetika
- Fehérje folding, trafficking
- Szubcelluláris lokalizáció
- Blokkolók hatása
- Receptor- ill. Ligandfüggő hatások



Örökletes ioncsatorna rendellenességek

- ⦿ Hirtelen szívhalál esetek száma évente
 - USA: 300 ezer
 - UK: 70 ezer
 - Magyarország: 20-25 ezer
- ⦿ Az SCD esetek többsége koszorúér-betegség következménye
- ⦿ Az esetek 40%-ban struktúrális elváltozás nem mutatható ki

Örökletes hosszú QT szindróma

- Előfordulási gyakorisága kb. 1 / 10ezer
- Ám a hordozók 15%-ban nincs QT megnyúlás

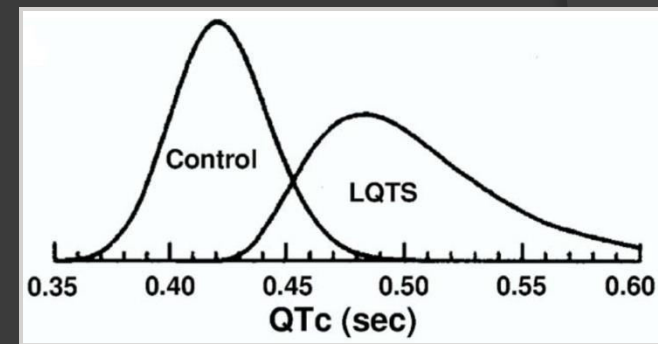
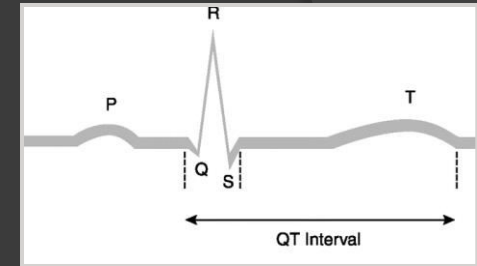
- Romano-Ward szindróma:

- Autoszomális domináns
- QT megnyúlás és kamrai tachyarritmia

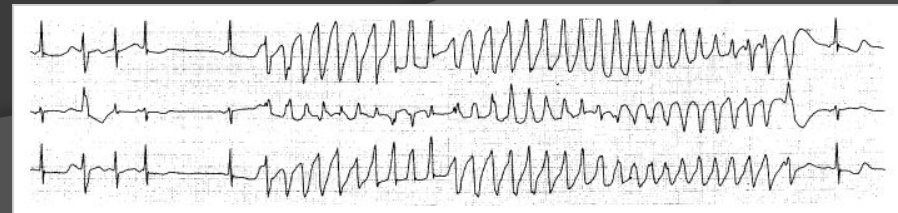
- Jervell és Lange-Nielsen szindróma:

- Autoszomális recesszív
- Süketség
- QT megnyúlás és kamrai tachyarritmia

- Esméletvesztéssel járó epizódust adrenerg hatások stimulálják: fizikai terhelés, emocionális stressz, hanghatások stb.

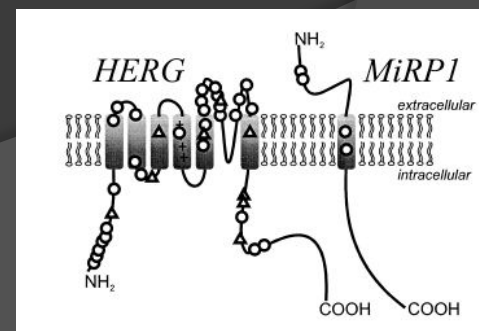
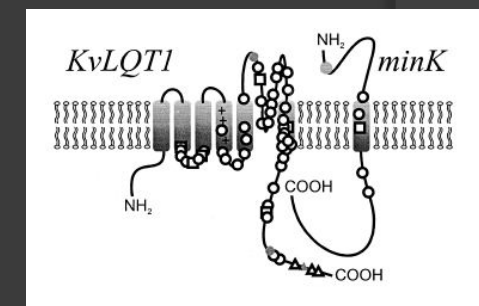
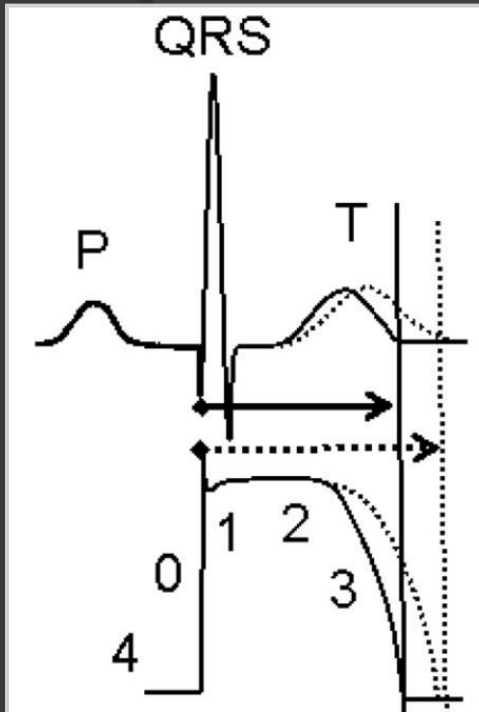


Torsades de pointes



Örökletes hosszú QT szindróma

LQTS subtype	Culprit gene	Protein	Frequency of cases (%)
LQT1	<i>KCNQ1</i> ⁵⁰	Alpha-subunit of I_{Ks}	30–35
LQT2	<i>KCNH2</i> ⁵¹	Alpha-subunit of I_{Kr}	25–30
LQT3	<i>SCN5A</i> ⁵²	Alpha-subunit of I_{Na}	5–10
LQT4	<i>ANK2</i> ⁴⁷	Ankyrin-B; links membrane proteins with underlying cytoskeleton	<1
LQT5	<i>KCNE1</i> ⁵³	Beta-subunit of I_{Ks}	<1
LQT6	<i>KCNE2</i> ⁵⁴	Beta-subunit of I_{Kr}	<1
LQT7	<i>KCNJ2</i> ⁵⁵	Alpha-subunit of I_{K1}	<1
LQT8	<i>CACNA1c</i> ⁵⁶	Alpha-subunit of I_{CaL}	Rare
LQT9	<i>CAV3</i> ⁴⁶	Caveolin-3; a scaffolding protein in caveolae	<1
LQT10	<i>SCN4B</i> ⁵⁷	Beta 4-subunit of I_{Na}	Rare
LQT11	<i>AKAP9</i> ⁴⁸	A kinase-anchor protein-9; sympathetic I_{Ks} activation	Rare
LQT12	<i>SNTA1</i> ³³	Alpha I-syntrophin; regulation of I_{Na}	Rare
LQT13	<i>KCNJ5</i> ⁴⁴	Kir 3.4	Rare
LQT14	<i>CALM1</i> ²⁷	Calmodulin-1	<1
LQT15	<i>CALM2</i> ²⁷	Calmodulin-2	<1



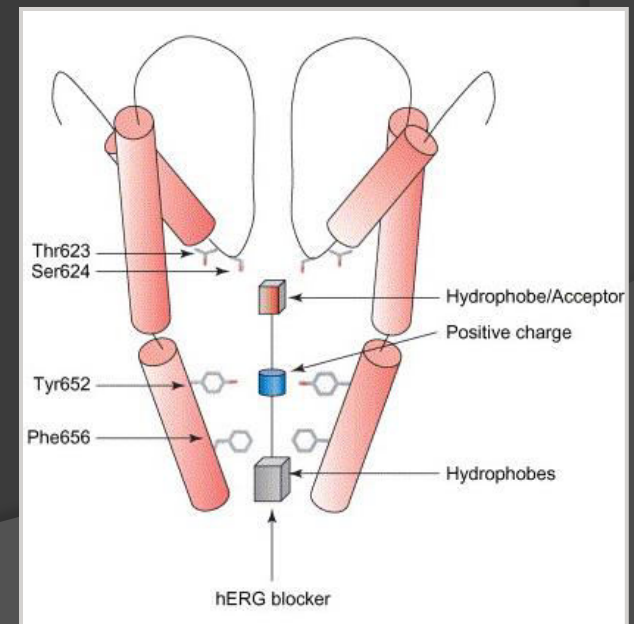
Gyógyszer-indukálta hosszú QT szindróma

Arritmogén mellékhatású gyógyszerek
(főleg I_{Kr} gátlók)

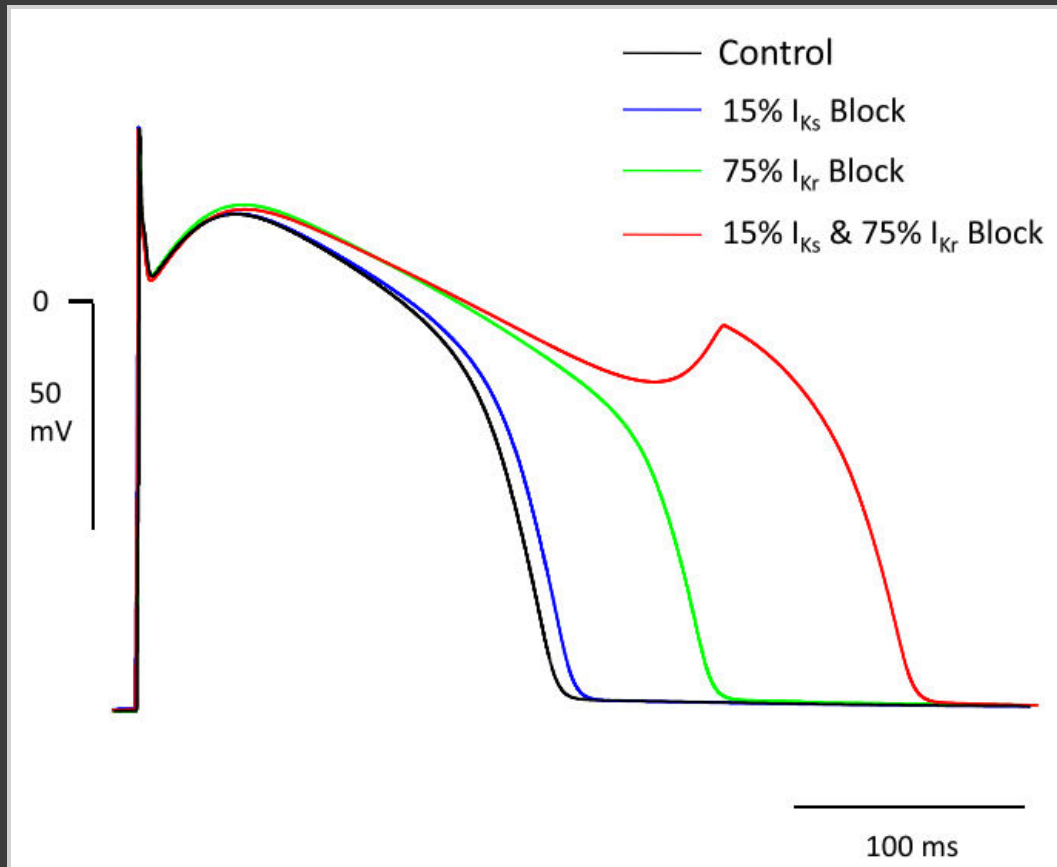
Generic name	Brand name	Class / Clinical use
Albuterol	Ventolin®	Bronchodilator / Asthma
Albuterol	Proventil®	Bronchodilator / Asthma
Amitriptyline	Elavil®	Antidepressant / depression
Amoxapine	Asendin®	Antidepressant / depression
Ampicillin	Omnipen®	Antibiotic / infection
Arsenic tiroxide	Trisenox®	Anti-cancer / Leukemia
Chloral hydrate	Noctec®	Sedative / sedation/ insomnia
Citalopram	Celexa®	Anti-depressant / depression
Clarithromycin	Biaxin®	Antibiotic / bacterial infection
Cocaine	Cocaine	Local anesthetic
Ephedrine	Broncholate®	Bronchodilator decongestant / Allergies sinusitis
Ephedrine	Rynatuss®	Bronchodilator decongestant / Allergies sinusitis
Fenfluramine	Pondimin®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Fluconazole	Diflucan®	Anti-fungal / fungal infection
Halofantrine	Halfan®	Anti-malarial / malaria infection
Ketoconazole	Nizoral®	Anti-fungal / fungal infection
Levalbuterol	Xopenex®	Bronchodilator / asthma
Moxifloxacin	Avelox®	Antibiotic / bacterial infection
Nicardipine	Cardene®	Anti-hypertensive / high blood pressure
Norepinephrine	Levophed®	Vasconstrictor Inotrope / shock, low blood pressure
Phentermine	Fastin®	Appetite suppressant / dieting, weight loss
Tacrolimus	Prograf®	Immunosuppressant / Immune suppression
Tamoxifen	Nolvadex®	Anti-cancer / breast cancer
Venlafaxine	Effexor®	Anti-depressant / depression

hERG pórus környékén
aminosak aromás
oldallánccal
(Tyr-652, Phe-656) :

Csatorna blokkolók
promiszkuus célpontja



Repolarizációs tartalék



(tünetmentes LQT)

+

Környezet
(Gyógyszer)



Repolarizációs rezerv
kimerítése



Megnyúlt APD, QT
variabilitás,
utódepolarizációk

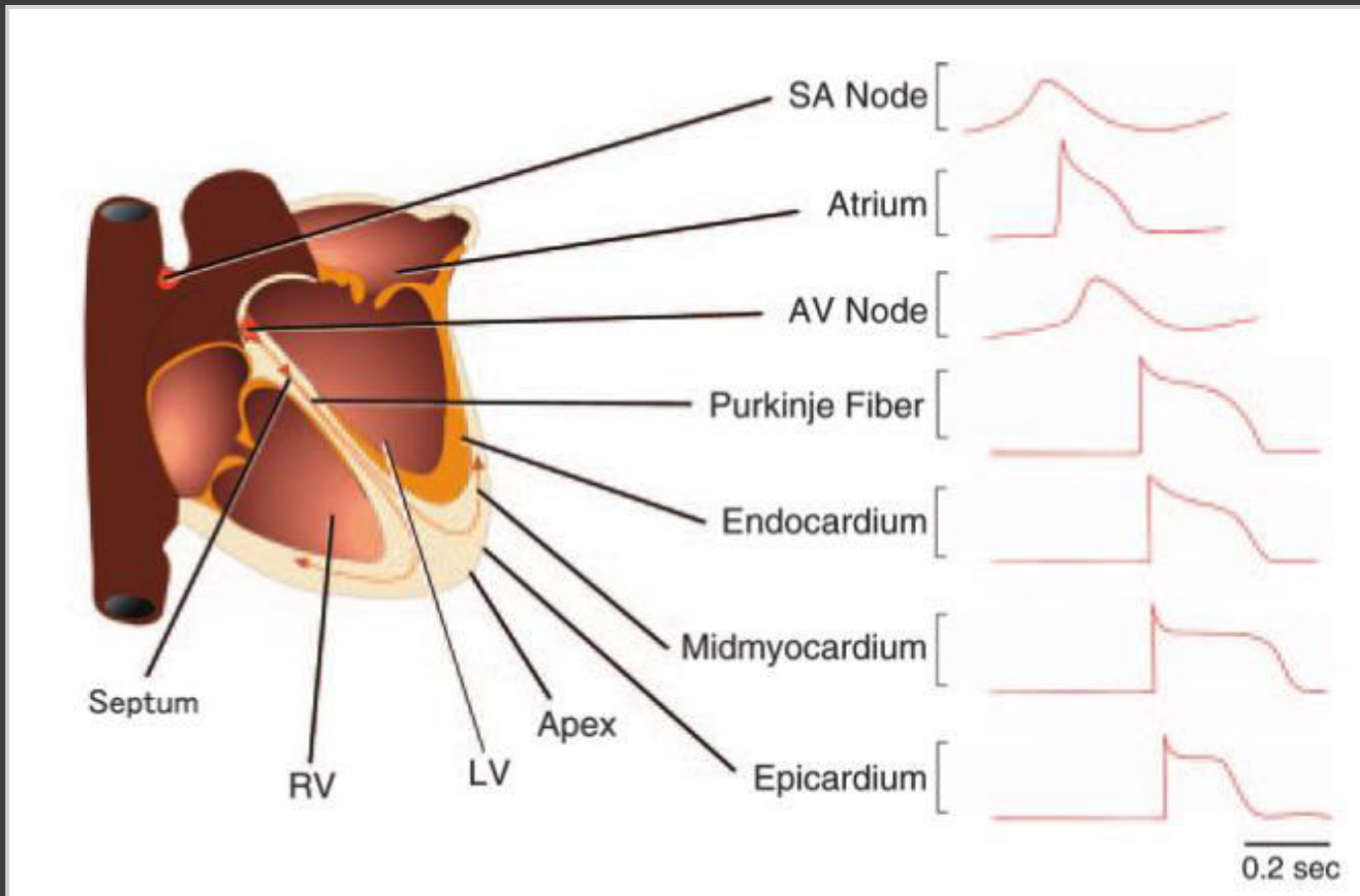


Aritmiák

Repolarizációs tartalék

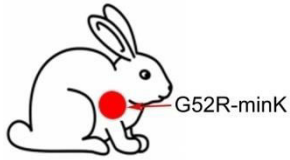
- ⦿ A kamrai repolarizáció számos különböző ioncsatorna együttes működésének eredménye.
- ⦿ Egyetlen repolarizáló áram blokkolása általában nem jár drámai következményekkel.
- ⦿ Több K^+ csatorna-funkció egyidejű gátlása azonban szinergisztikus módon adódik össze, a repolarizációs tartalék kimerüléséhez vezet.
- ⦿ Következmények:
 - Ritmuszavarok gyakorisága normál QTc mellett is lehet emelkedett (pl. LQT mutáció hordozók)
 - Kettő vagy több repol. áram gátlása veszélyes lehet

AP konfigurációk heterogenitása a szív különböző régióiban



Egy ioncsatorna alegység mutációja különböző mértékben manifesztálódik az egyes régiókban és emiatt az AP heterogenitás növekszik

Phenotype of the LQTS5 transgenic rabbit

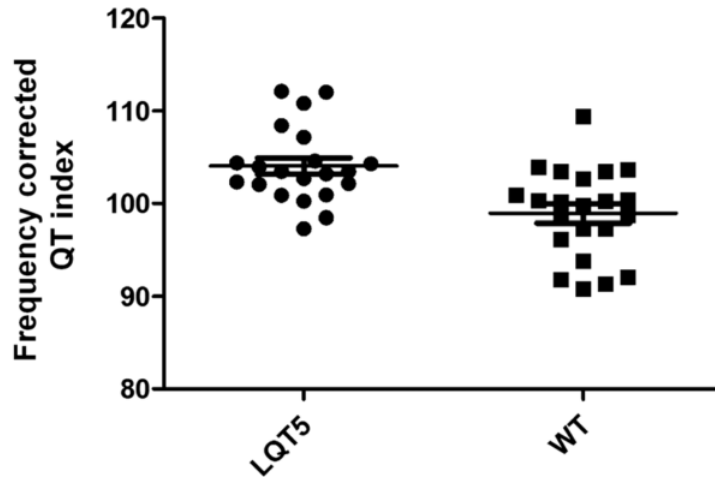


UNIVERSITÄTS
FREIBURG KLINIKUM

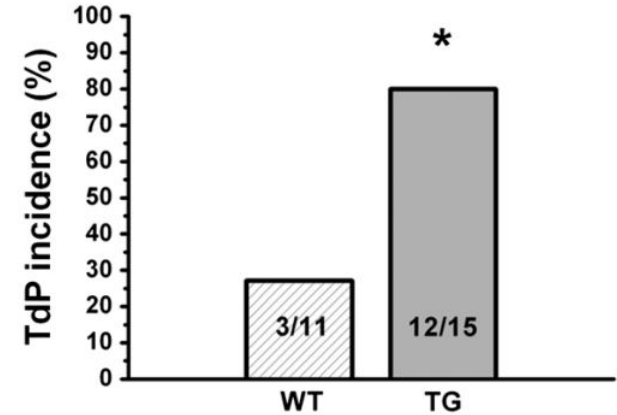


INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL

QTc

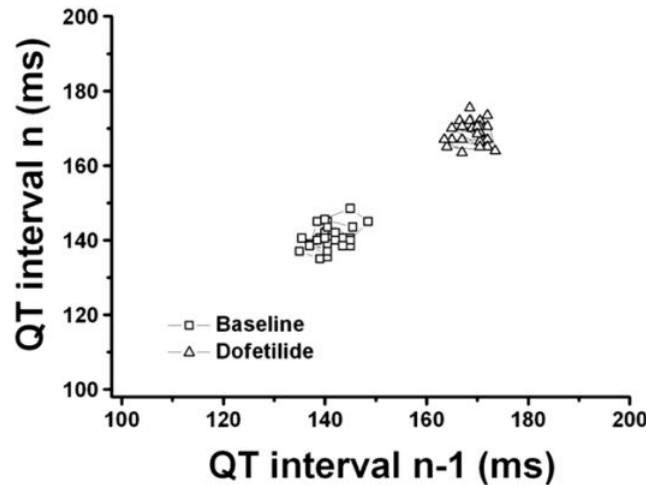


TdP incidence

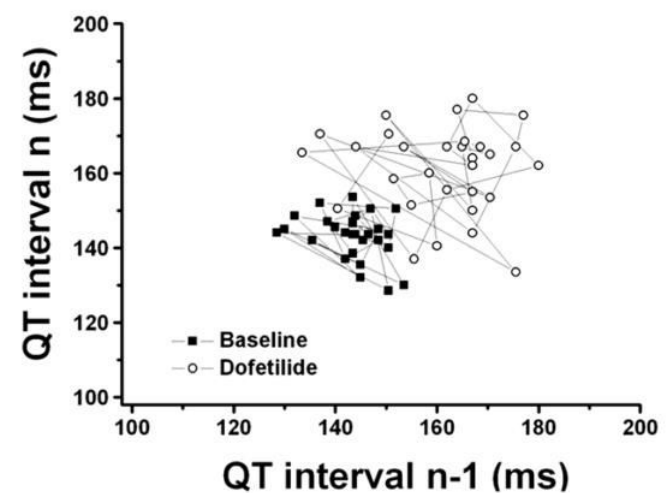


Short-term QT variability

Wild type



Transgenic



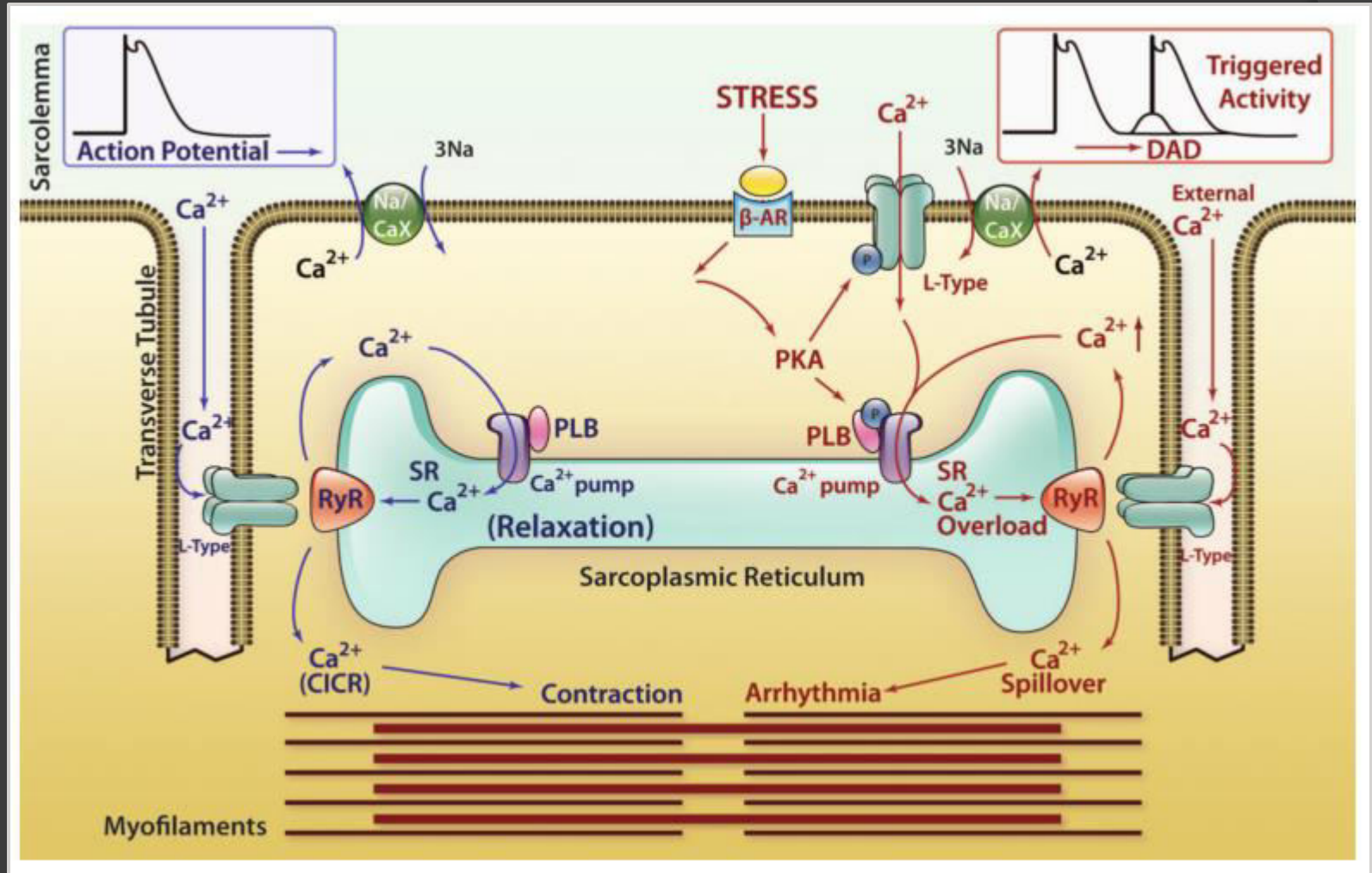
Örökletes RYR diszfunkció: katekolaminerg polimorf kamrai tachycardia (CPVT)

- Prevalencia 1 : 10 ezer
- fiatal életkorban az SCD esetek 15%-ért felelős
- tünetek 20 éves életkor előtt jelentkeznek az esetek 60%-ában
- mortalitás: 50% 30 éves életkorban

- tünetek
 - syncope fizikai vagy emocionális stressz hatására
 - progresszió: kamrai extraszisztolé, gyakran bigemin, bidirekcionális vagy polimorf tachykardia, VF

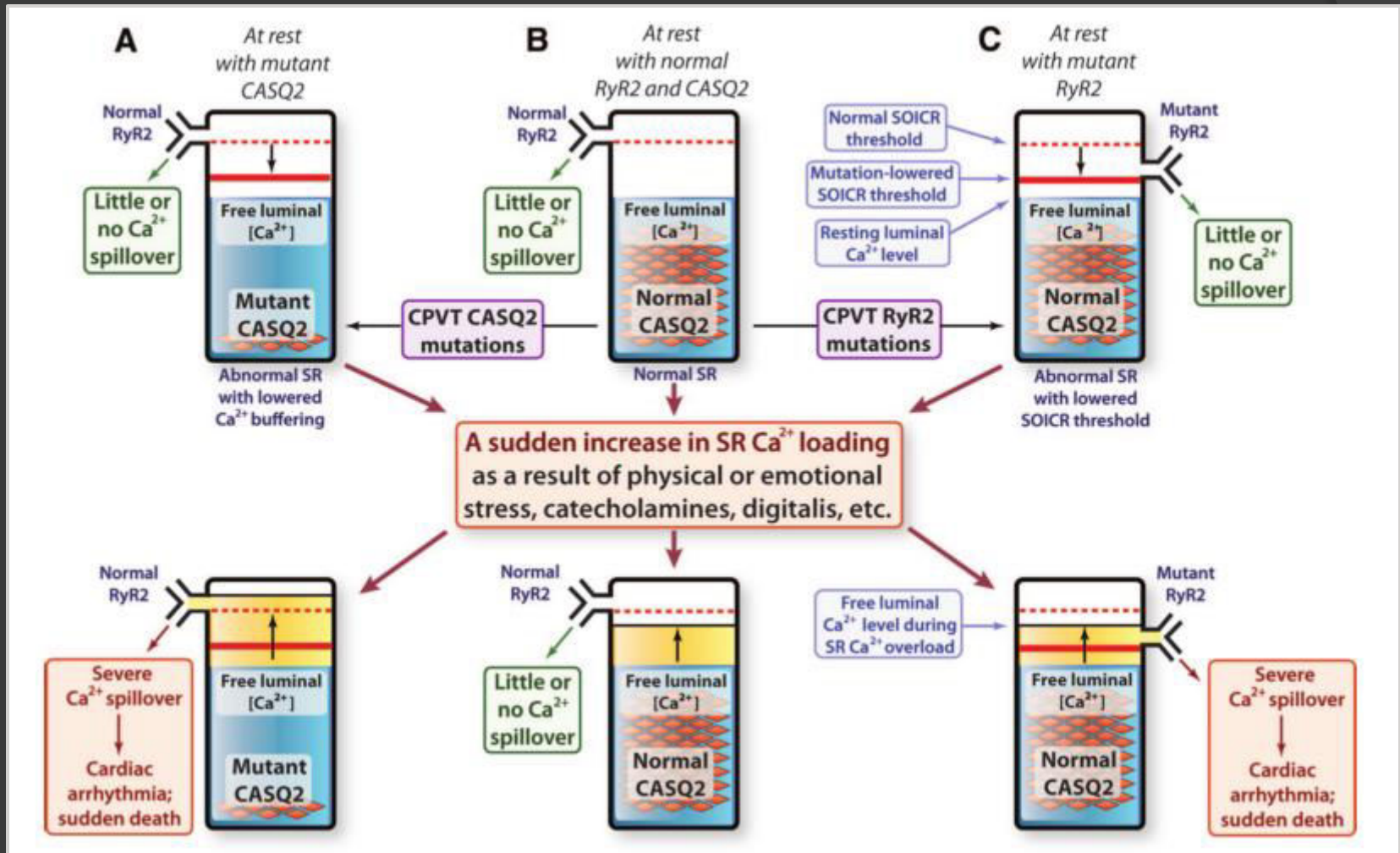
- Genetikai okok:
 - Ryanodine receptor, RYR (60% of CPVT cases)
 - Calsequestrin-2, CASQ2 (1-2% of CPVT cases)

Ca²⁺ overload, SOICR, triggered activity



SOICR: store overload-induced calcium release

Unifying theory for CPVT



Brugada szindróma

Brugada gének

SCN5A	↓	I _{Na}
CACNA1C	↓	I _{Ca}
CACNAB2	↓	I _{Ca}
KCNE3	↑	I _{to}

- ◉ Kamrai tachyarrhytmiák → SCD
- ◉ ST szegmens eleváció, jobb kamrai eredet
- ◉ Autoszomális domináns
- ◉ Dél-Ázsiában különösen „gyakori”: 30 / 100 ezer eset évente
- ◉ Megmagyarázatlan hirtelen szívhalál esetek 20%-a
- ◉ Felderített betegek halálozási rátája 8.2% per év
- ◉ Hordozók átlagos halálozási életkora 41 év

Brugada szindróma

Brugada gének

SCN5A	↓	I_{Na}
CACNA1C	↓	I_{Ca}
CACNAB2	↓	I_{Ca}
KCNE3	↑	I_{to}

Depolarizáló áramok ↓

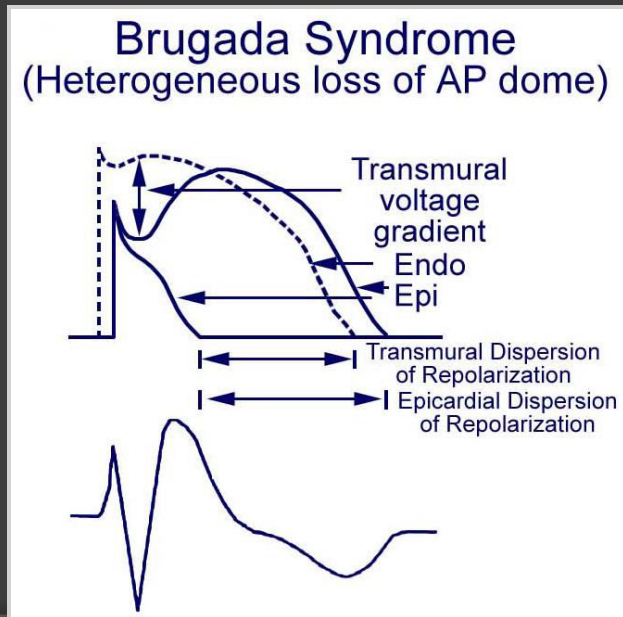
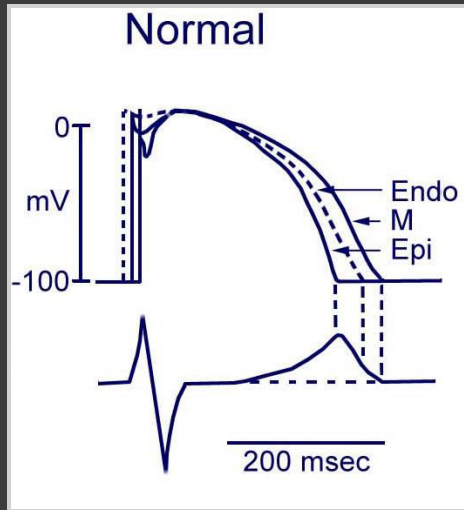
Repolarizáló áramok ↑

Felbomlik a depolarizáció-repolarizáció egyensúly, amely a jobb kamra epikardiumában különösen sérülékeny

Jobb kamrai epikardium APD ↓
Epi-endo feszültség gradiens ↑

Megnövekedett transzmurális és epikardiális repol. diszperzió

Jobb kamrai tachyarrhythmia

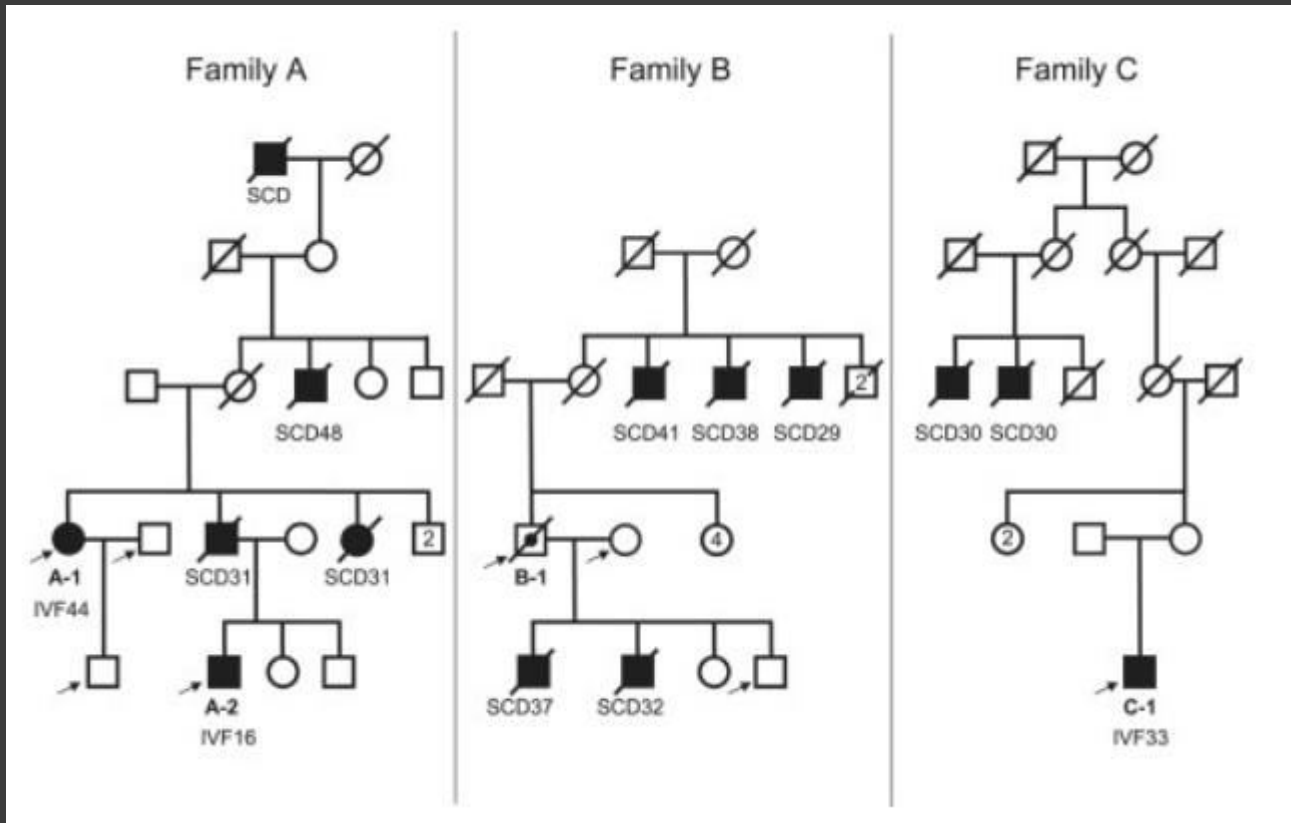


Idiopátiás kamrafibrilláció (IVF)

- Hirtelen szívhalál esetek 10%-ban
- Túlélési ráta 58 éves korban ~50%
- VF kiújulás gyakorisága IVF betegekben 30%
- IVF esetek 20%-a családi halmozódást mutat
- Normál EKG
 - Az első tünet a hirtelen szívhalál

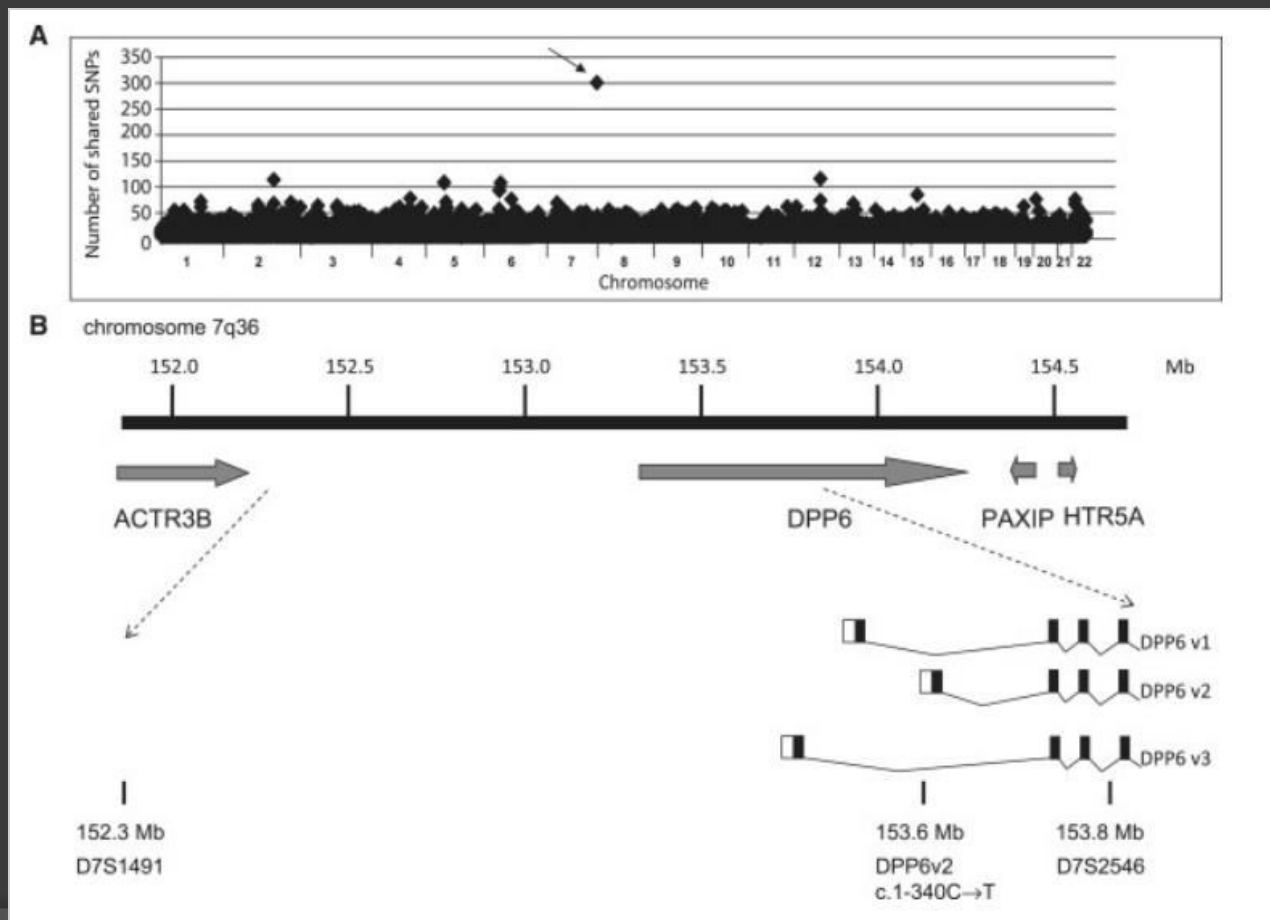
Idiopátiás kamrafibrilláció

Pedigree of 3 Dutch families with IVF



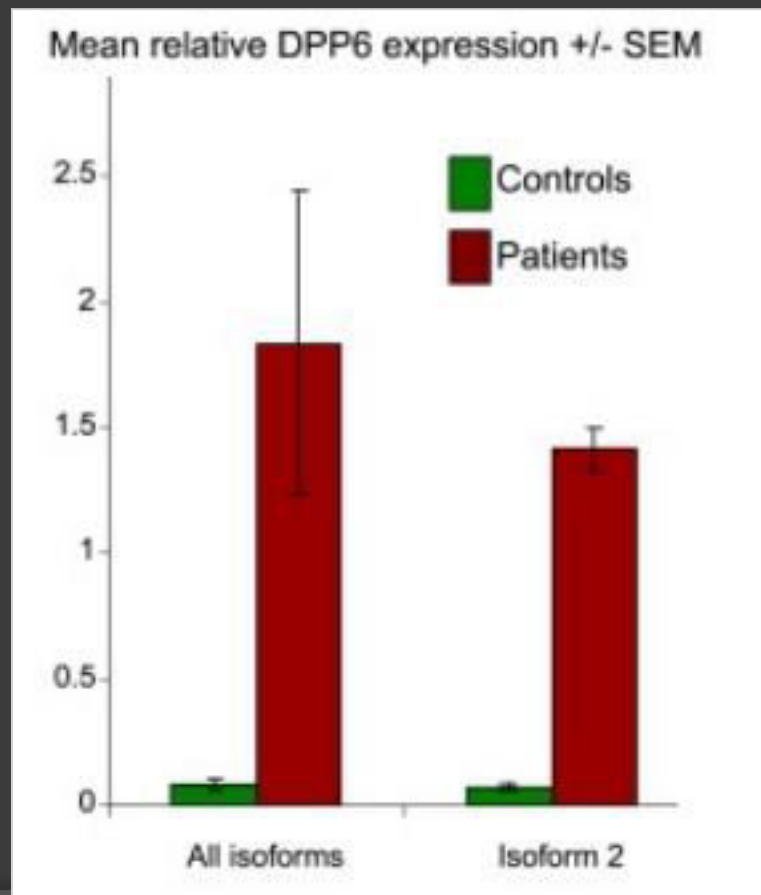
Idiopátiás kamrafibrilláció

- Kapcsoltsági térképezés a 7q36-ra mutatott



Idiopátiás kamrafibrilláció

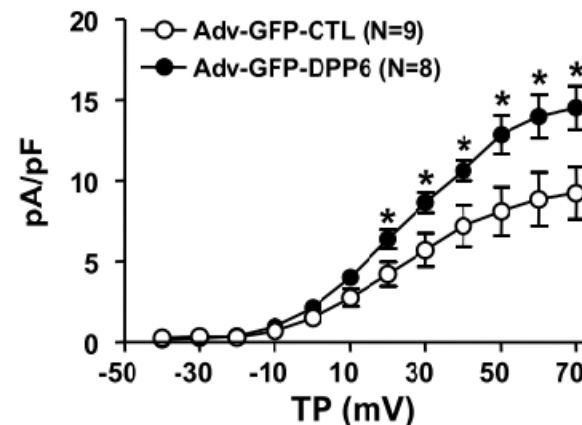
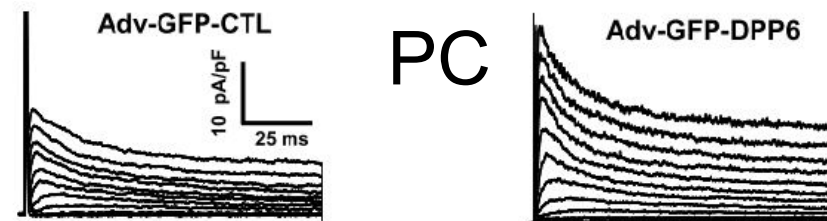
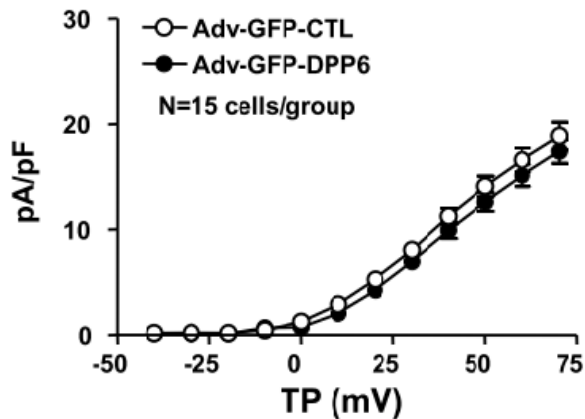
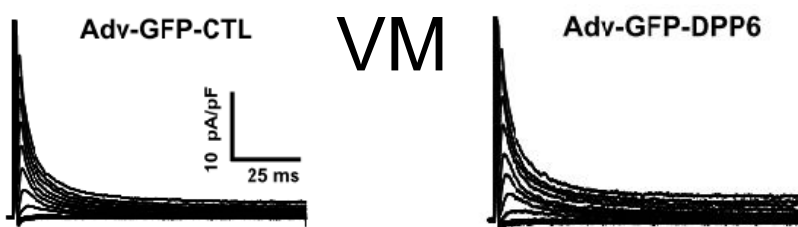
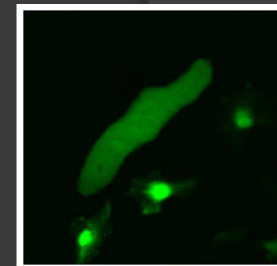
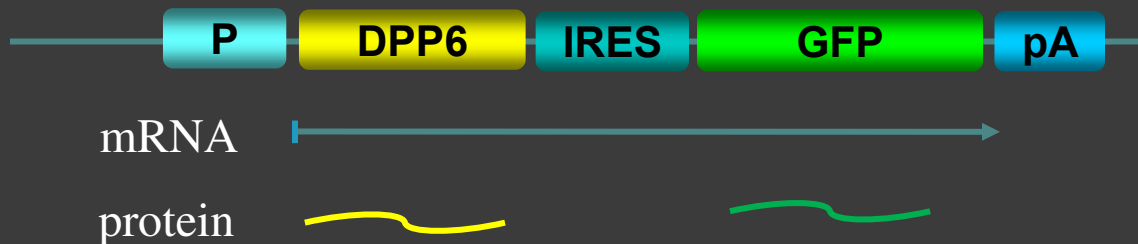
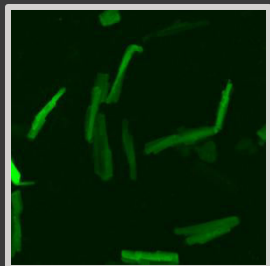
- DPP6 emelkedett expressziója jobb szeptális biopsziákban



DPP6: az I_{t_0} csatornák járulékos alegysége Purkinje sejtekben

DPP6 túltermelés

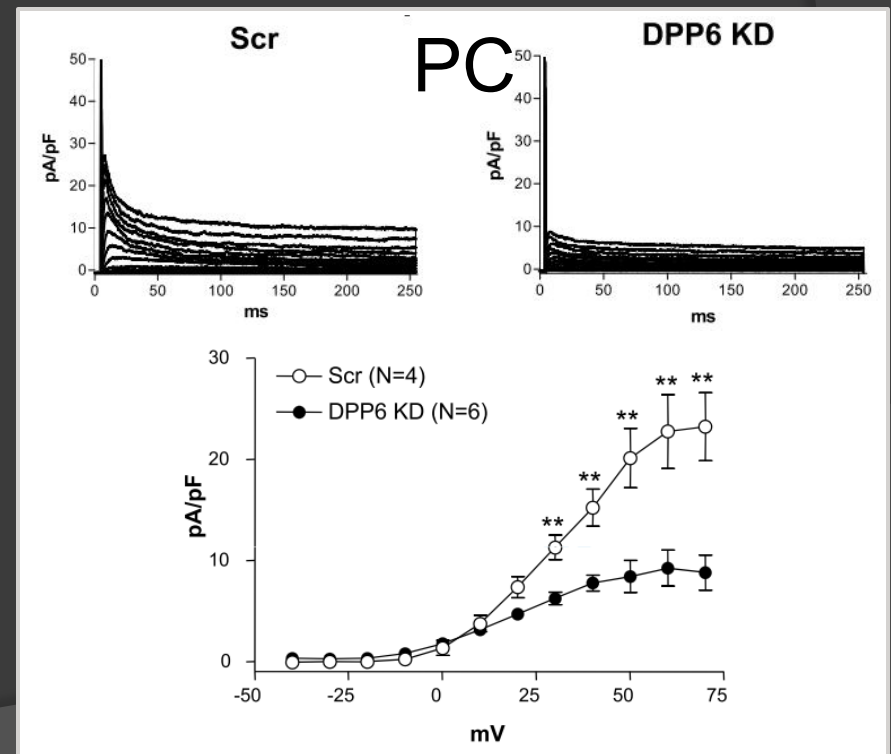
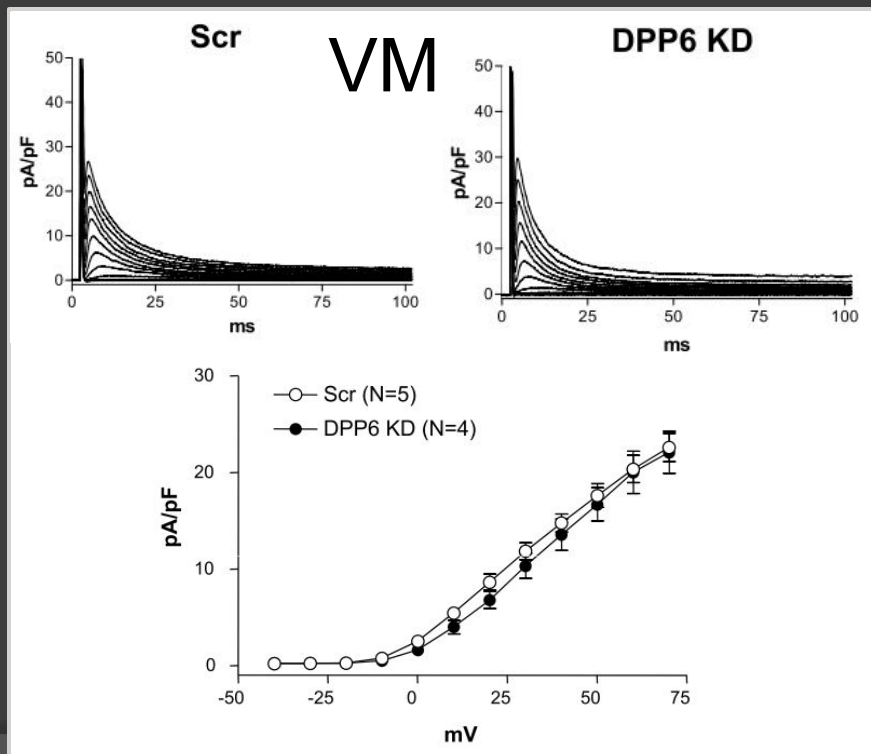
AV-GFP-DPP6



DPP6: az I_{to} csatornák járulékos alegysége Purkinje sejtekben

DPP6 géncsendesítés

AdV-DPP6-KD

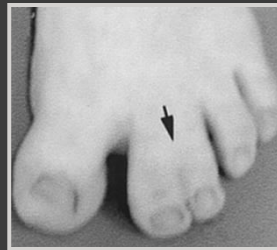


IVF valószínű mechanizmusa

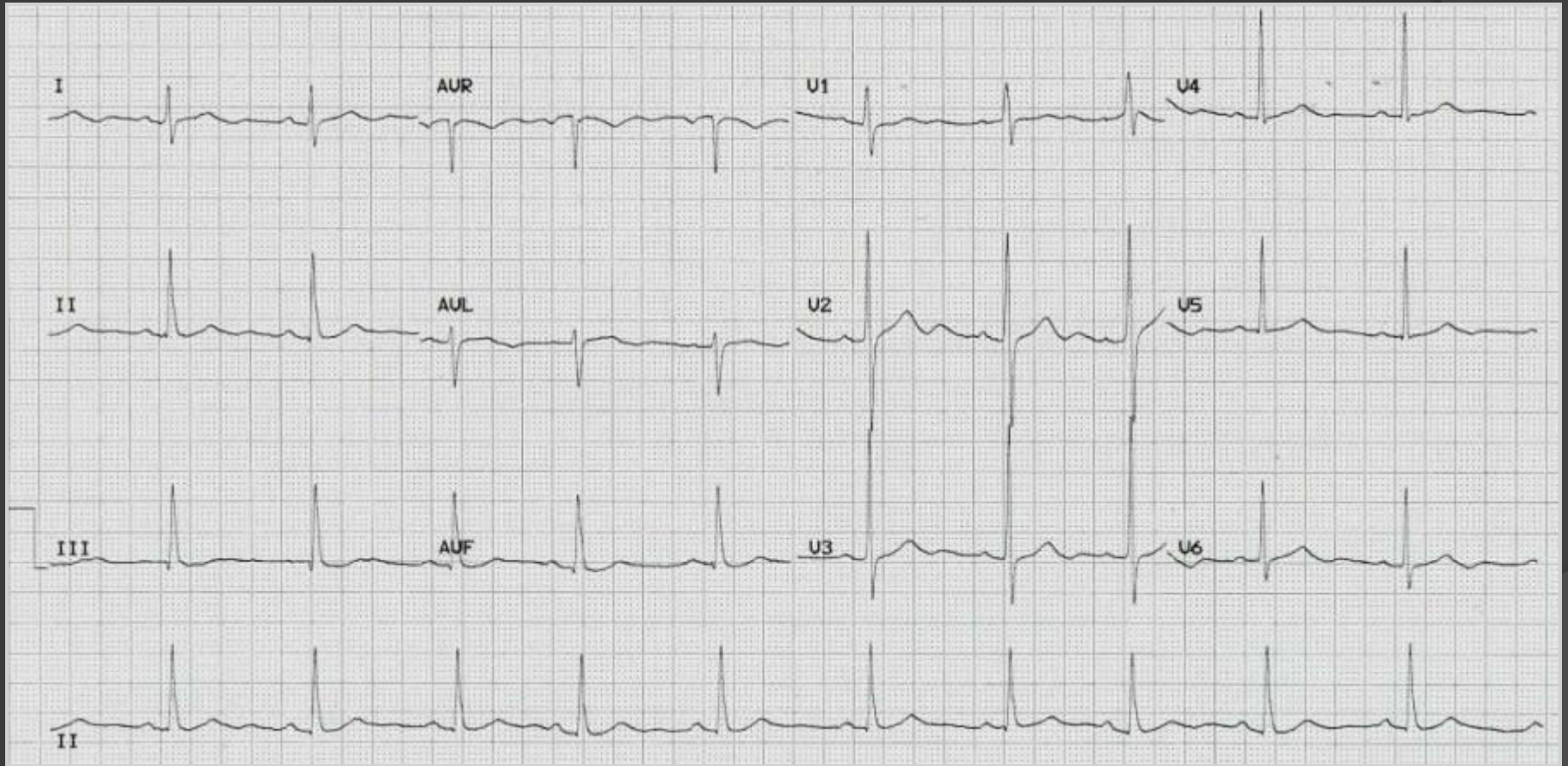
- Megnövekedett DPP6 kifejeződés
- I_{to} túlműködés a Purkinje sejtekben
- Emelkedett térbeli repol. Diszperzió Purkinje és szívizom sejtek között
- Aritmia szubsztrát

Andersen-Tawil szindróma: Komplex klinikai manifesztáció

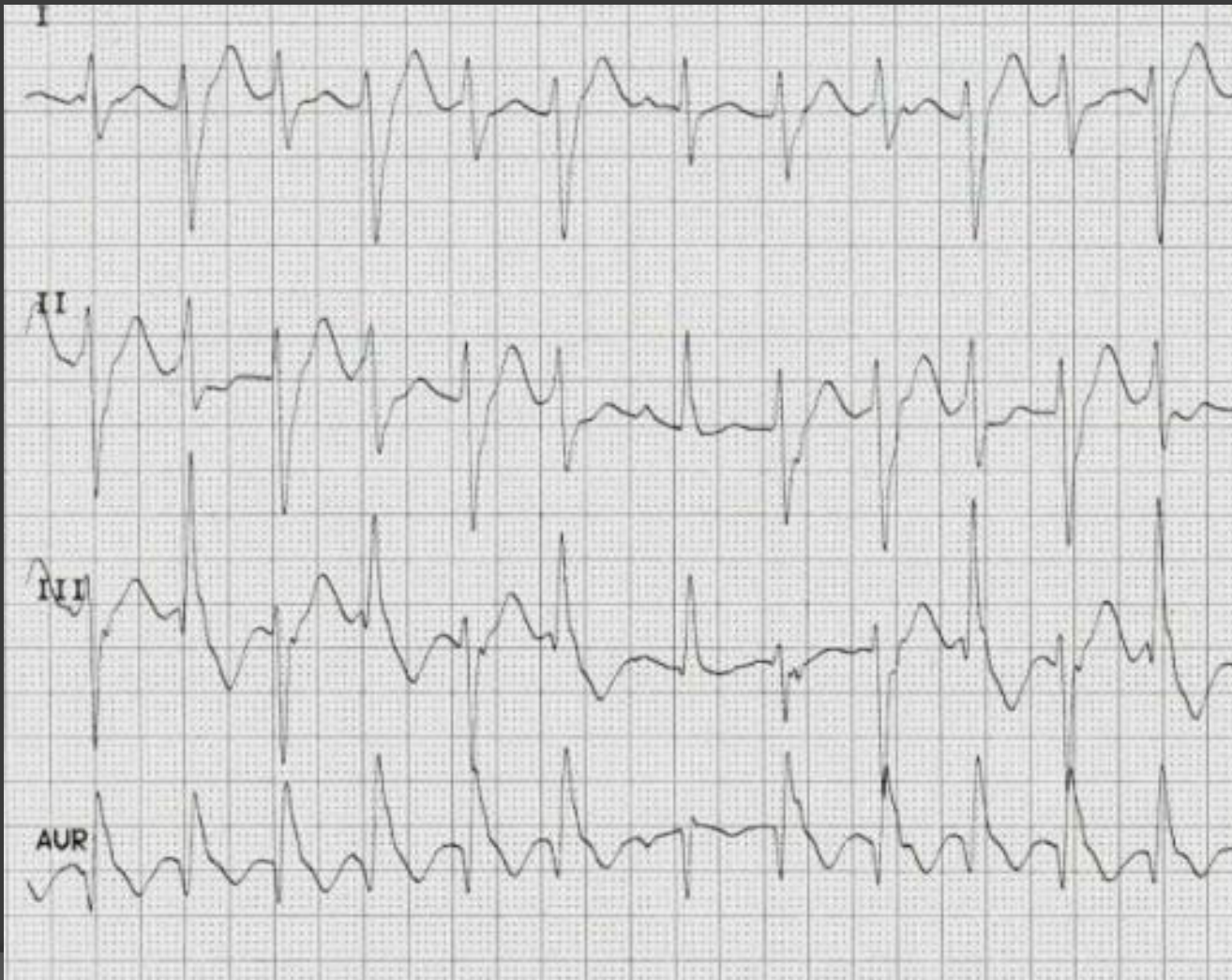
- Kifejezett U hullám
- Gyakori kamrai extraszisztolék
- QT megnyúlás (ATS betegek 50%-a, LQT7)
- Kamrai ritmuszavarok (ATS 84%-ában)
- Bidirekcionális kamrai tachycardia (ATS 32%-ában)
- Periodikus paralízis
- Széles homlok, mandibula hypoplasia, alacsonyan ülő fülek, klinodaktylia, 2-3. lábujj sindaktylia (ATS 71%-ában)



Andersen-Tawil szindróma: Klinikai manifesztáció

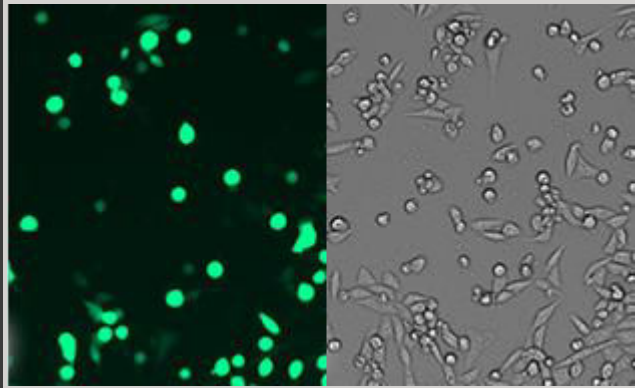


Andersen-Tawil szindróma: Klinikai manifesztáció

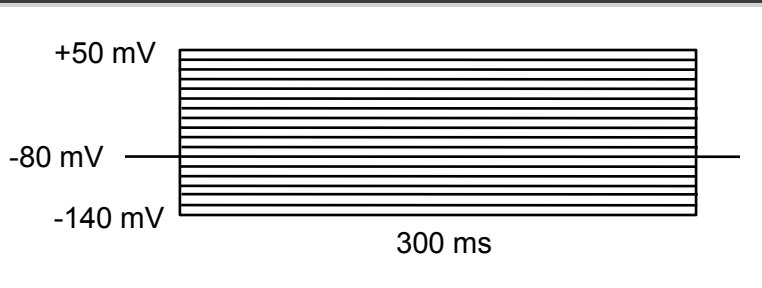


Andersen-Tawil szindróma: KCNJ2 Δ 302 funkcionális karakterizálása

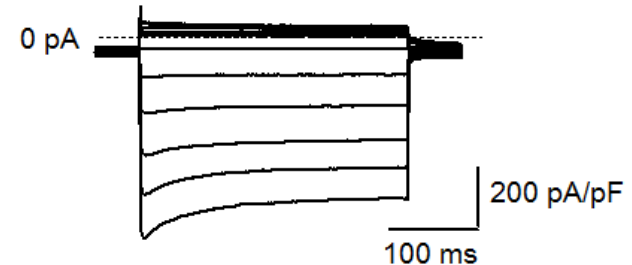
Heterológ expresszió



Voltage clamp protokoll



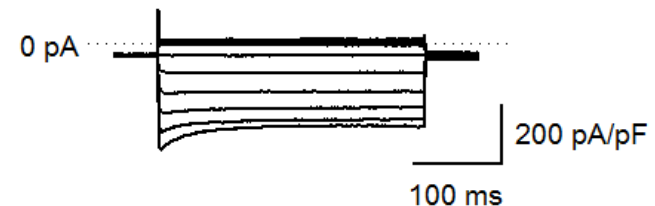
KCNJ2 WT



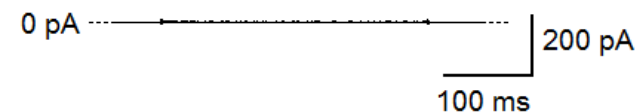
KCNJ2 WT + KCNJ2 Δ 302 1:1



KCNJ2 WT + KCNJ2 Δ 302 3:1



KCNJ2 Δ 302



Andersen-Tawil szindróma: KCNJ2 Δ 302 funkcionális karakterizálása

