

Kardiyovasküler sistem gelişimi ve bozukluklarında genetik mekanizmalar

Öğrenme Hedefleri

1. Kardiyak gelişim sürecini ilişkili genlerle tanımlama.
2. Doğumsal kalp hastalıklarındaki sık gözlenen genleri ayırt etmek.
3. Güncel genetik testlerin endikasyon ve sınırlarını farketmek

KKH Epidemiyolojisi

- 6-12 / 1000 canlı doğum
- Son 20 yılda prevalansı artmakta
- Hafif KKH atlanmakta; biküspid aortik valf ileri yaşlarda farkedilmekte

%36 kromozomal

%5-10 mikrodelesyon ve sendromik

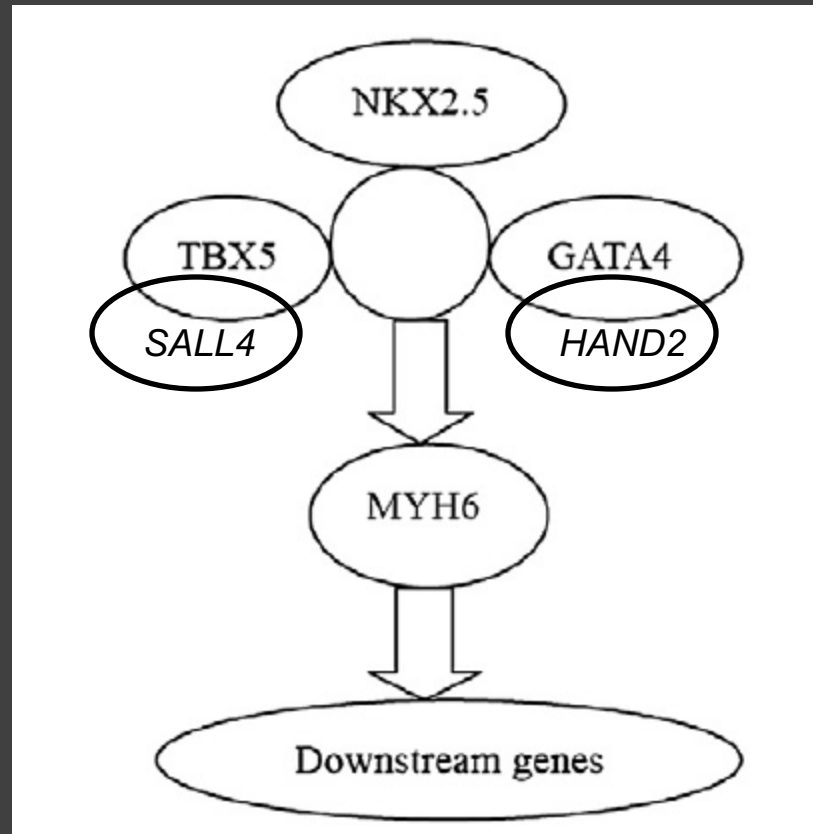
<%1 teratojenik

Ailesel yığılım (değişken ancak) görülmekte

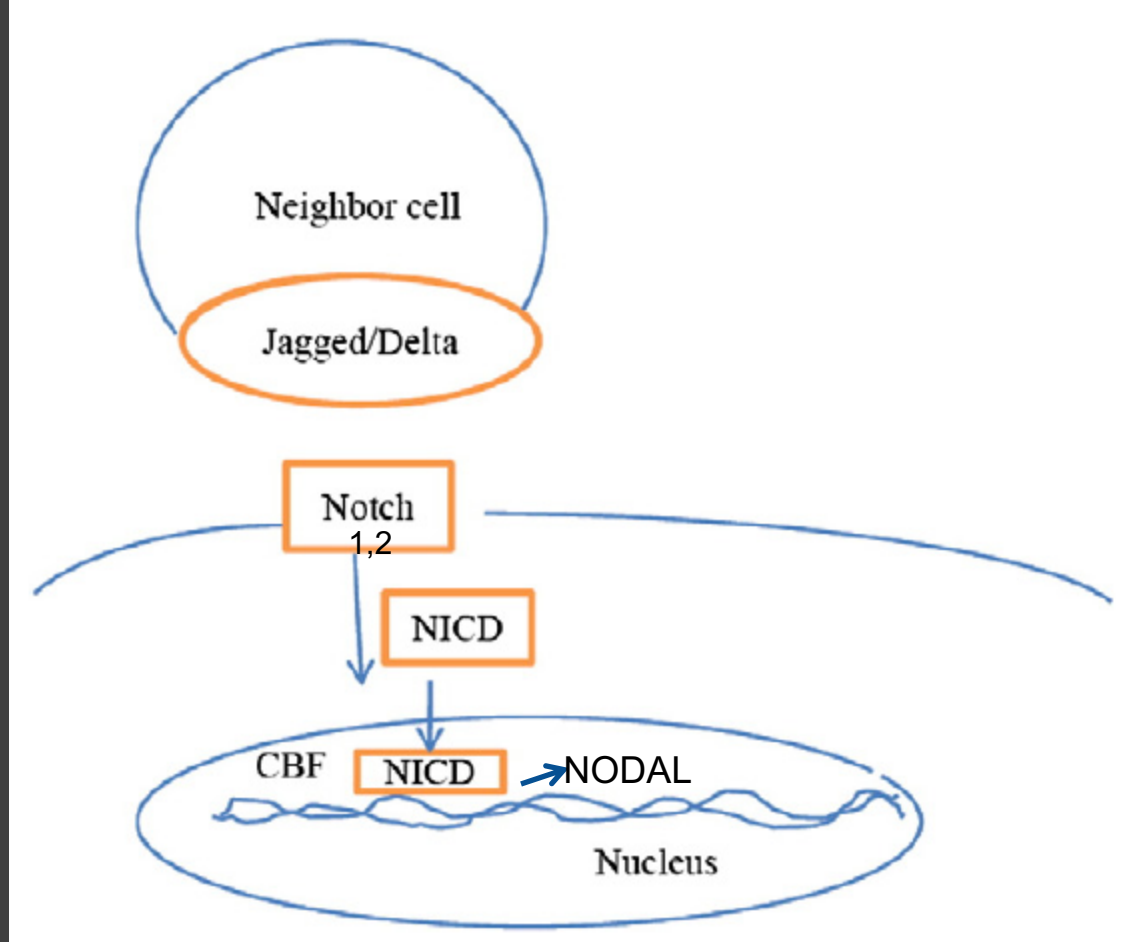
Maternal faktörler

- 2-7 haftalar kalp gelişimi için kritik
- Yapısal KKH ilişkili maternal risk faktörleri 1. trm. den önce olmalı.
- Kardiyomiyopati, aritmi durumları ilerleyen gebelik aylarında olabilmekte.
- Folikasit ve multivitamin desteği KKH'leri %20-50 azaltmakta.
- Fenilketonüri, hiperhomositeinemi, obesite, diabet, artmış risk nedeni.
- İnfluenza, ateşli hastalıklar obstrüktif kusurlarla (triküspid atrezi) ilişkili.
- İbuprofen, sulfonamid, antiepileptik maruziyeti KKH'lerle ilişkili

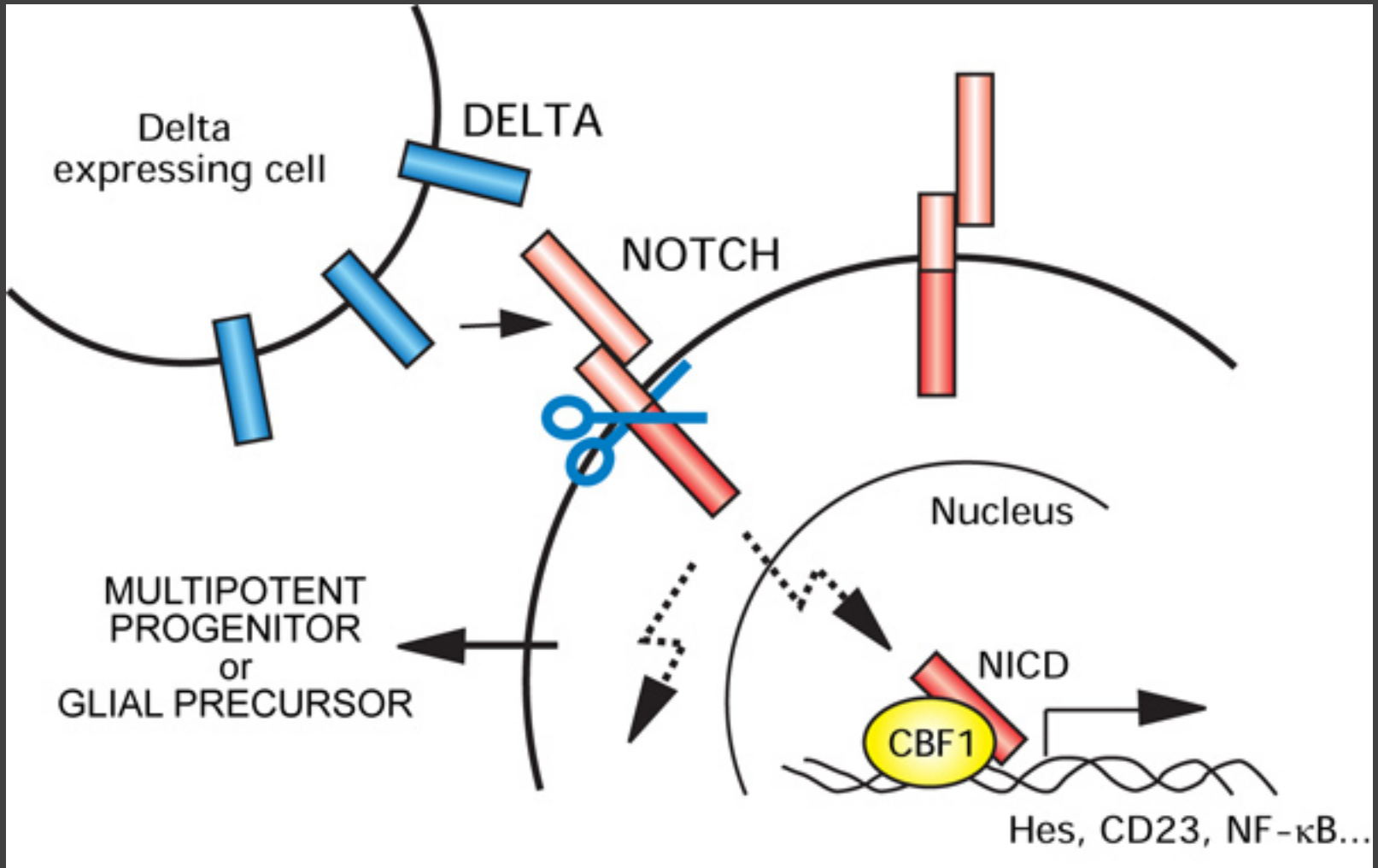
Kalp gelişiminde etkili ana transkripsiyon faktör ağı

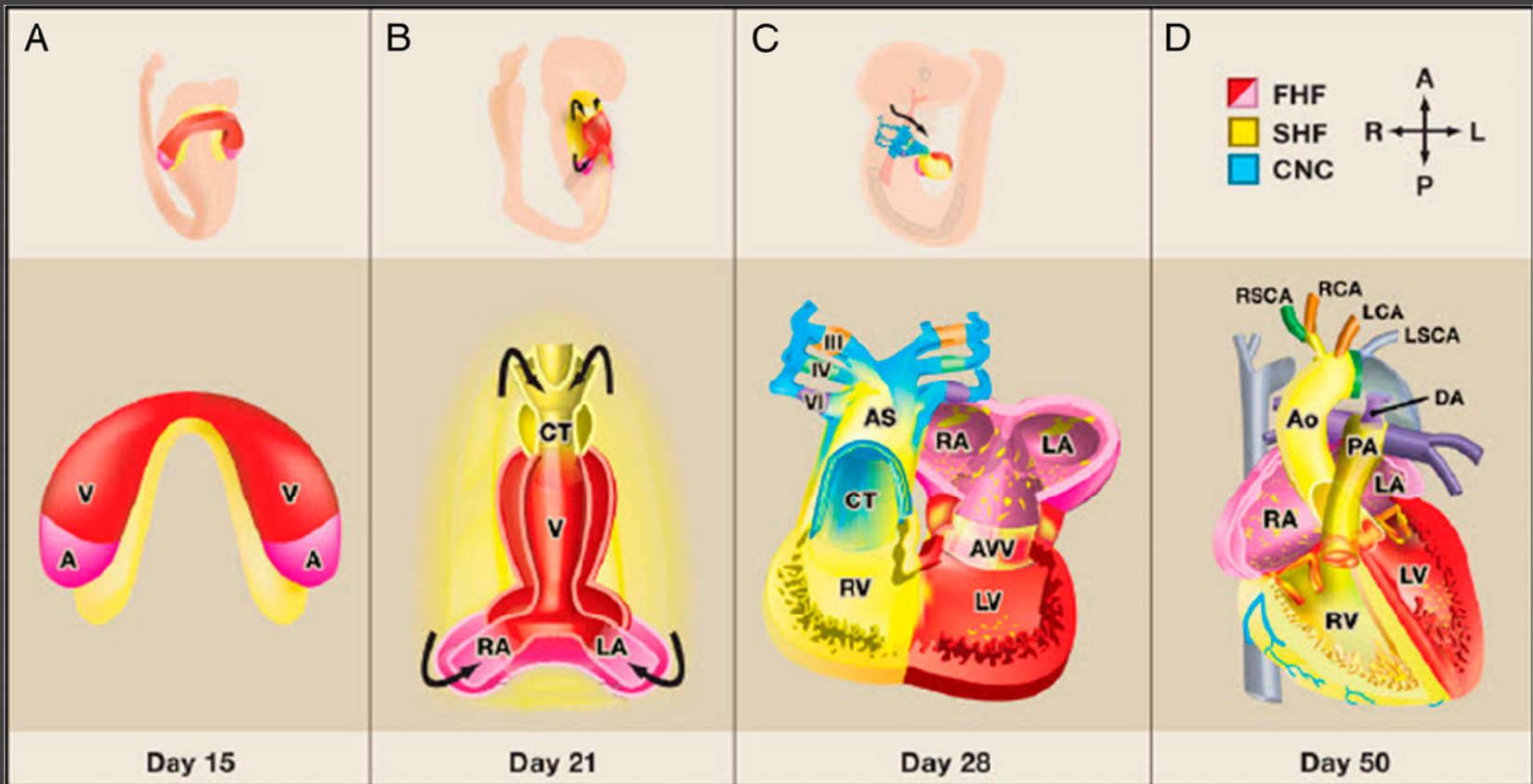


Notch yolağı



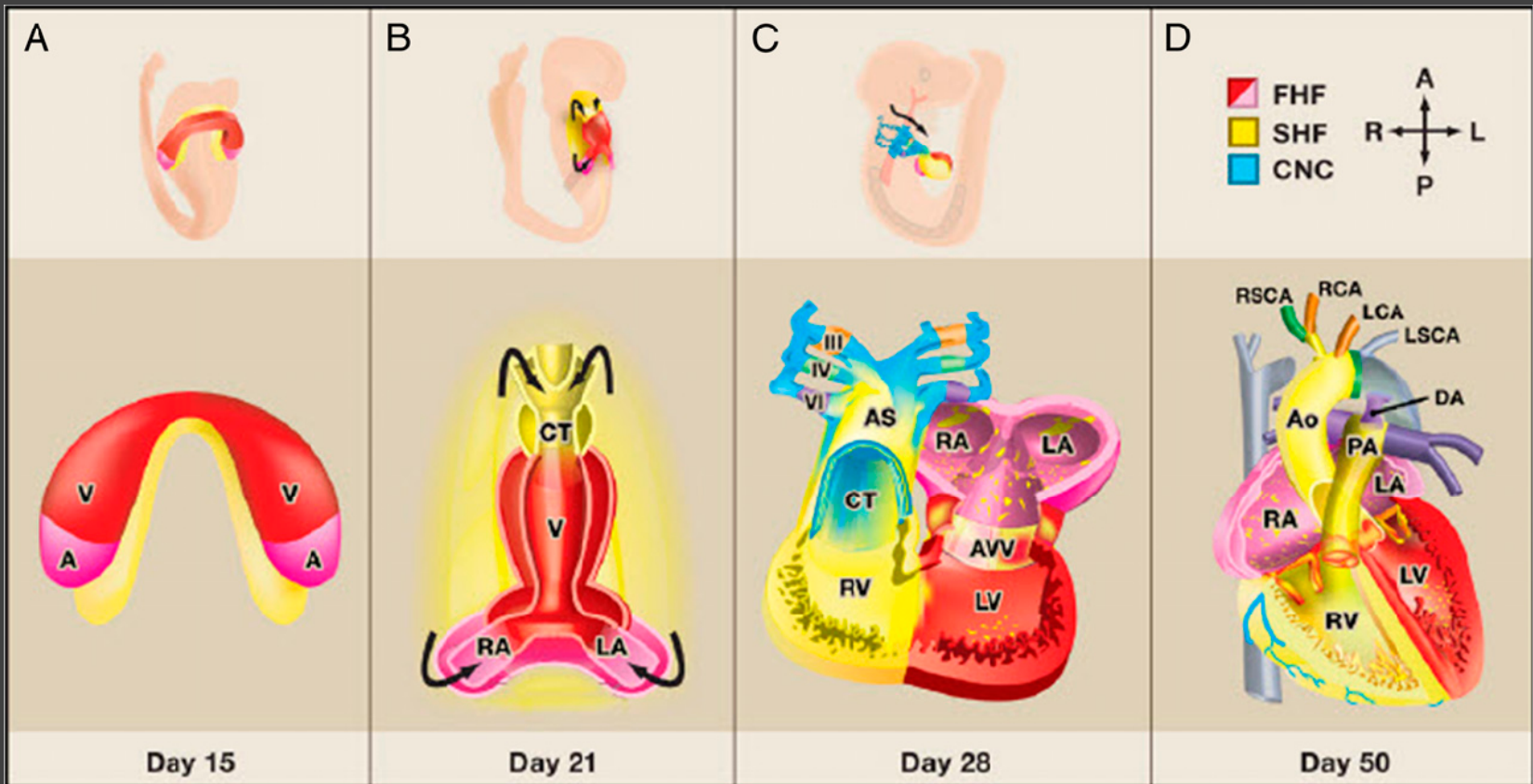
Embriyoda kapak gelişiminden sorumlu





K. Boşlukları iki progenitor hücre grubundan köken alır. Sol vent. ve atriumu oluşturacak birinci bölge; lateral mezoderm tabakalarından bilateral olarak oluşur. Bu kardiyojenik mezoderm BMP ve FGF yollarının sinyal iletimi ile uyarılır. Retinoik asit birinci bölgenin büyümesini sınırlayan sinyalleri sağlar. Çıkan büyük damarlar ve sağ vent. ikinci kısmı oluşturur. Bu progenitörler erken aşamada NKX2.5 transkripsiyon faktörü ifadesi vardır. Kardiyak progenitörlerin simetrik kısımları orta anteriorda birleşerek hilal yapısını oluşturur (A). Bu iki kısım uzunlamasına aşağıya doğru birleşerek tüp yapısını oluşturur (B).

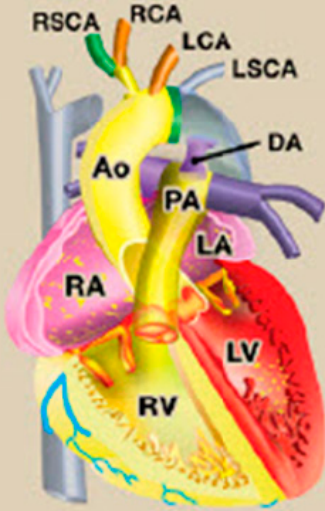
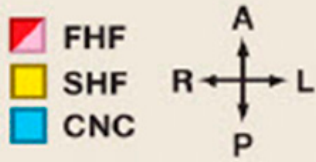
Ao[aorta; AS[aortic sac; AVV[atrioventricular valve; CNC[cardiac neural crest; CT[conotruncus; DA[ductus arteriosus; FHF[first heart field; LA[left artery; LCA[left coronary artery; LSCA[left subclavian artery; LV[left ventricle; PA[pulmonary artery; RA[right atrium; RCA[right coronary artery; RSCA[right subclavian artery; RV[right ventricle; SHF[second heart field.]



Anteroposterior aksa doğru yönelen ventriküler ve atriyal progenitörlerin oluşturduğu kalp tüpü bir dizi dönme olayı geçirerek erişkin kalbinin boşluklarının yerini belirler. Sol-sağ aksı oluşumu, iyi korunmuş bir dizi Wnt sinyal geni (NODAL, LEFTY 1/2, SOUTHPAW) ile sağlanır. Sindirim sistemi dahil genel sağ sol asimetrisinin sağlanması bu genlerin sentezlediği proteinlere bağlıdır (C).

Sol ve sağ ventrikül boşlukları sırasıyla HANDY1 ve HANDY2 gen ifadeleri ile sağlanır (D).

D



Day 50

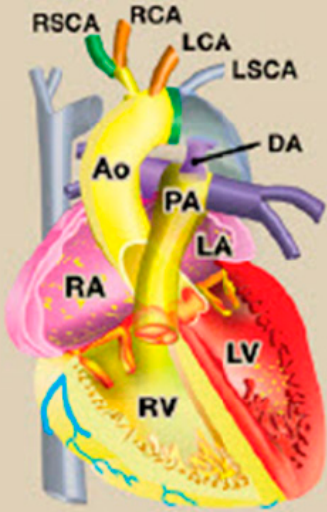
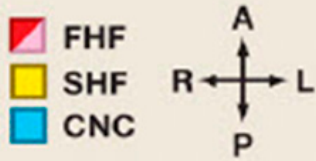
Boşlukların morfogenezi

Bölgesel olarak ifadesi olan genlerle boşluklar bir kere tanımlandıktan sonra kalp tüpünün dış kavisi balonlaşarak ilk ventrikül boşlukları oluşur. Balonlaşmadan sonra miyokardın özellikle ilkel ventrikülün dış kavisinde asimetric olarak büyümesi gözlenir. KKH'lerde **GATA4** mutasyonu gözlenmesi bu TF'nin haployetmezliğinin kardiyomiyosit proliferasyonunda azalmaya neden olması ile ilişkili olabilir. Bu boşluklardaki miyositlerin trabekül yapısı oluşturması kalbin kasılma işlevini düzgün yapmasını sağlar.

Kalbin boşluklar dışında kalan AV kanal ve çıkış damarları miyokardın boşluklarla ilişkili genlerin ifadesi olmayan kısımlarıdır. Bu kısımlarda boşluklara özgü genler **TBX2/3** ve **BMP2/4** tarafından baskılanırlar.

Endokard duvarı, kapak oluşturan dokular A-V aralıkta bu miyokard dokusundan **VEGF** aracılı oluşurlar. VEGF geni polimorfizmleri kapak ve septum bozuklukları ile ilişkilidir.

D



Day 50

Kalbin çıkış kısımlarının morfogenezi

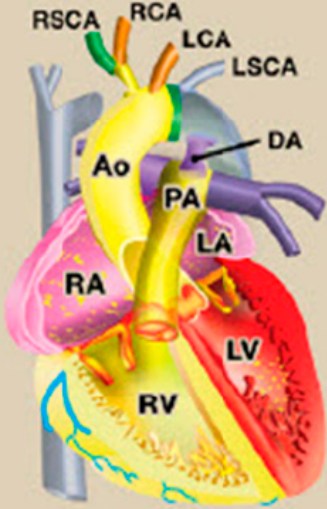
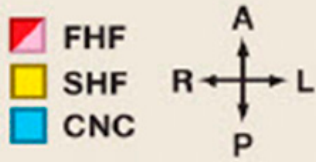
Kraniyal nöral kavisten gelişim aşamasındaki kalbe doğru göç eden hücreler, kardiyak nöral kavisten köken alan büyük damar çıkış yollarının bölümlenmesine katkıda bulunur. Oluşan bu yapılardan biri büyük damarların düz kaslarıdır.

Düz kas diferansiyasyonunda histon deasetilaz **Hdac3** gereklidir. Hayvan modellerinde bu genin bozulması aort ark oluşumunu engellemektedir.

Fare çalışmalarında Fgf10 ve Fgfr2 genleri silindiğinde pulmoner arter ve büyük venlerin oluşmadığı görülmüştür.

Septa oluşumu tamamlandıktan sonra kalp erişkin haline benzemeye başlar.

D



Day 50

Kardiyak iletim sistemi

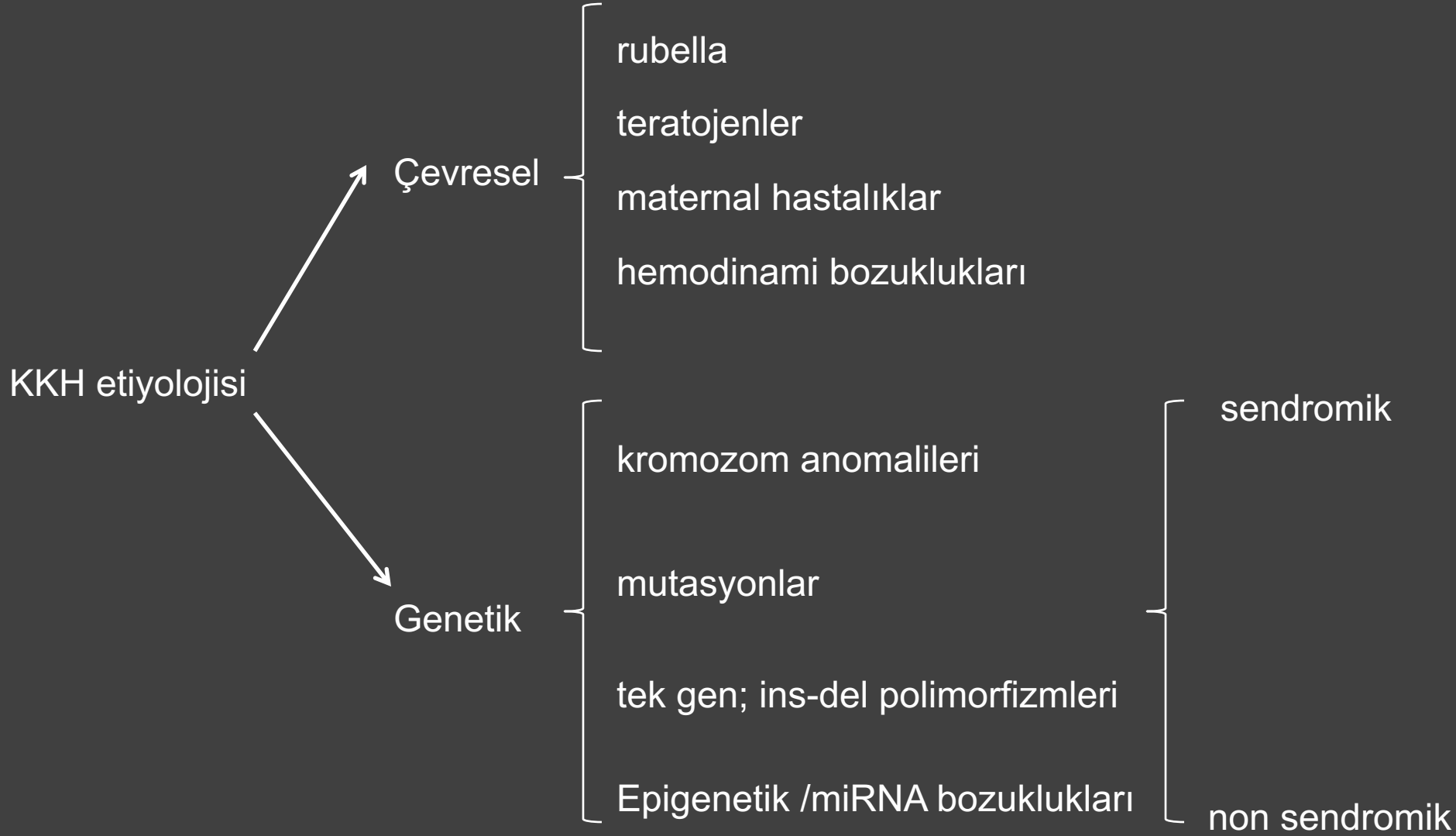
İletim sisteminin oluşumu çok sayıda TF gerektirir.

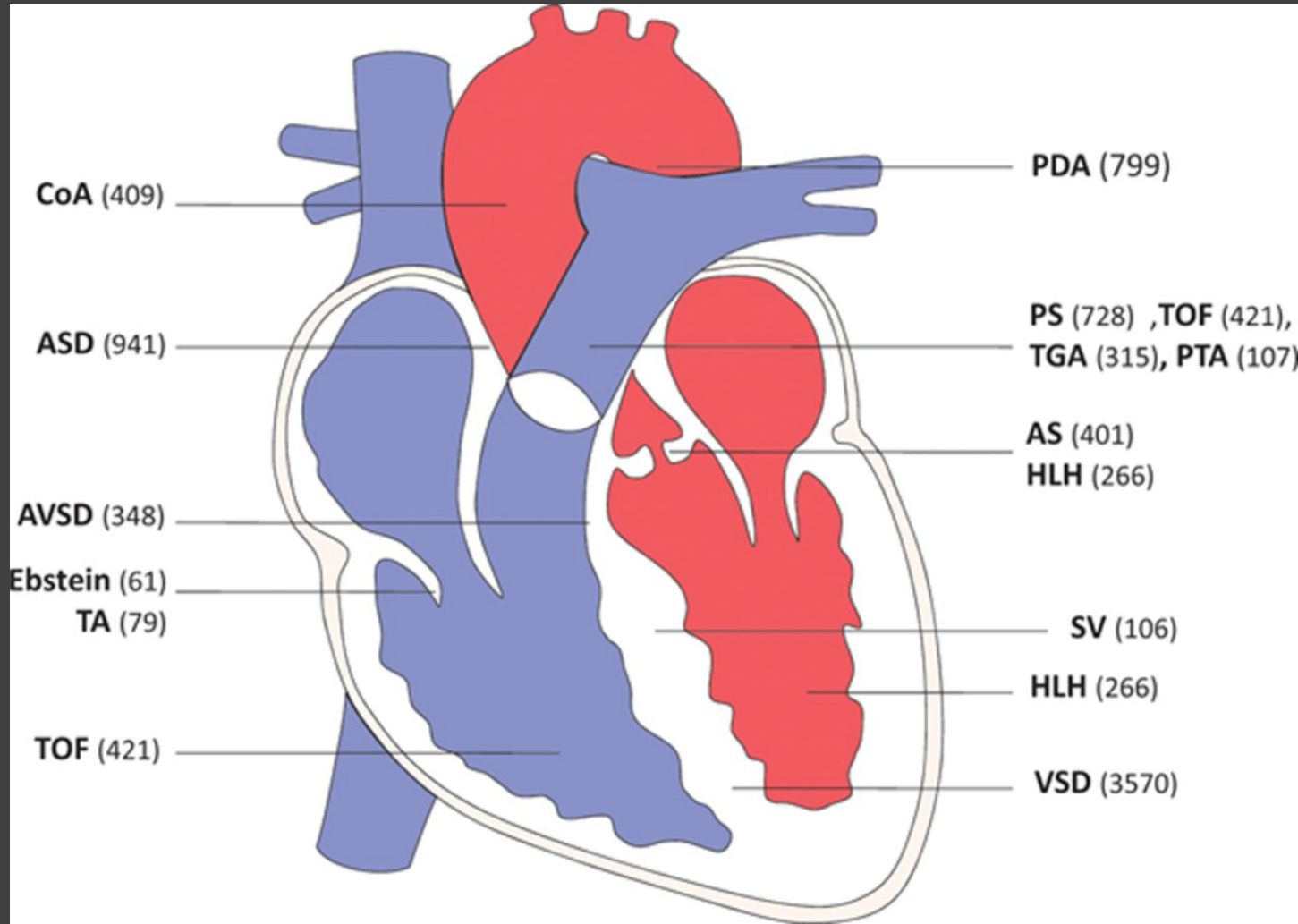
TBX3 geni sinoatriyal düğümde ifade bulur. Delesyonu SA düğüm bozukluklarına neden olur.

Atrioventriküler nod ilkel AV kanal miyokardan köken alır.

TBX2 AV kanalında ardından da AV nodda ifade bulur.

NKX2.5 yapısal kalp kusuru olsun olmasın mutasyonu varlığında AV blok nedenidir.





Doğumsal kalp kusurlarının yerleşimleri (milyon doğumda prevalans)

Non-sendromik KKH'a neden olan yüksek penetranslı mutasyonlar

Reseptör Ligand

Gen	Fenotip	Mutasyon
<i>NOTCH1</i>	BAV, AS	R1108X, H1505del, T596M, P1797H, P1390T, A683T, G661S
<i>CFC1</i> (Cryptic family 1 b, TGF- β reseptörü)	Heterotaxy TGA TOF TA AVSD	R112C, R189C Splice donor site duplication intron 4 IVS4+2T>C IVS4+2T>C IVS4+2T>C
<i>LEFTY2</i>	Heterotaxy	R314X, S342K
<i>ACVR2B</i>	Heterotaxy	R40H, V494I
<i>GDF1</i>	TOF	G162D, S309P, P312T
<i>ALK2</i>	ASD TGA DORV AVSD	L343P C227X, A318T C267Y G262S, R68H
<i>NODAL</i>	Heterotaxy	E203K, G260R, R275C, V284F, R234_P241delinsLTS, IVS1-1G>T, IVS2+1G>A
<i>TDGF1</i>	TOF	P125L
<i>JAG1</i>	PS, TOF	G274D, E228fs

Non-sendromik KKH'a neden olan yüksek penetranslı mutasyonlar

Transkripsiyon faktörleri

Gen	Fenotip	Mutasyon
		A323T, Q149X, R25C
	HLHS, CoA, IAA	T178M, R25C, P275T
	Heterotaxy	c.215_221del7
	TGA	A63V
	DORV	N291del
	VSD	Y191C, Q149X, Y259X, E109X
	Ebstein	A42P
<i>NKX2.6</i>	PTA	F157L
<i>TBX20</i>	ASD, CoA	I152M, Q195X
	VSD	I152M
	PDA	I152M
	DCM	Q195X
	MS, HLV	Q195X
	ASD	I121M
<i>CITED2</i>	VSD	S170_G178del
	ASD	G178_S179del, S198_G199del
<i>FOXH1</i>	TOF	D350G, P336L, S339G
	CHM	S16L, G267R, T242I, D328E
<i>ZIC3</i>	Heterotaxy	Various mutations
	TGA	W255G, K467X, K405E
	ASD, PS	A217P
<i>TBX5</i>	ASD, VSD, AVSD	G80R
<i>TBX1</i>	VSD	A379_G381del
	IAA	A466_A476dup c.1399-1428dup
<i>ANKRD1</i>	TAPVR	T116M

Non-sendromik KKH'a neden olan yüksek penetranslı mutasyonlar

Transkripsiyon faktörleri

<u>Gen</u>	<u>Fenotip</u>	<u>Mutasyon</u>
<i>GATA4</i>	ASD	S52F, G296S, S358del, E359fs, Q316E, A411V
	TOF	E216D, D425N, A118_A119insA, P407Q
	ASD ± PS	G296S, S358fs, G296C
	VSD	A411V, E359K, A6V, S46del, A125_A126insAA, S429T, A422V
	HRV	L403M
	PAPVR	A411V
<i>GATA6</i>	PTA, PS	E486del, N466H
<i>NKX2.5</i>	ASD-AV block	Q149X, R189G, T178M, Y259X, Q170X, Q198X, Q160P, IVS1+1G>T+1T, c.215_221del7, A75fs, A88fs, R190C, Y256X, Q170X, E160P, Y256X, K104fs, A127E, R142C, Q817H, N188K, R189G, Y191C, c.701_702ins5, C264X, E109X

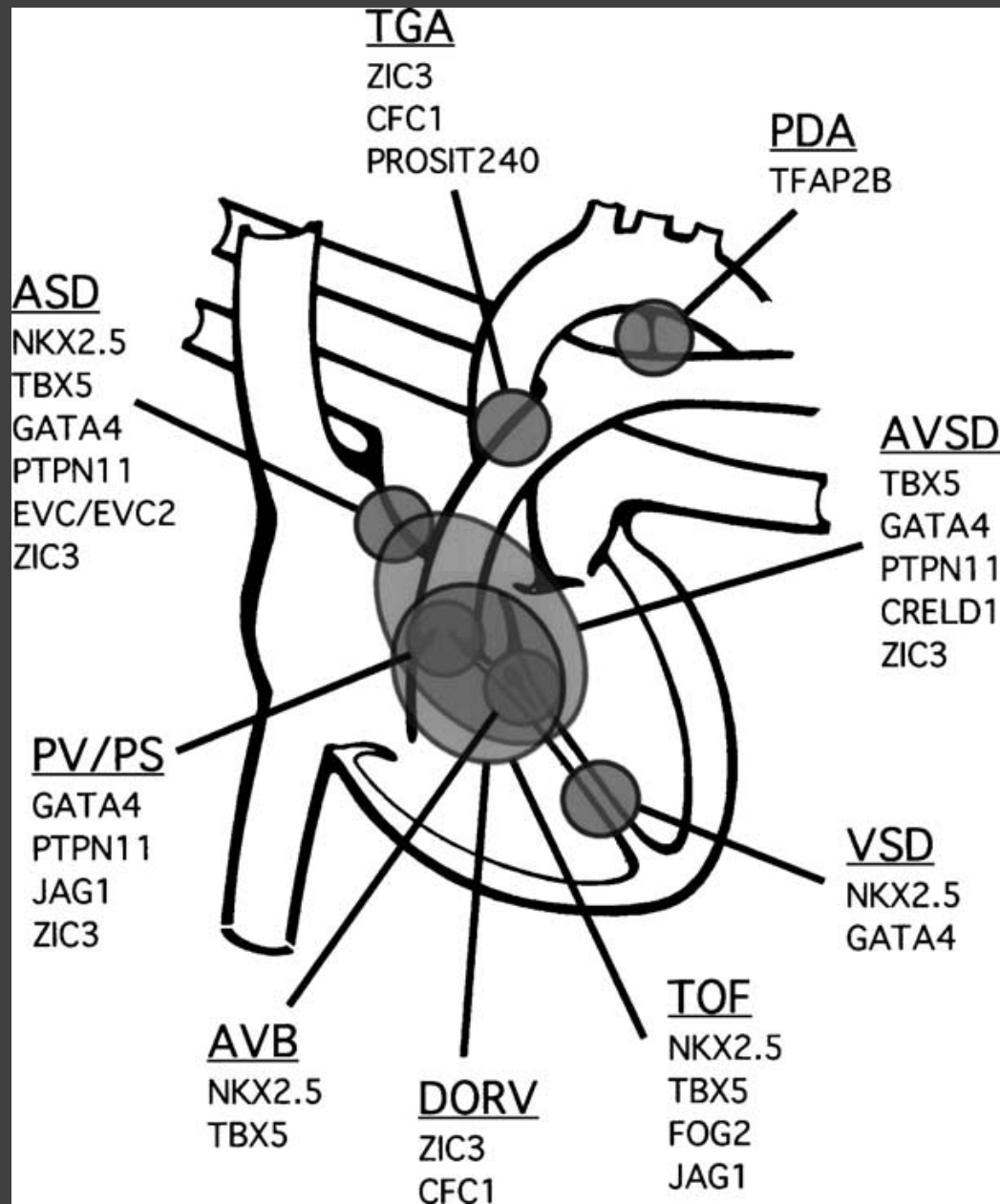
Non-sendromik KKH'a neden olan yüksek penetranslı mutasyonlar

Kontraktik proteinler

Gen	Fenotip	Mutasyon
<i>MYH11</i>	PDA, aorta aneurysm	L1456_N1526del, R1241_L1264del
<i>ACTC1</i>	ASD, VSD	M123V, c.215_231del17, E101K, G99L
<i>MYH6</i>	ASD	I820N
<i>MYH7</i>	ASD, Ebstein	R281T, F230S
<i>MYBPC3</i>	ASD, VSD	Various mutations

Diğer

Gen	Fenotip	Mutasyon
<i>FLNA</i>	XMVD	G288R, V711D, P637Q, deletion exons 16–19
<i>ELN</i>	SVAS	Various mutations
<i>TLL1</i>	ASD	M182L, A238V, L627V
<i>THRAP2</i>	TGA	R1872H, D2023G



Holt-Oram Sendromu

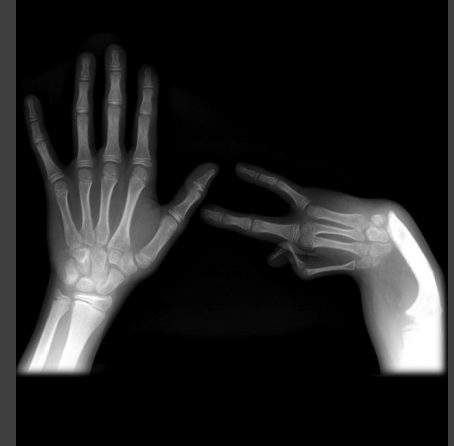
Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: Üst ekstremitte iskelet malformasyonları, ASD, VSD, Fallot tetralojisi (VSD, PS, AS, RVH)

Gen: *TBX5*

İşlev: T-box transkripsiyon faktörü

Mutasyon: Missense, Nonsense



Di George sendromu

(velo-kardiyofasiyel sendrom, Schpritzen, CATCH22)

Kalıtım: Sporadik (%90) Otozomal dominant (%10)

Fenotip: Değişken fenotip

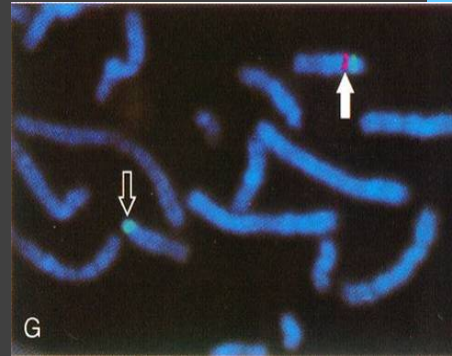
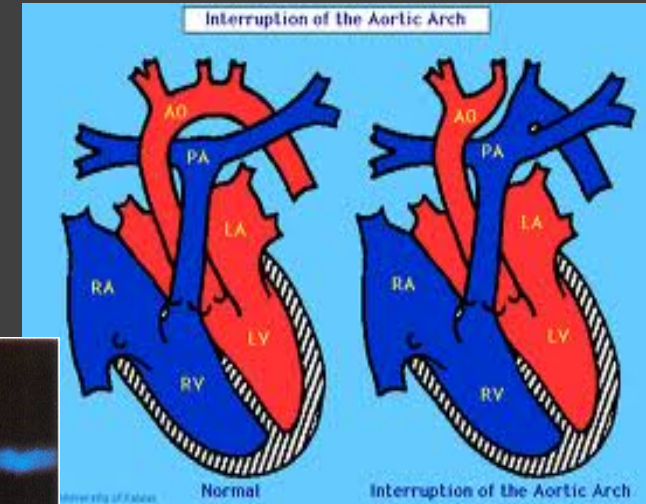
Konotrunkal anomali, Trunkus arteriosus, Fallot tetralojisi
Aortik ark

Gen: *TBX1*

İşlev: T-box transkripsiyon faktörü

Mutasyon: Ardişik gen sendromu;
değişik boyutlarda mikrolelesyonlar
Kritik bölge 22q11.2

Yaklaşık 45 genin olduğu bir bölge



Okiihiro sendromu

Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: Multiple konjenital anomaliler, göz hareket bozuklukları, sağırılık, el ekstremite malfformasyonları, ASD, VSD, Fallot

Gen: *SALL4*

**İşlev: Zincfinger transkripsiyon faktörü (TA GATA AG)
Tbx5 ve NKX2-5 ile etkileşim, kardiyak gen regülasyonu**

Mutasyon: Nonsense, frameshift mutasyonlar

Char sendromu

Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: Dismorfik yüz, el anomalileri, PDA

Gen: *TFAP2B*

**İşlev: Nöral tomurcukta ifade; embriyoda duktus arteriosus gelişimi
Transkripsiyon faktörü**

Mutasyon: Missense mutasyonlar

CHARGE sendromu

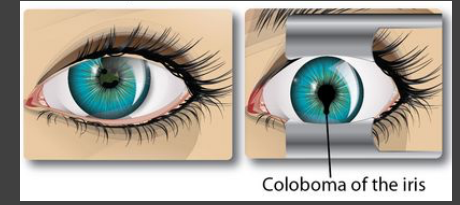
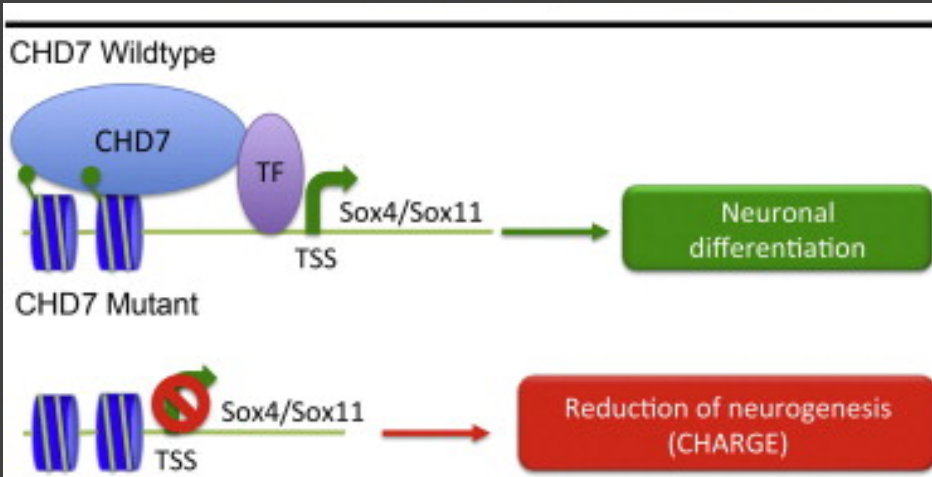
Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: koloboma, kalp kusuru, koanal atresi, büyüme gelişme geriliği, genitoüriner kusurlar, kulak kusurları, sağırılık

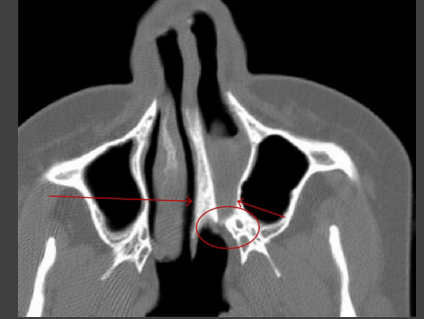
Gen: **CHD7** (*chromo domain helicase DNA binding prot.*)

İşlev: Kromatin yapılanması işlevi

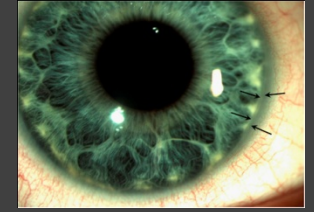
Mutasyon: SNP, CNV, in-del



Coloboma of the iris



Alagille sendromu



Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: Dismorfik yüz, hepatik, kardiyak, okular, vertebral anomaliler. Sağ kalp anomalileri, özellikle izole PS, Fallot

Gen: *JAG1*; *NOTCH2*

İşlev: Notch ligandı, sağ kalp ve pulmoner damar gelişimi

Mutasyon: Missense mutasyonlar



Noonan sendromu (1/2000 sıklık)

Kalıtım: Otozomal dominant

RAS-MAPK sinyal iletim yolağı bozukluğu
(RASopati)

Fenotip: Dismorfik yüz, kısa boy, iskelet anomalileri,
PS, HCM (hipertrofik kardiyomiyopati)

Gen: *PTPN11*

İşlev: Hücre içi sinyal iletimi
protein tirozin fosfataz SHP-2
RAS-MAPK positif regülatörü

Mutasyon: 12q

%50 olguda sorumlu

RAS-MAPK sinyal iletim yolağı bozukluğu

KRAS

SOS1

RAF1



Marfan sendromu

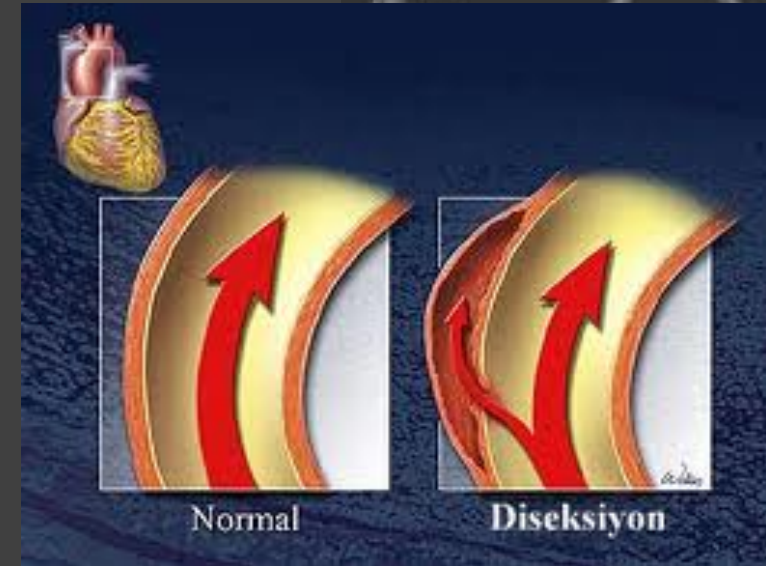
Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: KVS (%90), iskelet ve okular sistem tutulumu,
İlerleyici anevrizmal aort dilatasyonu, mitral valf prolapsusu
Lens subluksasyonu
Aort diseksiyon ve rüptürü tehlikesi (%70)

Gen: *FIBRILLIN-1*

İşlev: Hücre dışı matriks proteini (ECM)

Mutasyon: 15q21 mutasyonlar??



Williams (-Beuren) sendromu

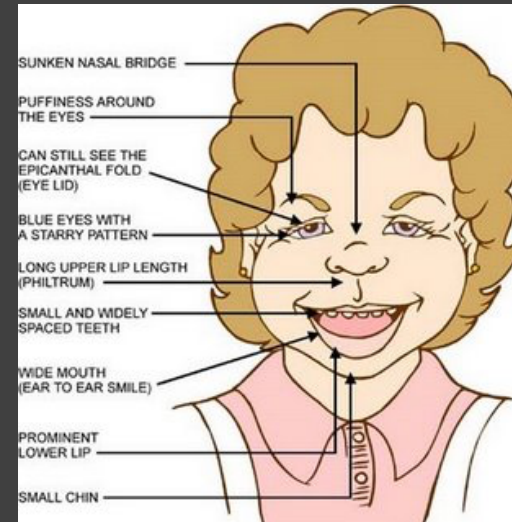
Kalıtım: Otozomal dominant

Fenotip: dismorfik yüz, endokrin, kognitif bozukluklar, SVAS (supravalvular aort stenozu), Sol ventriküler hipertrofi

Gen: *ELASTIN*

İşlev: Hücre dışı matriks proteini (ECM)

Mutasyon: 7q21'de ardışık gen mikrodelesyonları (1.5-2Mb)

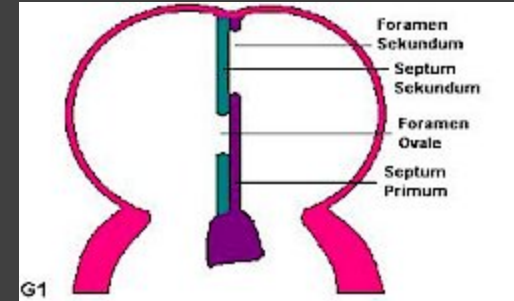


Kromozomal anöploidiler

Trizomi 21: En sık gözlenen sendromik KKH'ı nedeni
Endokard duvar anomalileri (%50)
Pulmoner hipertansiyon riski
Mitral kapak prolapsusu

İşlev: ???

Mutasyon: 21. kromozom doz artışı



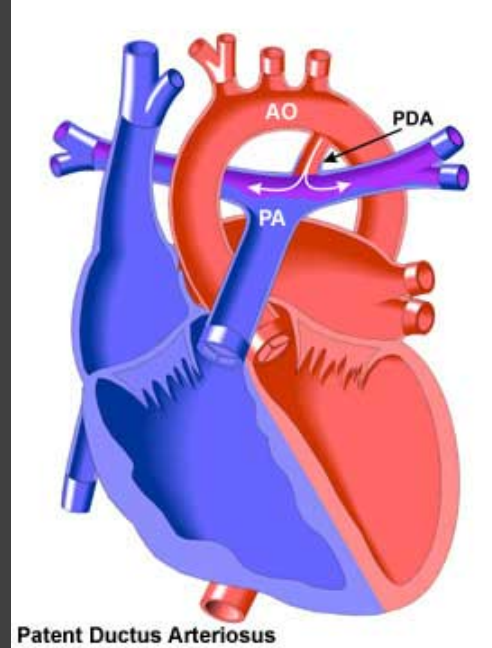
Kromozomal anöploidiler

Trizomi 18 (Edward Sendromu): 1/6000

KKH %90

ASD, VSD, PDA

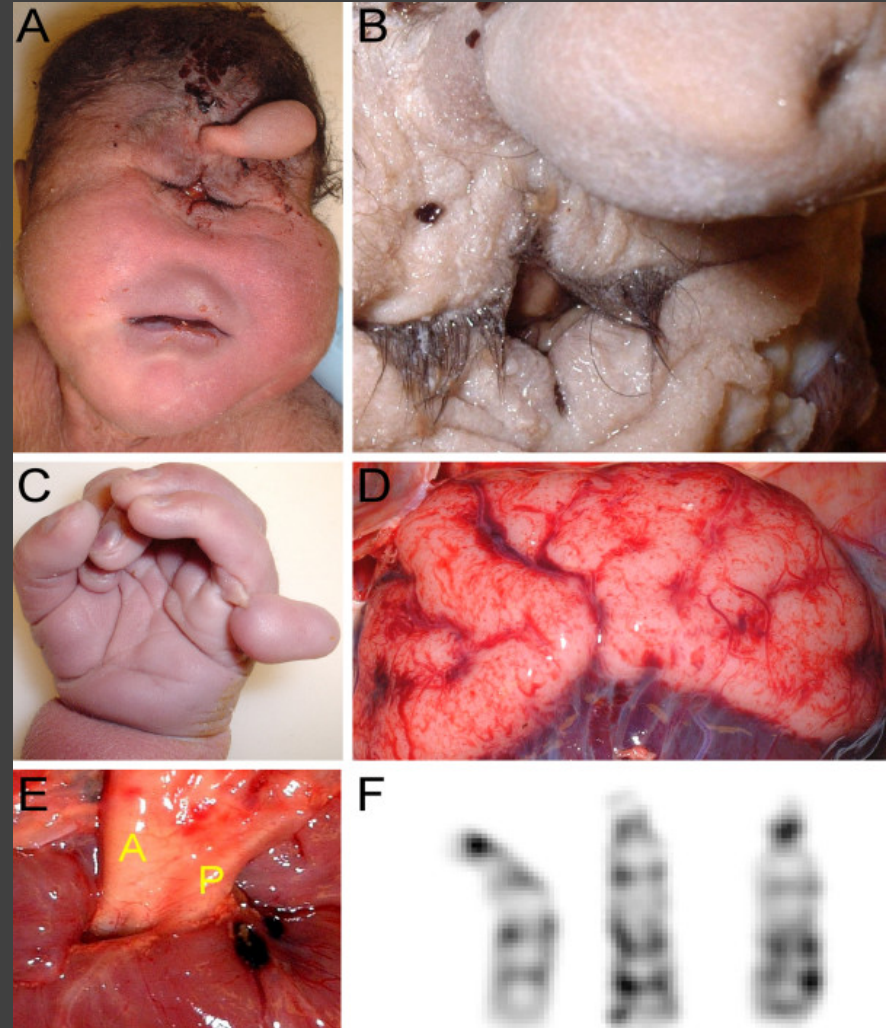
Sol Vena kava darlığı



Kromozomal anöplidiler

Trizomi 13 (Patau Sendromu): 1/20000

VSD, PDA
Dekstroardi



Kromozomal anöplöidiler

Turner Sendromu (45,X):

KKH %20-50

Aort koarktasyonu > %50

Biküspid aort

Hipoplastik sol kalp



Heterotaksi

Kalıtım: Çoğunlukla sporadik, X'e bağlı

**Fenotip: Situs inversus, diğer simetri bozuklukları
Kompleks kardiyak malformasyonlar**

Gen: *ZIC3*

**İşlev: Zincfinger transkripsiyon faktörü (TA GATA AG)
Tbx5 ve NKX2-5 ile etkileşim, kardiyak gen regülasyonu**

Mutasyon: mutasyonlar??

Non sendromik ASD, VSD vb

Kalıtım: Sporadik, multifaktoriyel

Fenotip: Değişken fenotip, çok çeşitli kalp kusurları

Gen: *NKX2.5*

**İşlev: Homeobox transkripsiyon faktörü
Tbx5 ile etkileşim ve kardiyomiyosit diferansiyasyonu**

**Mutasyon: Polimorfizm, çeşitli mutasyonlar (5q35)
Somatik mutasyonlar**

Non sendromik biküspid aortik valf (BAV)

Kalıtım: Sporadik, izole (nadiren otozomal dominant)

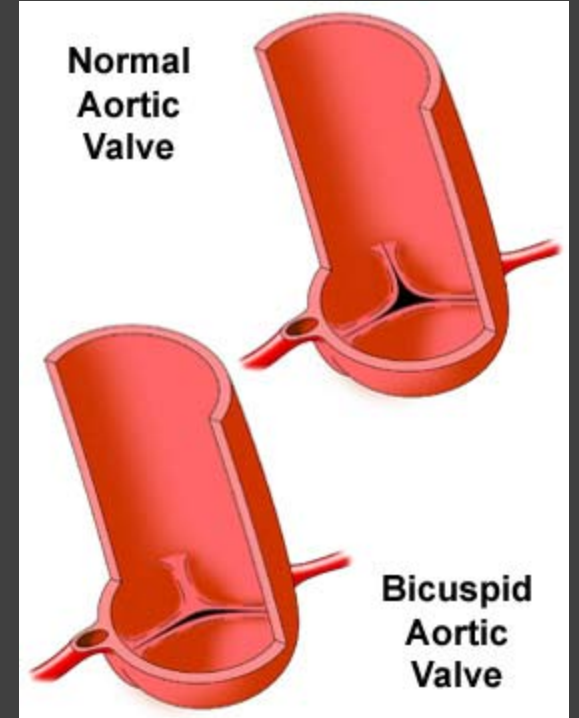
Sıklığı en yüksek KKH %2-3 (çoğunlukla gizli kalır)

Fenotip: izole BAV

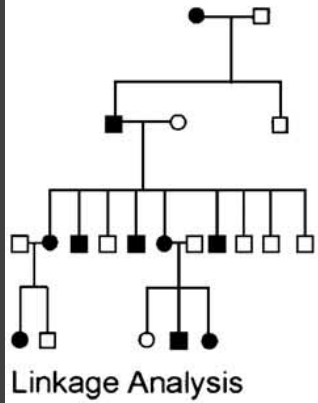
Gen: *NOTCH1*

İşlev: Transmembran reseptörü

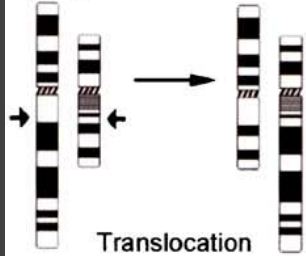
Mutasyon: mutasyonlar??



Identify Disease Locus (chromosome interval)



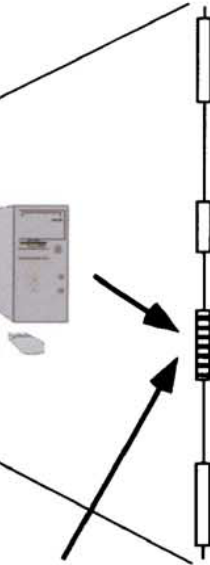
Cytogenetic Studies



In silico Analysis



Positional Candidate Genes

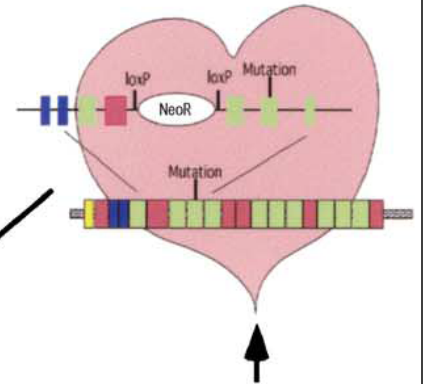


Biologic
Candidate
Genes

Val	G	G	Val
	T	T	
	C	C	
Ser	T	T	Ser
	A	A	
	C	C	
Leu	T	T	Leu
	G	G	
	A	A	
Met	T	T	Met
	G	G	
	T	T	
Cys	G	G	Stop
	T	A	
	C	C	
	C	C	
Pro	G	G	

Mutation Analysis

Gene Targeting Studies



Model Systems

Ayrıntılı aile öyküsü
Tam fizik muayene

KKH (+) aile öyküsü
Çoklu konjenital anomali
Dismorfik yüz görünümü
Sendromik olgu

HR sitogenetik test
Moleküler genetik test

Anormal

Normal

Genetik danışmanlık ve
diğer genetik araştırmalar
için refere edilir

KKH aile öyküsü yok
Anomali yok
Dismorfik yüz görünümü yok
Sporadik/İzole olgu

Ampirik tekrarlama riski
Fetal eko ile gebelik izlemi

Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarına Tanı Yaklaşımında Genetik Uygulamalar

- 1- Pedigree
- 2- Dismorfik bulgulara yönelik fizik inceleme
- 3- Kromozomal inceleme
- 4- Hedefe yönelik mutasyon tanı testleri
- 5- Mutasyon tarama
- 6- Bağlantı analizleri

Kardiyovasküler Sistemin Yaygın (Erişkin Dönem) Hastalıklarında Genetik Etkenler ve Yatkınlıklar

Koroner Arter Hastalığı:

Ailesel hiperkolesteromi: Otozomal dominant
2p24: LDL reseptörü mutasyonu

ACE geni:DD risk yüksek

Apolipoprotein E geni 9q13.2 Apolipoprotein E; LDL'nin LDL-reseptör bağlanma bölgesi

MI riski için allellerin sırası : E2< E3< E4

112. pozisyonundaki aminoasit içeriğine göre belirlenen E2, E3 ve E4 allelleri LDL düzeyi değişikliklerine yol açar.

Aterosklerotik KVS Hastalıklarında Genetik Yatkınlık

Faktör V (G1691A): Faktör V Leiden Mutasyonu, Protein C 'nin Faktör V 'i inaktive etmesinde gecikmeye sebep olur. Bu durumda faktör V 10 kat daha yavaş inaktive olur ve daha uzun süre trombin formasyonuna neden olur. Bu durum trombotik olay riskini 4-8 kat artırır.

Faktör V (H1299R): Faktör V genin 13. ekzonunun 4070. nükleotidinde adenin yerine guanin geçmesiyle 1299. pozisyonundaki histidin amino asidi arjinin ile yer değiştirir ve faktör V düzeylerini etkileyerek aktive protein rezistansına katkıda bulunmaktadır.

Protrombin (G20210A): 20210. pozisyonunda G yerine A nükleotidinin bulunması protrombin sentezini artırır. Bu durum da artmış trombin oluşumuna ve tromboz riskinin artmasına yol açar.

Faktör VIII (V34L): Faktör Val34Lös mutasyonu faktör VIII fonksiyonunu etkiler. Trombin tarafından Faktör VIII Lös34 varyantı Faktör VIII Val34 varyantına göre daha hızlı aktive olmaktadır. Böylece erken tükenmesine ve antikoagülan etkiye neden olur.

B fibrinojen -455G>A: B geninin polimorfizmi (Bcl1 ve G455A) plazma fibrinojen düzeylerini etkilemektedir. Özellikle G455A polimorfizmi ile artmış fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki doğrulanmıştır. Fibrinojen artmış düzeyleri hiperkoagülan duruma neden olarak arteriyel tromboz riskini arttırmaktadır.

PAI 1 4G/6G: Plasminogen activator inhibitor I geninin 675. pozisyonundaki G sayısı koagülasyon ve platelet agregasyonunda değişikliğe yol açar. 4G/4G genotipinde koagülasyon ve platelet agregasyonunda artma ve MI için 2 kat artmış risk söz konusudur.

HPAI a/b (GPIIb/IIIa): İnsan trombosit antijen 1a/1b (HPA1) PLA1/PLA2 polimorfizminde 33. pozisyonundaki lösin prolin ile yer değiştirmiştir ve akut koroner sendrom için kalıtsal bir risk faktörüdür.

MTHFR C677T: MTHFR'nin 677. pozisyonunda C yerine T olması proteinin 222.pozisyonunda alanin yerine valin olmasına, enzim aktivitesinin azalmasına ve homosistein düzeylerinin daha yüksek olmasına yol açar.

MTHFR A1298C: MTHFR'nin 1298. pozisyonunda A yerine C olması MTHFR proteinindeki glutamin alanine değişimine ve enzim aktivitesinin azalmasına yol açar.

ApoB R3500Q: Proteinin 3500. pozisyonunda arjinin yerine glutamin olması LDL'nin hücre içine alımında düşme ile yüksek plazma LDL düzeyine yol açar.