

Congenitalis vitiumok genetikai heterogenitása és komplexitása

Nagy Dóra dr. ■ Széll Márta dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

A congenitalis vitiumok a leggyakoribb veleszületett rendellenességek, az összes fejlődési rendellenesség körülbelül egyharmadát alkotják. Klinikailag nagyon heterogén betegségecsoport, súlyosságuk, kezelhetőségük, prognózisuk széles skálán mozog, az egészen enyhétől a fatális kimenetelig. A congenitalis vitiumok előfordulhatnak multiplex fejlődési rendellenességek részeként, például kromoszómaaberrációkban, microdeletiók szindrómákban, monogénes betegségekben vagy izoláltan, szindrómához nem társultan. A szindrómás vitiumok az összes veleszületett szívfejlődési rendellenesség 25–40%-át, míg az izoláltak a 60–75%-át alkotják. Hagyományos és új generációs molekuláris genetikai módszerekkel számos genetikai eltérést sikerült már azonosítani, döntően a szindrómához társult veleszületett szívhibák hátterében, a cardiogenesis szempontjából kritikus fontosságú, evolúciósan erősen konzervált transzkripciós regulátorokat, signaling molekulákat és strukturális fehérjéket kódoló génekben. A genetikai okot azonban az izolált formák csak körülbelül a 11%-ában sikerül kimutatni. A cardiovascularis betegségek praenatalis, postnatalis diagnosztikájának, valamint a mellkasi és szívsebészeti műtéttechnikáknak a jelentős fejlődésével a congenitalis vitiummal született betegek túlélési esélyei és életminősége jelentősen javult az elmúlt évtizedek során. Egyre több beteg éri el a felnőtt és reprodukív életkort. Éppen ezért a veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikájának pontosabb megismerése elengedhetetlenül fontossá válik mind a diagnosztikának és a prognosztikának, mind a betegek pozitív családtervezésének szempontjából.

Orv Hetil. 2018; 159(17): 661–670.

Kulcsszavak: congenitalis vitiumok, kromoszómaaneuploidia, kópiaszám-változás, monogénes öröklődés, poligénes öröklődés

Genetic heterogeneity and complexity of congenital heart defects

Congenital heart defects are the most common birth defects, they account for approximately one third of all cases. They are clinically heterogeneous, vary widely in severity, treatability and prognosis and may occur as part of multiple developmental disorders, such as chromosome aberrations, microdeletion syndromes and monogenic diseases, or as isolated defects. Syndromic forms account for 25–40%, isolated forms for 60–75% of all cases. With conventional cytogenetic and next-generation molecular genetic methods, numerous genetic alterations have been identified in evolutionarily highly conserved genes of transcriptional regulators, signaling molecules and structural proteins, which are critical to normal cardiogenesis, mostly in cases with syndromic congenital heart defects. On the other hand, the genetic cause can be detected only in around 11% of isolated heart defects. The survival rate and life quality of patients with congenital heart defects have improved significantly in the last decades thanks to the remarkable development of prenatal, postnatal diagnostics as well as of heart and thoracic surgery of cardiovascular diseases. Since the number of patients, living into adulthood and reproductive age, is constantly increasing, the better understanding of the genetics of congenital heart defects may be crucial for the diagnosis, prognosis and positive family planning of patients.

Keywords: congenital heart defects, chromosomal aneuploidy, copy number variation, monogenic inheritance, polygenic inheritance

Nagy D, Széll M. [Genetic heterogeneity and complexity of congenital heart defects]. Orv Hetil. 2018; 159(17): 661–670.

(Beérkezett: 2018. január 10.; elfogadva: 2018. január 25.)

Rövidítések

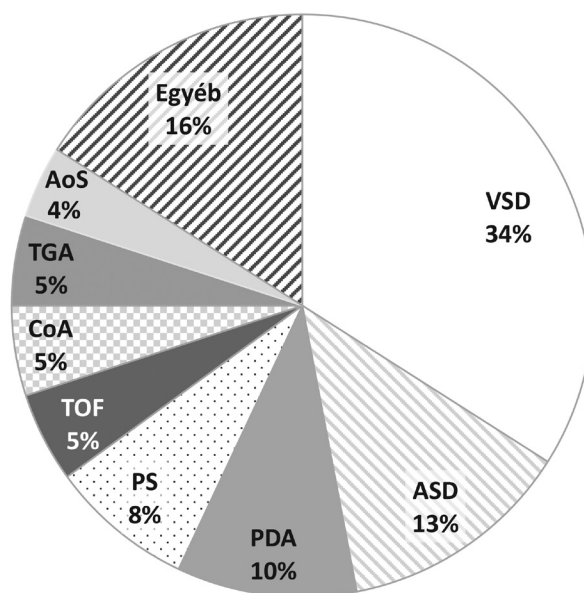
AD = autoszomális domináns öröklődés; AoS = aortastenosis; AR = autoszomális recesszív öröklődés; ASD = atrialis septumdefektus; AV-blokk = az atrioventricularis ingerületvezetés zavara; AVSD = atrioventricularis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CGH = (comparative genome hibridization) összehasonlító genomhibridizáció; CHD = (congenital heart disease) congenitalis vitium; CNV = (copy number variation) kópiaszám-változás; CoA = coarctatio aortae; DILV = kettős beáramlású jobb kamra; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; EMT = endocardialis-mesenchymalis transzformáció; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GUCH = (grown-up congenital heart disease) felnőtt CHD-s betegek; hCMP = hypertrophiás cardiomyopathia; HLHS = hypoplasias balszívfél-szindróma; iCHD = izolált congenitalis vitium; MLPA = multiplex ligatiodependens próbaamplifikáció; MP = mitralis prolapsus; PA = pulmonalis atresia; PAPVR = parciális tüdővéna-transzpozíció; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; PS = pulmonalis stenosis; TAC = truncus arteriosus communis; TAPVR = teljes tüdővéna-transzpozíció; TGA = teljes nagyér-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus; XL = X-kromoszóma-hoz kapcsolt öröklődés

A congenitalis vitiumok (congenital heart disease – CHD) a leggyakoribb veleszületett rendellenességek, az összes fejlődési rendellenesség körülbelül 28%-át alkotják. Incidenciájuk átlagosan 8–9/1000 élveszületés. A halvaszületések körülbelül 10%-ában, a vetélésekben pedig ennél is nagyobb arányban fordulnak elő. Világszerte körülbelül 1,35 millió újszülött születik CHD-val. *Van der Linde és mtsai* metaanalízist végeztek, hogy felmérjék a CHD-k gyakoriságát, megoszlását különböző populációkban, világviszonylatban. A gyermekvállalásban az anyai életkor növekedésével, illetve a diagnosztikus és szűrőmódszerek fejlődésének következtében a CHD-k születéskori prevalenciája az 1930-as évektől kezdve fokozatosan növekedett (0,6%-ról 9,1%-re). Ez utóbbi érték állandósult 1995 óta [1, 2].

A veleszületett szívfejlődési rendellenességek a csecsemőkor és kisgyermekkor morbiditásában és mortalitásában fontos szerepet töltenek be. Mivel klinikailag nagyon heterogén betegségecsoportot alkotnak, súlyosságuk, kezelhetőségük, prognózisuk széles skálán mozog, az egészen enyhe, évtizedekig tünetmentes és a fatális kimenetelű között [3].

A nyolc leggyakoribb CHD közé tartozik a ventricularis septumdefektus (VSD), az atrialis septumdefektus (ASD), a perzisztáló ductus arteriosus (PDA), a pulmonalis stenosis (PS), a Fallot-tetralógia (TOF), a coarctatio aortae (CoA), a teljes nagyér-transzpozíció (TGA) és az aortastenosis (AoS). Ezek prevalenciáját mutatja az *1. ábra* [1].

A congenitalis vitiumok előfordulhatnak multiplex fejlődési rendellenességek részeként, például kromoszóma-aberrációkban: Down-szindrómában, Turner-szindrómában, velocardiofacialis szindrómában (DiGeorge-szindróma, CATCH22), Williams–Beuren-szindrómá-



1. ábra

A congenitalis vitium gyakoribb típusainak prevalenciája a világon (n = 24 091 867)

Az ábra a *van der Linde és mtsai* által végzett metaanalízis [1] eredménye alapján készült, összesen 24 091 867 CHD-s beteg adatainak értékelésével

AoS = aortastenosis; ASD = atrialis septumdefektus; CHD = congenitalis vitium; CoA = coarctatio aortae; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; PS = pulmonalis stenosis; TGA = teljes nagyér-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus

ban; vagy izoláltan, szindrómához nem társultan (iCHD). A szindrómás CHD-k az összes CHD 25–40%-át, míg az izolált CHD-k a 60–75%-át alkotják [4]. Családi halmozódásuk, illetve az egy családon belüli súlyos és enyhébb formák együttes jelenléte alátámasztja, hogy kialakulásukban genetikai tényezőknek kiemelten fontos szerepük van, öröklődésükben több gén és környezeti hatás együttesen játszhat szerepet. Ezek alapján az iCHD-t korábban mint multifaktoriális betegséget tartották számon [5], ma azonban inkább olyan genetikai prediszpozíciónak tekintik, melyet befolyásolhatnak a környezeti tényezők. A genetikai prediszpozíció pedig poligénes jellegű, sok kis hatású genetikai variáns együttese alakítja ki, ritkán okozza csak egy locus vagy egy gén eltérése [6].

Az utóbbi években a genetikai vizsgálatok tárházának növekedésével számos genetikai eltérés derítették fényt a CHD-k hátterében [2, 4]. Ilyen genetikai vizsgálatok lehetnek a hagyományos citogenetikai vizsgálatok (kromoszómaanalízis és locus-specifikus FISH), kapcsoltsági tanulmányok és asszociációs vizsgálatok, kópiaszám-változást detektáló módszerek (például array-CGH, MLPA), új generációs szekvenálások (klinikai exom, teljesexom- vagy teljesgenom-szekvenálás), valamint az *in vitro* kísérletek és CHD-s állatmodellek létrehozása [7–11].

Ezen módszerek segítségével már számos genetikai eltérést sikerült azonosítani, döntően a szindrómához tár-

sult CHD-k hátterében, a cardiogenesis szempontjából kritikus fontosságú, evolúciósan erősen konzervált, transzkripció regulátorokat, signaling molekulákat és strukturális fehérjéket kódoló génekben. A genetikai hátteret azonban az iCHD-knak csak körülbelül a 11%-ában sikerül kimutatni [4, 12].

A magzati szív fejlődésének stádiumai és genetikája

A magzati fejlődés során a myocardiogenesis egy komplex és szenzitív folyamat, mely az intrauterin élet harmadik hetétől indul meg. Az embrió feji végében található a szív telepe (cardiogen lemez), amely a fejlődés során először a hasi oldalra, majd a mellkas területére kerül. A szívcső hosszanti növekedése meghaladja a rendelkezésre álló tér növekedési ütemét, ezért a szívcsövön görbületek keletkeznek. A pitvarok kezdeményei (atrium commune) fokozatosan a közös kamra (ventriculus communis) fölé, a nagyartériák törzse (truncus arteriosus) pedig a közös pitvar elé kerül. A septatio során a pitvarok elülső és hátsó faláról induló képződmény alkotja a pitvari sövényt (rajta a magzati életben keringést biztosító foramen ovaléval), a kamrák közötti sövényt pedig alulról felfelé növekvő sarló alakú redő alakítja ki, melynek felső kötőszövetes része, a pars membranacea, a nagyartériákat szétválasztó sövény kifejlődésében is szerepet játszik. A truncus arteriosusban egy spirális alakban kifejlődő sövény választja majd szét a truncus pulmonalist és az aortát. A szív megközelítőleg a 7–8. héten éri el végleges alakját. A billentyűk kialakulása az úgynevezett endocardialis-mesenchymalis transzformáció (EMT) során kezdődik, amikor az endocardiumsejtek mesenchymalis fenotípusúvá válnak, proliferálnak, a hialuronmátrixot proteoglikánokkal, matricellularis és strukturális fehérjékkel átalakítva létrehozzák az endocardialis párnákat. Ezek a lumen felé növekedve és terjedve fogják kialakítani az atrioventricularis billentyűket [12–15].

Modellvizsgálatok igazolták, hogy e folyamatokban számos összetett jelátviteli útvonal térben és időben összehangolt működése játszik szerepet. Ilyen például a TGF β /Wnt-, a Bmp-útvonal, a NOTCH-signaling vagy a RAS/MAPK-útvonal [16–19]. Az ezen útvonalakban részt vevő receptorok, ligandok, transzkripció faktorok, mikro-RNS-ek és az ezeket kódoló génekben történő változások az utóbbi években egyre inkább a vizsgálatok középpontjába kerültek [16, 20]. Feltételezhető, hogy a signaling génekben bekövetkező mutációk szerepet játszanak az iCHD kialakulásában. Ezek alapján sikerült számos hajlamosító gént (és azok variánsait) azonosítani különböző típusú iCHD-kban: például ASD-ben, VSD-ben a *CITED2*, *GATA4*, *GATA6* géneket, TOF-ban a *NKX2-5*, *GATA4*, *GATA6*, *JAG1*, *TBX1* géneket, hypoplasias balszívfél-szindrómában (HLHS) a *GJA1*, *NKX2-5* géneket vagy aortabillentyű-rendellenességekben az *ELN*, *NOTCH1* géneket [12, 20–24].

Nem genetikai tényezők hatása a myocardiogenesisre

A veleszületett szívfejlődési rendellenességek kialakulásában összefüggések mutathatók ki a nemmel, a rasszal és a graviditás során a magzatot ért hatásokkal [4]. A környezeti teratogén ágensek közül a dioxinokról, a poliklórozott bifenilekről, a rovarirtó szerekéről és a szerves oldószerekről bebizonyították, hogy a várandósság alatti expozíciójuk hozzájárul a CHD-k kialakulásához. Az anyai tényezők közül például a gestációs diabetes, a diabetes mellitus, a fenilketonuria, a hyperpyrexiaival járó anyai megbetegedések, a fertőzések közül például a rubéola, a gyógyszerek közül az A-vitamin-származékok, a thalidomid, az antiepileptikumok szedése, valamint az alkoholfogyasztás és a marihuána használata bizonyítottan növeli a CHD-k kialakulásának gyakoriságát, de az obesitas és a hypercholesterinaemia is rizikófaktorként szerepel [1, 2, 25].

Genetikai tényezők a congenitalis vitiumok kialakulásában

Számbeli kromoszóma-rendellenességhez társuló szindrómás congenitalis vitiumok

Az összes kromoszóma-rendellenesség körülbelül 30%-ában diagnosztizálható CHD [4]. A legismertebb és legkönnyebben kimutatható kromoszóma-rendellenességek az aneuploidiák (számbeli eltérések), melyek a szindrómához és multiplex fejlődési rendellenességekhez társuló CHD-k körülbelül 3–18%-áért felelősek [8, 26]. Ezek hagyományos, illetve nagy felbontású kariotipizálással detektálhatók. A CHD-val társuló leggyakoribb aneuploidiákat az *1/a táblázat* mutatja [2, 8, 22, 26, 27].

Kis és nagy kromoszómaszerkezeti rendellenességek, kópiaszám-változások szindrómás congenitalis vitiumokban

Kópiaszám-változásokról (CNV – „copy number variation”) akkor beszélünk, ha az autoszómákon az adott genomi régió vagy kromoszómalocus a normális két kópia helyett ennél kevesebb vagy ennél több példányban található meg. Hiány esetén deletióról, többlet esetén pedig duplicatióról beszélünk. Kis kromoszómaeltérésnek (microdeletio, microduplicatio) nevezzük az általában 5 megabázisnál (5000 kilobázisnál) kisebb szerkezeti eltéréseket. Nagyságukból adódóan ezeket hagyományos kariotipizálással ritkán lehet detektálni. Genetikai diagnózisuk teljesgenom-összehasonlító vizsgálattal (array-CGH) vagy fluoreszcensen jelölt próbák célzott, locus-specifikus hibridizálásával (locus-specifikus FISH-próba), esetleg multiplex ligatiodependens próbák amplifikációjával (MLPA) lehetséges. Szindrómás congenitalis vitiumok

1/a táblázat | Kromoszómaaneuploidiák congenitalis vitiumokban [2, 8, 22, 26, 27]

Szindróma	Kromoszóma-rendellenesség	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
Down-szindróma	21-triszómia	40–50	ASD, VSD, AVSD, TOF	Brachycephalia, hypotonia, facialis dysmorphia, mentális retardáció, 4 ujjas barázda	1:700
Edwards-szindróma	18-triszómia	90–100	ASD, VSD, PDA, TOF, DORV, CoA, BAV	Polyhydramnion, microcephalia, facialis dysmorphia, prominens occiput, hypertonia, ujjtartási rendellenesség, dongaláb, diaphragma hernia, omphalocele, súlyos mentális retardáció	1:6000–8000
Patau-szindróma	13-triszómia	80–100	ASD, VSD, PDA, HLHS	Microcephalia, holoprosencephalia, súlyos mentális retardáció, microphthalmia, polydactylia, cheilopalatoschisis, omphalocele, az urogenitalis traktus fejlődési rendellenessége	1:8000–15 000
Turner-szindróma	45,X0	25–50	CoA, BAV, AoS, HLHS	Alacsony növekedés, pterygium colli, lábhát-kézfej ödéma újszülöttkorban, lenőtt hajvonal, csikgonádok, primer amenorrhoea	1:2500 lány
Klinefelter-szindróma	47,XXY	50	PDA, ASD, MP	Magas növekedés, hypogonadismus, kisméretű testisek, késői pubertás, a pszichomotoros fejlődés változó mértékű késése	1:1000 fiú

AoS = aortastenosis; ASD = atrialis septumdefektus; AVSD = atrioventricularis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CHD = congenitalis vitium; CoA = coarctatio aortae; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; HLHS = hypoplasiás balszívfél-szindróma; MP = mitralis prolapsus; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus

mok esetén az eltérések döntően microdeletiók. Általánosságban jellemző rájuk a pszichomotoros fejlődés késése, a különböző súlyosságú mentális retardáció, különböző szervek fejlődési rendellenességei, skeletalis eltérések és egy karakterisztikus vagy akár többféle szívfejlődési rendellenesség együttes kialakulása. A leggyakoribb microdeletiós szindrómákat és a hozzájuk társuló CHD-kat az 1/b táblázat foglalja össze [22, 27–31]. Ezek közül kiemelendő a DiGeorge-szindróma, a Williams–Beuren-szindróma és az 1p36-deletio, prevalenciájuk, illetve CHD-val való gyakori társulásuk miatt. A microdeletiók által okozott kórképekről általánosságban elmondható, hogy klinikai megjelenésük nagyon változatos és különböző súlyosságú lehet az érintett genomi régió nagyságától és a benne található génektől függően. A fenotípus kialakulásához a kritikus régió deletiójának be kell következnie. Ez a régió („critically deleted region”) általában az adott szerv, szervek normális fejlődéséhez szükséges gént/géneket tartalmazza, melyek haploinsufficienciája, azaz a normális kettő helyett csak egy példányban való jelenléte a betegség kialakulásához vezet. A kritikus régióban például DiGeorge-szindrómában a *TBX1*-gén, a Williams–Beuren-szindrómában az *ELN*-gén található. Az előbbi egy transzkripciósfaktort kódol, mely számos szerv fejlődésében, jelátviteli útvonalban játszik szerepet, míg az utóbbi az elasztin fehérjét kódolja, amely a szervek, szövetek rugalmasságát befolyásolja. Tipikusan deletált régióknak azt nevezzük, amely a betegek többségében előfordul, például DiGeorge-szindrómában ez egy körülbelül 3 megabázis nagyságú régió a 22q11-locuson [30, 31].

A microdeletiós szindrómák általában sporadikus előfordulásúak, és *de novo* keletkeznek a probandben, de bizonyos típusaikban, különösen enyhébb fenotípusok esetén, családi halmazódást is meg lehet figyelni autoszomális domináns öröklődésmenettel. Ritkábban egy kiegyensúlyozott szülői transzlokáció (olyan kromoszómaszerkezeti átrendeződés, mely a kromoszóma dózist nem változtatja meg) kiegyensúlyozatlanná válik, azaz az átrendeződés következtében a magzatba bizonyos kromoszómaszakaszból a hiány vagy a többlet kerül (például Wolf–Hirschhorn-szindrómában), vagy összetettebb kromoszómaszerkezeti átrendeződések (például inverz duplicatio „cat-eye”-szindrómában) okozhatják az adott régió deletióját vagy duplicatioját (1/b táblázat) [22, 27–31].

Monogénes betegségekhez társuló, szindrómás congenitalis vitiumok

A fibrillin1-génben bekövetkező mutációk felfedezésével a Marfan-szindróma volt az egyik első, genetikailag azonosított, jellegzetesen szívfejlődési rendellenességgel társuló monogénes szindróma, melyet ezt követően számos egyéb betegség – Holt–Oram-, Alagille-, Noonan-szindróma – is követett [4]. Ez utóbbi egy szélesebb spektrumot felölelő betegségcsoportba, a RASopathiák közé tartozik. Nevüket onnan kapták, hogy a RAS/MAPK jelátviteli útvonal valamely pontját kódoló génben bekövetkező mutáció okozza a klinikai tüneteket. Idetartozik a Noonan-szindróma mellett a cardiofaciocutan, a Costello-, a LEOPARD-, a Legius- és a Mazzanti-szindróma

1/b táblázat | Kis és nagy kromoszómaszerkezeti eltérések szindrómás congenitalis vitiumokban [22, 27–31]

Szindróma	Kromoszóma-eltérés /kópia-szám-változás	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
DiGeorge-szindróma (velocardio-facialis szindróma, CATCH22)	22q11.2-microdeletio (általában 1,5–3 Mb), <i>de novo</i> vagy AD (6–28%)	>75	TOF, VSD, aortaív-interruptio és egyéb aortaív-anomáliák, TAC	Thymushiány és parathyroid hypoplasia, immundeficiencia, hypocalcaemia, gyakori infekciók, facialis dysmorphia, a beszédféjlődés késése, tanulási nehézségek, tracheastenosis, veseféjlődési rendellenességek	1:2000–4000
1p36-Microdeletio	1p36-deletio, <i>de novo</i>	43–70	CMP, bal kamrai non-kompakt CMP, Ebstein-anomália, PDA	Mentális retardáció, epilepszia, facialis dysmorphia, halláskárosodás, microcephalia	1:5000–10 000
Williams–Beuren-szindróma	7q11.23-microdeletio (általában 1,5–1,8 Mb), <i>de novo</i> vagy AD (ritkán)	50–85	Supravalvularis AoS, perifériás PS	Csecsemőkori hypercalcaemia, „koboldarc”, a pszichomotoros féjlődés késése, barátságos viselkedés, halláscsökkenés	1:7500–10 000
„Cri-du-chat”-szindróma	5p15.2/5pter-deletio, <i>de novo</i>	10–55	VSD, PDA, ASD, TOF	Facialis dysmorphia, súlyos pszichomotoros és mentális retardáció, epilepszia, macskanyávogásra hasonlító sírási hang	1:20 000–50 000
„Cat-eye”-szindróma	22q11 inverz duplicatio / parciális 22-tetrasomia vagy trisomia, <i>de novo</i>	>50	TAPVR, TOF	Iris coloboma, anus atresia, renalis malformatiók, periauricularis fibroma, fistula	1:50 000–150 000
Wolf–Hirschhorn-szindróma	4pter-deletio (0,5–2 Mb), 50–60%-ban <i>de novo</i> , kb. 40%-ban kiegyensúlyozatlan transzlokáció a deletiót tartalmazza	50	ASD, VSD, PS, AoI, TAC, aortaív-anomáliák, PDA	Intrauterin és postnatalis növekedésbeli elmaradás, mentális retardáció, convulsiók, facialis dysmorphia: „görög sisak”, microcephalia, hypotonia, cheilopalatoschisis, scoliosis, hallásvesztés	1:50 000
Jacobsen-szindróma	11q23-deletio, <i>de novo</i> , AD	>50	HLHS, a bal kamrai kiáramlási traktus rendellenességei	Növekedésbeli és pszichomotoros retardáció, trigonocephalia, strabismus, camptodactylia, isoimmun thrombocytopenia, facialis dysmorphia	1:100 000
1q21-Microdeletio	1q21.1-deletio (1,35 Mb), <i>de novo</i>	87	Balszívfél-obstrukció: CoA, AoS, BAV (40%), VSD (27%), conotruncalis anomáliák: (20%)	Facialis dysmorphia, a féjlődés késése	Kb. 65 eset

AD = autoszomális domináns; AoI = aortainsufficiencia; AoS = aortastenosis; ASD = atrialis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CHD = congenitalis vitium; CMP = cardiomyopathia; CoA = coarctatio aortae; HLHS = hypoplasiás balszívfél-szindróma; Mb = megabázis; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; PS = pulmonalis stenosis; TAC = truncus arteriosus communis; TAPVR = teljes tüdővéna-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus

vagy a neurofibromatosis 1-es típusa. Ez az útvonal a sejtciklus, a sejtosztódás és a növekedés szabályozásában játszik fontos szerepet. Az egy-egy génjében bekövetkező mutáció hozzájárulhat daganatok kialakulásához (lásd neurofibromatosisban, Costello-szindrómában) vagy

akár a szívizomzat hipertrofizáltságához (például hCMP Noonan-szindrómában).

Az ismertebb és gyakoribb monogénes szindrómákhoz társuló CHD-k, valamint az egyéb klinikai jellemzők összefoglalása a 2. táblázatban látható [21, 22, 27–29].

2. táblázat | Monogénis betegségekhez társuló congenitalis vitiumok [21, 22, 27–29]

Szindróma	Kóroki gén(ek) /öröklődésmenet/	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
Noonan-szindróma	<i>PTPN11</i> (50%), <i>SOS1</i> (13%), <i>RAF1</i> (5%), <i>RIT1</i> (5%), <i>KRAS</i> (<5%), <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> (<1%), <i>SHOC2</i> , <i>PPP1CB</i> , <i>CBL</i> , <i>RRAS</i> , <i>LZTR1</i> , <i>SOS2</i> /AD, AR/	50–80	PS dysplasiás pulmonalis billentyűvel, VSD, AVSD, hCMP, CoA	Alacsony növés, pterygium colli, a pszichomotoros fejlődés késése, facialis dysmorphia, mellkasdeformitás, cryptorchismus	1:1000–2500
Marfan-szindróma	<i>FBN1</i> (95–98%), <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> /AD/	>90	Aortagyök-dilatatio és -dissectio, MP	Magas, astheniás testalkat, arachnodactylia, pectus excavatum / carinatum, scoliosis, ectopia lentis, spontán pneumothoraxra való hajlam, dura ectasia, striák	1:5000–10 000
Heterotaxia-szindrómák	<i>ZIC3</i> , <i>CFCL1</i> , <i>CITED2</i> , <i>GATA4</i> , <i>NKX2-5</i> , <i>LEFTY2</i> , <i>CRELD1</i> , <i>FOXH1</i> (összesen >60 gén) /AD, AR, XL/	~100	DORV, DILV, TGA, AVSD	Intestinalis malrotatio, hypersplenia	1:10 000
CHARGE-szindróma	<i>CHD7</i> , <i>SEMA3E</i> /AD/	75–80	ASD, VSD, billentyűdefektus	Coloboma, microphthalmia, choana atresia, a somatomotoros fejlődés késése, fülfejlődési rendellenesség, urogenitalis fejlődési rendellenesség	1:12 000–15 000
Kabuki-szindróma	<i>KMT2D</i> , <i>KDM6A</i> /AD/	31–55	VSD, ASD, TOF, CoA, PDA, TGA, jobb-Tawara-szár-blokk	Postnatalis alacsony növés, mentális retardáció, facialis dysmorphia, gerincdeformitás, palatoschisis, rekurrens otitis media	1:32 000
Ellis-van Creveld-szindróma	<i>EVC</i> , <i>EVC2</i> /AR/	60	ASD	Skeletalis dysplasia: rövid végtagok, rövid bordák, postaxialis polydactylia, köröm- és fogdysplasia	1:60 000–200 000
Alagille-szindróma	<i>JAG1</i> (94%), <i>NOTCH2</i> (2%) /AD/	90	PS, TOF, ASD, VSD, perifériás PS	Epeút-hypoplasia, cholestasis, facialis dysmorphia, pillangócsigolyák, a növekedés elmaradása, patkóvese, halláscsökkenés	1:70 000
Holt-Oram-szindróma	<i>TBX5</i> (>75%) /AD/	75	ASD, VSD, ASVD, progresszív AV-blokk	Praeaxialis radius malformatio, radialis dysplasia, halluxdeformitás	1:100 000
Costello-szindróma	<i>HRAS</i> (80–90%) /AD/	63	PS, hCMP, az ingerületvezetés zavara	Alacsony növés, a pszichomotoros fejlődés késése, facialis dysmorphia, ritkás, finom, göndör haj, mentális retardáció, nasolabialis papillomák, macrocephalia, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma	1:300 000–1 250 000
Cardiofaciocutan szindróma	<i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> /AD/	71	PS, ASD, hCMP	Facialis dysmorphia, mentális retardáció, száraz, vékony, ritkás haj, keratosis pilaris, nevosok	Kb. 200–300 beteg
LEOPARD-szindróma	<i>PTPN11</i> (85%), <i>RAF1</i> , <i>BRAF</i> /AD/	80–99	PS, az ingerületvezetés zavara	Lentiginosis, hypertelorismus, a növekedés késése, genitalis fejlődési rendellenesség, sensorialis siketség	Kb. 200 eset világszerte
CHAR-szindróma	<i>TFAP2b</i> /AD/		PDA	Facialis dysmorphia, megrövidült 5. ujj, clinodactylia	Néhány családban
Adams-Oliver-szindróma	<i>ARHGAP31</i> , <i>RBPJ</i> , <i>DOCK6</i> , <i>EOGT</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>DLL4</i> /AD, AR/	20	A bal kamrai kiáramlási traktus obstrukciója: BAV, korai aortabillentyű-kalcifikáció	Fejbőri aplasia cutis congenita, végtagfejlődési rendellenesség: ujjanomáliák	Nagyon ritka

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; ASD = atrialis septumdefektus; AV-blokk = atrioventricularis ingerületvezetési blokk; AVSD = atrioventricularis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CHD = congenitalis vitium; CoA = coarctatio aortae; DILV = kettős beáramlású jobb kamra; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; hCMP = hypertrophiás cardiomyopathia; MP = mitralis prolapsus; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; PS = pulmonalis stenosis; TGA = teljes nagyér-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; XL = X-kromoszómához kapcsolt öröklődésment; VSD = ventricularis septumdefektus

A szindrómához nem társuló, izolált congenitalis vitiumok genetikai háttere

Kópiaszám-változások a humán genom körülbelül 12%-át érintik [4]. Nagy betegpopulációkon végzett tanulmányok kimutatták, hogy a 250 kilobázisnál nagyobb CNV-k szignifikánsan nagyobb számban fordulnak elő különböző fejlődési rendellenességekben szenvedőkben, így a CHD-s betegekben is, mint az egészséges populációban. A nagyobb, több (fehérjekódoló) gént is tartalmazó és *de novo* keletkezett CNV-k nagyobb valószínűséggel patogének, mint a kisebb, (fehérjekódoló) gént nem tartalmazók és a populáció >1%-ában előfordulók [32]. Az esetek (congenitalis fejlődési rendellenességek, mentális retardáció, fejlődésmaradás, autizmus, skizofrénia stb.) körülbelül 15%-ában mutathatók ki CNV-k. A CNV-k izolált CHD-kban is előfordulhatnak, amikor extracardialis tünet nem található. Számos tanulmány

vizsgálta a CNV-k előfordulását különböző típusú iCHD-kban, azonban ezek valódi patogenitása nem minden esetben bizonyított. Izolált szívfejlődési rendellenességekben gyakrabban lehet microduplicatiókat detektálni, míg szindrómás vagy extracardialis tünetekkel társuló congenitalis vitiumokban inkább a microdeletiók dominálnak. Az eddig ismert, gyakoribb CNV-k és iCHD-k összefoglalása a 3/a táblázatban látható [2, 10, 33, 34].

A ritka CNV-k által lefedett régiókban található gének, illetve a patomechanizmus alapján kandidánsnak tartott gének vizsgálatával lehetőség nyílik a hajlamosító, illetve kóroki gének azonosítására iCHD-k hátterében. Eddig azonban az izolált szívfejlődési rendellenességekkel egyértelműen összefüggésbe hozható gének száma igen csekély, és a betegek csak kis hányadában mutatható ki bennük mutáció. Ennek oka elsősorban az iCHD-k

3/a táblázat | Kópiaszám-változások izolált congenitalis vitiumokban [2, 10, 33, 34]

Locus	Méret (Kb)	Kópiaszám-változás	A locuson található gének száma	A CHD típusa
1q21.1	400–4000	Duplicatio, deletio	3–45	TOF, AoS, CoA, PA, VSD
3p25.1	175–12 000	Duplicatio	2	TOF
3q22.1–3q26.1	680–32 000	Duplicatio, deletio	300	DORV, TAPVR, AVSD
4q22.1	45	Duplicatio	1	TOF
5q14.1–5q14.3	5000–5500	Duplicatio	40 000	TOF
5q35.3	260–1700	Duplicatio	19–38	TOF
7q11.23	300	Duplicatio	5–8	HLHS, Ebstein-anómália
8p23.1	67–12 000	Duplicatio, deletio	≥4	AVSD, VSD, TOF, ASD, BAV
9q34.3	190–260	Deletio	2–9	TOF, CoA, HLHS
10q24.32	25–150	Duplicatio	1–2	TGA
11p11.2	100–470	Duplicatio, deletio	1–7	CoA, TOF
11p15.5	250–270	Duplicatio	13	DILV, AoS
11q24.2–11q25	1800–10 000	Duplicatio, deletio		HLHS, CoA
13q14.11	550–1400	Duplicatio	≥7	TOF, TAPVR, VSD, BAV
15q11.2	230–2200	Duplicatio, deletio	≥4	CoA, BAV, ASD, VSD, TAPVR, összetett balszívfél-rendellenesség
16p13.11	1200–2900	Duplicatio, deletio	11–14	HLHS, CoA, BAV
18q11.1–18q11.2	300–6100	Duplicatio	1–28	VSD
19q13.3	52–800	Duplicatio, deletio	1–34	TOF
20p12.2–20p11.1	34–14 500	Duplicatio	≥5	TOF, TGA
21q21.3	1100	Duplicatio		HLHS, CoA
Xp22.2	500–600	Duplicatio	2–4	TOF, AVSD

AoS = aortastenosis; ASD = atrialis septumdefektus; AVSD = atrioventricularis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CHD = congenitalis vitium; CoA = coarctatio aortae; DILV = kettős beáramlású jobb kamra; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; HLHS = hypoplasiás balszívfél-szindróma; PA = pulmonalis atresia; TAPVR = teljes tüdővéna-transzpozíció; TGA = teljes nagyér-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus

jelentős klinikai és genetikai heterogenitása [2–4, 21]. A több tanulmány által is igazolt gének közé tartozik a *GATA4* (ASD, VSD, AVSD, TOF), az *NKX2-5* (septumdefektusok, TOF, a bal kamrai kiáramlási traktus obstrukciójával járó CHD-k) vagy a *NOTCH1* (a bal kamrai kiáramlási traktus obstrukciójával járó congenitalis vitiumok). Az iCHD-kkal eddig összefüggésbe hozott, hajlamosító vagy már bizonyítottan kóroki gének összefoglalása a 3/b táblázatban látható [2–4, 21, 35].

Következtetés

A kutatási és diagnosztikai metodikák rohamos fejlődésével egyre több információt kapunk a veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikai hátteréről. Ezeknek az eredményeknek az értelmezése azonban nemcsak klinikai változatosságuk, hanem genetikai heterogenitásuk miatt sem egyszerű feladat. Hiszen ugyanakkor a gének ugyanazon mutációja két különböző fenotípussal is járhat és for-

3/b táblázat | Kóroki és hajlamosító gének izolált congenitalis vitiumokban [2–4, 21, 35]

Receptorok, ligandok, signaling		Transzkripciós faktorok és kofaktorok		Strukturális fehérjék	
Gén	CHD-típus	Gén	CHD-típus	Gén	CHD-típus
<i>ACVR1</i>	AVSD	<i>ALK2</i>	AVSD	<i>ACTC</i>	ASD
<i>ACVR2B</i>	PS, DORV, TGA, dextrocardia	<i>ANKRD1</i>	TAPVR	<i>ELN</i>	Izolált supra-avalvularis AoS, PS, AoS, (Williams–Beuren-szindróma)
<i>ALDH1A2</i>	TOF	<i>CITED2</i>	ASD, VSD	<i>MYH6</i>	ASD, hCMP, TA, AoS, TGA
<i>BMPR2</i>	ASD, VSD pulmonalis hypertenzióval	<i>CRELD1</i>	AVSD	<i>MYH7</i>	ASD, Ebstein-anomália
<i>CFC1</i>	TOF, TGA, AVSD, ASD, VSD, DORV, aortaív-interruptio	<i>GATA4</i>	ASD, VSD, PS, TOF, AVSD, PAPVR	<i>MYH11</i>	PDA, aortaaneurysma
<i>CRELD1</i>	ASD, VSD	<i>GATA5</i>	AVSD		
<i>FOXH1</i>	TOF, TGA	<i>GATA6</i>	ASD, VSD, PS, TOF, AVSD, PDA, a kiáramlási traktus defektusa		
<i>GDF1</i>	TOF, TGA, DORV, heterotaxia	<i>HAND1</i>	TOF		
<i>GJA1</i>	ASD, HLHS, TAPVR, (oculodentodigitalis dysplasia)	<i>HAND2</i>	TOF		
<i>JAG1</i>	AoS, TOF, (Alagille-szindróma)	<i>IRX4</i>	VSD		
<i>LEFTY2</i>	TGA, AVSD, CoA, a lateralitás defektusa	<i>MED13L</i>	TGA		
<i>MED13L</i>	TGA, DORV	<i>NKX2-5</i>	ASD, VSD, TOF, HLHS, CoA, TGA, aortaív-interruptio, a kiáramlási traktus defektusa		
<i>NODAL</i>	TGA, PA, TOF, DORV, TAPVR, AVSD, dextrocardia	<i>NKX2-6</i>	Conotruncalis malformációk		
<i>NOTCH1</i>	BAV, AoS, CoA, HLHS	<i>PITX2</i>	ASD, VSD, TGA, DORV, AVSD, (Axenfeld–Rieger-szindróma)		
<i>NOTCH2</i>	PS, TOF	<i>TBX1</i>	TOF (DiGeorge-szindróma)		
<i>PDGFRA</i>	TAPVR	<i>TBX5</i>	AVSD, ASD, VSD (Holt–Oram-szindróma)		
<i>SMAD6</i>	BAV, CoA, AoS	<i>TBX20</i>	ASD, VSD		
<i>TAB2</i>	A kiáramlási traktus defektusa	<i>TFAP2B</i>	PDA (Char-szindróma)		
<i>TDGF1</i>	TOF, VSD	<i>ZIC3</i>	TGA, PS, DORV, TAPVR, ASD, HLHS, VSD, dextrocardia, a lateralitás defektusa		
<i>VEGF</i>	CoA, a kiáramlási traktus defektusa	<i>ZFPM2</i>	TOF, DORV		

AoS = aortastenosis; ASD = atrialis septumdefektus; AVSD = atrioventricularis septumdefektus; BAV = bicuspidalis aortabillentyű; CHD = congenitalis vitium; CoA = coarctatio aortae; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; hCMP = hypertrophiás cardiomyopathia; HLHS = hypoplasiás balszívfél-szindróma; PA = pulmonalis atresia; PAPVR = parciális tüdővéna-transzpozíció; PDA = perzisztáló ductus arteriosus; PS = pulmonalis stenosis; TA = tricuspidalis atresia; TAPVR = teljes tüdővéna-transzpozíció; TGA = teljes nagyér-transzpozíció; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = ventricularis septumdefektus

dítva. A részletes genotípus-fenotípus összehasonlítások, nagyszámú eset-kontroll tanulmányok, a trio- (proband és a szülők együttes genetikai analízise) és a kiterjesztettebb családvizsgálatok segíthetnek a megértésükben.

Bár ezen összefoglaló döntően csak a kódoló régiókban bekövetkezett változásokat ismertette, a CHD-k komplexitásához ezenfelül még hozzájárulnak a genom nem kódoló, regulátoros, intronikus, intergénikus szakaszain (például promoterekben, enhancerekben, szuppresszorokban, inszulátorokban, nem kódoló RNS-ekben) bekövetkező változások, valamint az epigenetikai módosulások (például metiláció, acetiláció), melyek szintén befolyásolják a végleges fenotípust [36–38]. Ezekről azonban még igen kevés információval rendelkezünk. Az új technológiai lehetőségek finomításával (array-CGH, teljesexom-szekvenálás, teljesgenom-szekvenálás, transzkriptom-analízis) és az ezekhez társuló bioinformatikai és biostatistikai módszerek fejlesztésével egyre több, CHD-hoz kapcsolható genetikai eltérés felderítésére lesz lehetőség a jövőben.

Korábban a congenitalis vitiumok miatti halálozások közel fele csecsemőkorban következett be. Azonban a cardiovascularis betegségek praenatalis és postnatalis diagnosztikájának, a mellkasi és szívsebészeti műtéteknél a jelentős fejlődésével a CHD-val született betegek túlélési esélyei és életminősége jelentősen javult az elmúlt évtizedek során [39]. Az első életévüket túlélő CHD-s gyermekek több mint 75%-a eléri a felnőtt, reprodukív életkort [2]. Így a felnőtt congenitalis vitiumos betegpopuláció (GUCH) folyamatos és stabil növekedése figyelhető meg [40]. Éppen ezért a szívfejlődési rendellenességek etiológiájának pontosabb megismerése elengedhetetlenül fontossá válik. A genetikai ismeretek bővülése nemcsak a diagnosztikában és a prognosztikában segítheti a klinikust, de esetleg a későbbiekben terápiás célpontok azonosításához is hozzájárulhat, és a betegek pozitív családtervezésében is fontos szerepet játszhat.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: N. D.: Irodalom keresése, a cikk összeállítása és megírása. Sz. M.: A kézirat szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2241–2247.
- [2] Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease – the glass half empty. *Circ Res.* 2013; 112: 707–720.
- [3] Muntean I, Togănel R, Benedek T. Genetics of congenital heart disease: past and present. *Biochem Genet.* 2017; 55: 105–123.
- [4] Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6: 91–97.
- [5] Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37: 25–43.
- [6] Digilio MC, Marino B. What is new in genetics of congenital heart defects? *Front Pediatr.* 2016; 4: 120.
- [7] McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, et al. Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 811–819.
- [8] Trevisan P, Zen TD, Rosa RF, et al. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101: 495–501.
- [9] Dorn C, Grunert M, Sperling SR. Application of high-throughput sequencing for studying genomic variations in congenital heart disease. *Brief Funct Genomics* 2014; 13: 51–65.
- [10] Sanchez-Castro M, Eldjouzi H, Charpentier E, et al. Search for rare copy-number variants in congenital heart defects identifies novel candidate genes and a potential role for FOXC1 in patients with coarctation of the aorta. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9: 86–94.
- [11] Tory K, Fekete Gy. Genetic methods from a bird's eye view. [Genetikai módszerek madártávlattól.] *Gyermekgyógyászat* 2016; 67: 200–202. [Hungarian]
- [12] Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008; 451: 943–948.
- [13] Sadler TW. (ed.) Langman's medical embryology. [Langman orvosi embryologia.] *Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999.* [Hungarian]
- [14] Srivastava D, Olson AN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000; 407: 221–226.
- [15] Lindsey SE, Butcher JT, Yalcin HC. Mechanical regulation of cardiac development. *Front Physiol.* 2014; 21: 318.
- [16] Dyer LA, Moskowitz I, Patterson C. Molecular basis of cardiac development. In: Willis M, Homeister J, Stone J (eds.) *Cellular and molecular pathobiology of cardiovascular disease.* Elsevier, Amsterdam, 2014; pp. 1–22.
- [17] Harmelink C, Jiao K. Bone morphogenetic protein signaling pathways in heart development and disease. In: Syamasundar Rao P (ed.) *Congenital heart disease – selected aspects.* InTech, Rijeka, 2012; pp. 97–107.
- [18] Wang RN, Green J, Wang Z, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis.* 2014; 1: 87–105.
- [19] Gessert S, Kühl M. The multiple phases and faces of Wnt signaling during cardiac differentiation and development. *Circ Res.* 2010; 107: 186–199.
- [20] Foffa I, Ait AL, Panesi P, et al. Sequencing of *NOTCH1*, *GATA5*, *TGFBR1* and *TGFBR2* genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet.* 2013; 14: 44.
- [21] OMIM Database. Available from: <http://www.omim.org> [accessed: January 25, 2018].
- [22] Orphanet Database. Available from: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [accessed: January 25, 2018].
- [23] Human Gene Mutation Database. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> [accessed: January 25, 2018].
- [24] LaHaye S, Lincoln J, Garg V. Genetics of valvular heart disease. *Curr Cardiol Rev.* 2014; 16: 487.
- [25] Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 2995–3014.

- [26] Ujfalusi A. Genetic background of Turner-syndrome. [Turner-szindróma genetikai háttere.] Gyermekgyógy Továbbk Sze. 2017; 22: 106–109. [Hungarian]
- [27] Genetics Home Reference. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition> [accessed: January 25, 2018].
- [28] GeneReviews. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> [accessed: January 25, 2018].
- [29] GARD. Genetic and Rare Diseases Information Center. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases> [accessed: January 25, 2018].
- [30] Kádár K. 22q11 deletions in conotruncal anomalies. [Conotruncalis szívfejlődési rendellenességekben igazolt 22q11 microdeletio.] Orv Hetil. 2005; 146: 363–366. [Hungarian]
- [31] Till Á, Hadzsiev K, Lőcsei-Fekete A, et al. Catch-22? Wide variety of phenotypes associated with the chromosome 22q11 deletion syndrome in two patients. [A 22-es csapdája? A 22q11 kromoszóma deletióis szindróma változatos klinikai megjelenése két eset kapcsán.] Orv Hetil. 2015; 156: 1834–1838. [Hungarian]
- [32] Glessner JT, Bick AG, Ito K, et al. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. Circ Res. 2014; 115: 884–896.
- [33] Hanchard NA, Umana LA, D'Alessandro L, et al. Assessment of large copy number variants in patients with apparently isolated congenital left-sided cardiac lesions reveals clinically relevant genomic events. Am J Med Genet. 2017; 173: 2176–2188.
- [34] Liu L, Wang HD, Cui CY, et al. Application of array-comparative genomic hybridization in tetralogy of Fallot. Medicine 2016; 95: e5552.
- [35] Li YJ, Yang YQ. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. Expert Rev Mol Diagn. 2017; 17: 393–401.
- [36] Postma AV, Bezzina CR, Christoffels VM. Genetics of congenital heart disease: the contribution of the noncoding regulatory genome. J Hum Genet. 2015; 61: 13–19.
- [37] Grunert M, Dorn C, Cui H, et al. Comparative DNA methylation and gene expression analysis identifies novel genes for structural congenital heart diseases. Cardiovasc Res. 2016; 112: 464–477.
- [38] Sucharov CC, Sucharov J, Karimpour-Fard A, et al. Micro-RNA expression in hypoplastic left heart syndrome. J Card Fail. 2015; 21: 83–88.
- [39] Hartyánszky I, Varga S, Havasi K, et al. Perspectives in the management of congenital heart defects in adult patients. [Perspektívák a veleszületett szívhibák felnőttkori sebészeti kezelésében.] Orv Hetil. 2015; 156: 92–97. [Hungarian]
- [40] Havasi K, Kalapos A, Berek K, et al. More than 50 years' experience in the treatment of patients with congenital heart disease in a Hungarian university hospital. The basics of the CSONGRAD Registry. [Több mint 50 év tapasztalat a congenitalis szívbetegek ellátásában egy magyar egyetemi központban. A CSONGRÁD Regiszter adatai.] Orv Hetil. 2015; 156: 794–800. [Hungarian]

(Nagy Dóra dr.,
Szeged, Somogyi B. u. 4., 6720
e-mail: nagydor@gmail.com)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. Lege Artis Medicinae, Hypertonia és Nephrologia, Ideggyógyászati Szemle.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademiai.hu / hirdetes@akademiai.hu

Akadémiai Kiadó
A Wolters Kluwer Csoport tagja
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademiai.hu / www.akademiai.com



AKADÉMIAI KIADÓ