



Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek I.

Prof. Dr. Kiss András Ph.D., D.Sc.

II. Sz. Patológiai Intézet

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

2021. november



Genomika – Genetika

Domináns és recesszív öröklődés

X-hez kötött öröklődés

(Tárolási betegségek)

Kromoszómális defektusok

Környezeti tényezők,
multifaktoriális öröklésmenet

Többszörös fejlődési
rendellenességek

Diagnosztika, terapia ?

Jelentőség

- Fejlődési rendellenességek felelősek a spontán abortuszok több mint feléért
- Fejlődési rendellenességre vezethető vissza a csecsemőhalálozások 25%-a és a gyermekhalálozások 10%-a
- A felnőttkori rokkantság és szellemi visszamaradottság gyakran fejlődési rendellenesség következménye
- ◆ 1 000 élveszületésből 30 gyereknek van súlyos fejlődési rendellenessége (3%).



Perinatális mortalitás Magyarországon 1970 és 2004 között (‰)



Prof. Dr. Paulin Ferenc és Dr. Valent Sándor anyaga



Fejlődési rendellenességek, genetikai
háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

A koraszülés népbetegség !

Magyarországon a kissúlyú újszülöttek gyakorisága 8-8,5 % (8.000-8.500 újszülött/év) !

Közülük kerül ki:

- a halálozás (perinat. mortalitás) 80 %-a,
- a megbetegedések (perinat. morbiditás) 70 %-a !

Az igen kissúlyú újszülöttek gyakorisága 1,5 %
a perinatális mortalitás 40-45 %-át adják !

Maradandóan károsodott gyermekek zömét adják
(vakság, sükettség, cerebral palsy, inordinált mozgás, tanulási nehézség, hyperaktiv gyermek !)



Koraszülés és egészségügyi költségek

Magyarországon jelenleg évente 1.200-1.500 igen kissúlyú koraszülött születik.

Közvetlen ellátási költség: 2,0-3,0 mFt/fő

Becsült költség 3,0 - 4,5 milliárd Ft/év

További 6.500 koraszülött: közvetlen ellátás 0,6-1,0 mFt/fő.

Becsült költség: 5,0 milliárd Ft/év

Jelenleg az összes közvetlen költség: 9-10 milliárd Ft/év-re tehető.

Tartós ellátás költsége nagyságrenddel nagyobb !!

Az egyén és a család életminősége !!!

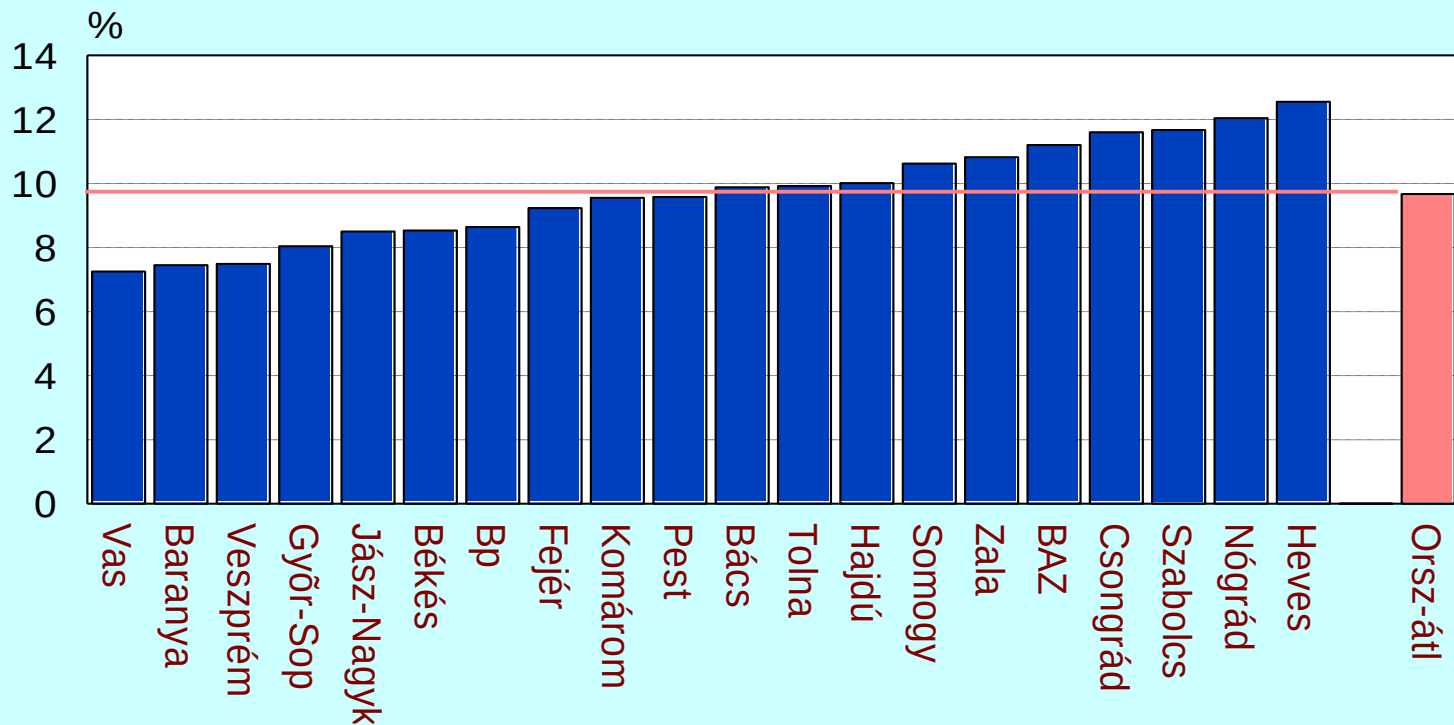
20 %-os csökkentés évente 2 milliárd Ft közvetlen és 10-15 milliárd Ft tartós költség megtakarítását jelentené !!!

Az egyénnek, a családnak és a nemzetnek hozott haszon pénzben kifejezhetetlen !!!

Prof. Dr. Paulin Ferenc és Dr. Valent Sándor anyaga



Kissúlyú újszülöttek (<2.500 g) gyakorisága Magyarországon 2005-ben



OEP adatok

Prof. Dr. Paulin Ferenc és Dr. Valent Sándor anyaga



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Fejlődési rendellenességek, genetikai
hátterű betegségek

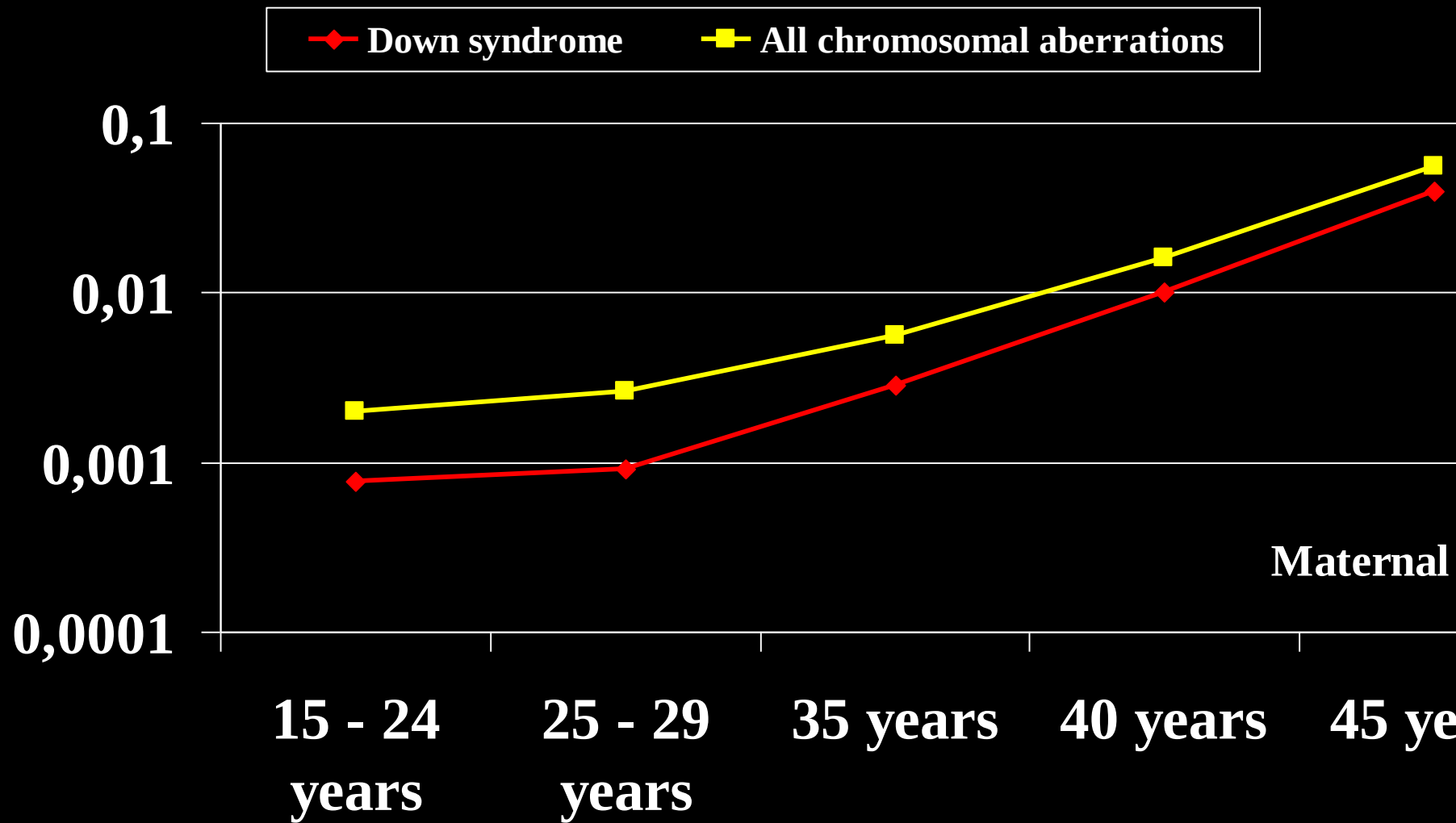
Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

Magzati betegség és halvaszülés

- ↪ **Major malformáció** **15-20%**
- ↪ Feto-maternalis vérzés 5%
- ↪ Hydrops fetalis
- ↪ Fetalis aritmia
- ↪ Alloimmun thrombocytopenia (agyvérzés)
- ↪ Rh isoimmunizáció



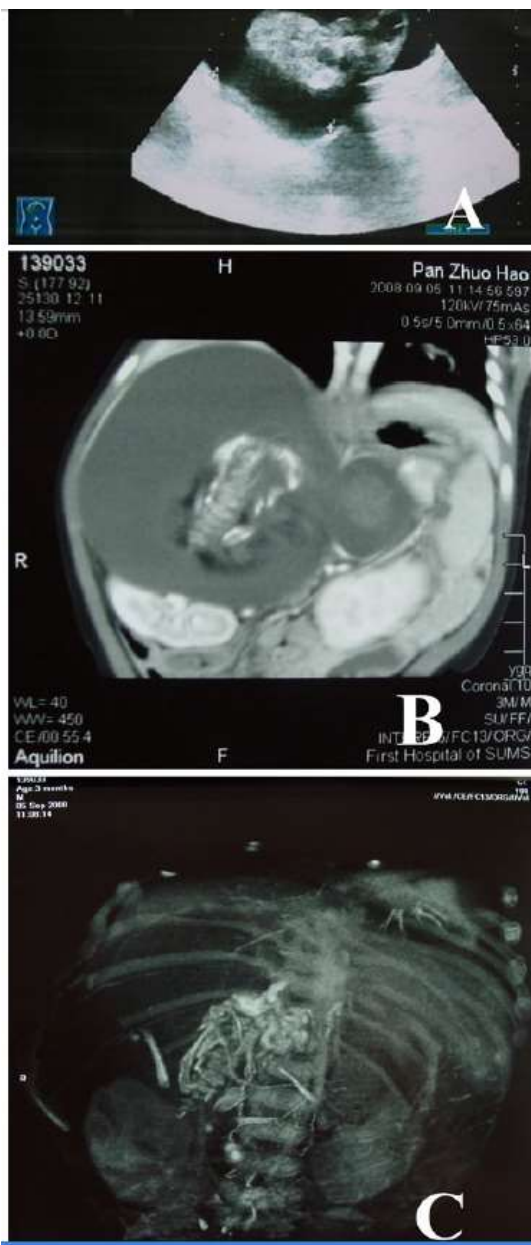
A kromoszóma abnormalitások gyakorisága



Halvaszülés etiológiája (2006 – 2008, USA)
60,9%-ban valószínű ok, 76,2%-ban lehetséges ok

- 29,3% szülészeti szövődmények (pl. koraszülés)
- 23,6 % Placenta betegség (pl. IUGR)
- **13,7% Magzati genetikai/fejlődési anomália**
- 12,9% Anyai és magzati fertőzés
- 10,4% Köldökzsinór rendellenesség
- 9,8% Preeclampsia
- 7,8% Egyéb anyai betegség (pl. autoimmun)





Fetus-in-fetu: imaging and pathologic findings

Junjie Sun, Soulithon VongPhet, Zhichong Zhang, Jiacong Mo

Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital, University of Sun Yat-Sen, No. 58 Zhongshan 2nd Road, Guangzhou 510080, China

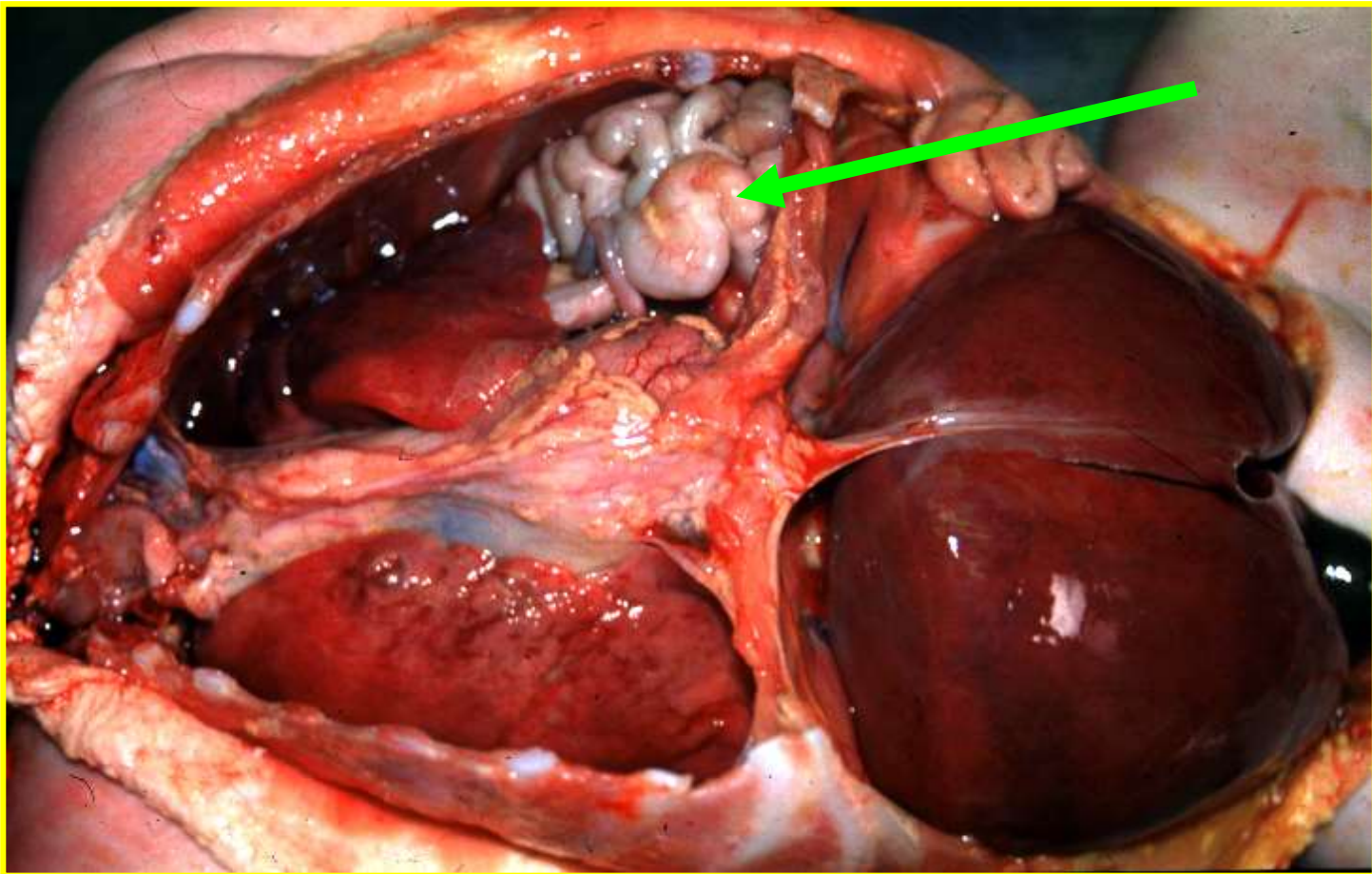
A magzatelhalás kockázati tényezői az elmúlt 10 évben a II. Női Klinikán 103 eset kapcsán

Klinikai háttér

↪ Hypertonia	23
↪ GDM	10
↪ Elégtelen súlynövekedés	7
↪ Autoimmun betegség	16
↪ Thrombophilia	6
↪ Időelőtti lepényleválás	17

Pathológiai háttér (??)

↪ Magzati anomália	8
↪ Lepény infarctus	14
↪ KZS valódi csomó	8
↪ KZS nyakra tekeredve	7
↪ KZS tekeredési zavar	18
↪ KZS vascularis anomália	4
↪	(37)



Fejlődési rendellenességek létrejötte



Genetikai betegségek

- Génmutációk
- Kromoszóma rendellenességek
- Mitochondriális DNS eltérések
- Multifaktoriális kórképek



Környezeti ártalmak

- Teratogenesis, torzképződés



Fogalmak I.

- ↪ Öröklődő (**congenitalis**) betegség
 - genetikailag meghatározott, öröklődő kórkép
- ↪ Veleszületett (**connatalis**) betegség
 - környezeti tényezők (fertőzés, teratogén anyagok) által létrehozott nem öröklődő betegség

Human Genome Project

(bejelentés: Bill Clinton és Tony Blair

2000 Június 27. !)

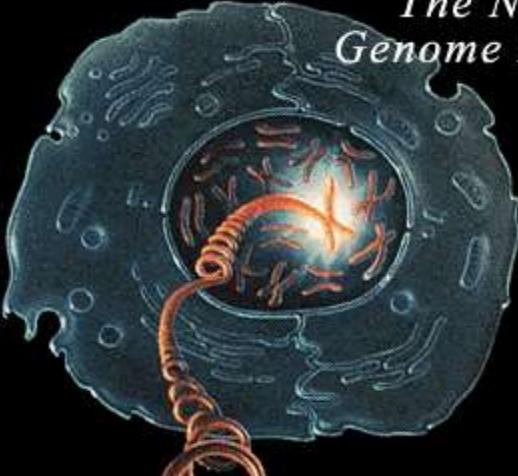
Craig Ventner és

Sam Broder – Celera

Biotech Co. !

Francis Collins -

HGRI



*The National Human
Genome Research Institute*

- About NHGRI
- The Human Genome Project
- Grant Information
- Intramural Research
- Center for Inherited Disease Research (CIDR)
- Ethical, Legal and Social Implications (ELSI)
- Policy, Planning and Communications
- Genomic & Genetic Resources
- Workshops & Conferences
- Glossary Of Genetic Terms
- The News
- Genome Hub
- Search

Celera
computer facility:
terrabbytes of memory

National Institutes of Health



MILESTONE 17

Filling in the gaps telomere to telomere

Charlotte H. Wright
Adrian Teusker

In 2020, almost 30 years after the launch of the Human Genome Project, Miga, Koren and colleagues published a paper describing the first gapless, telomere to telomere (T2T) assembly of a human chromosome, namely the X chromosome. This breakthrough was the work of the T2T consortium and brought together sequencing technologies that had been developed in the preceding 6 years.

In 2015, Chaisson et al. showed that long-read sequencing technology from Pacific Biosciences (PacBio) could be used to sequence a human genome, specifically that of the complete hydatidiform mole (CHM) cell line CHM1. As CHM cells have a duplicated paternal (but no maternal) genome, bypassing the need to assemble both haplotypes of a diploid genome, they became a key reference genome. Later that year, Berlin, Koren et al. reported the first de novo assembly of a human genome based on PacBio sequencing long reads alone. Then, in 2018, Jain et al. revealed that ultra-long-read nanopore sequencing (from Oxford Nanopore Technologies) could also be used to assemble a human genome de novo (Milestone 8). Finally, in 2019, Wenger, Peluso et al. introduced PacBio high-fidelity (HiFi) sequencing, which was 99.8% accurate in sequencing the human genome reference standard HG002 over average read lengths of 13.5 kb.

Although these technological advancements were reported to have closed gaps in the GRCh37 or GRCh38 version of the human reference genome, no chromosome had been sequenced in full owing

to difficulties in sequencing features such as large regions of repeat-rich DNA in centromeres and segmental duplications. Miga, Koren et al. reasoned that, by combining data generated by these different long-read sequencing technologies, they could increase the length of continuous sequences (contigs) used to assemble a reference genome, identifying missing sequences and assembling a gapless chromosome.

Consequently, they sequenced 155-Gb of DNA from CHM13 cells with nanopore sequencing, using the genome assembly tool Canu to combine these ultra-long reads with data previously generated by PacBio sequencing. Nanopore sequencing, PacBio sequencing and linked-read Illumina sequencing were used to polish their assembly of the CHM13 genome, a 2.94-Gb assembly with a median consensus accuracy of ~99.99% and in which 50% of the genome was within contigs of >70 Mb. The presence of 41 of 46 telomeres at contig ends suggested that CHM13 was a more complete reference genome than GRCh38.

Indeed, Miga, Koren et al. noted that the X chromosome in their CHM13 assembly was broken in just three places. To fill in these gaps, they first mapped ultra-long reads against the assembly, manually identifying reads that joined breaks between contigs; this approach resolved two

breaks resulting from segmental duplications. These findings were validated by mapping independent long-read PacBio HiFi data from CHM13 to the X chromosome. To resolve the third break, which was at the centromere, the researchers uniquely tiled ultra-long reads across the repeat-rich centromeric α -satellite array on the X chromosome, confirming the results with long-read PacBio HiFi data and benchmarking and improving the centromere assembly using an automated satellite assembly method (CentriFly) and evaluation tools (TandemTools). After polishing, the gapless X chromosome assembly was >99.9% accurate and had resolved 29 reference gaps. By precisely mapping long-read data to the finished chromosome, the researchers also produced the first comprehensive, T2T profile of DNA methylation, enhancing our picture of epigenetic regulation over repeat-rich regions.

Sequencing of the X chromosome led the way to the T2T assembly of the first autosome, chromosome 8 from CHM13 cells, as announced by Lippodon et al. later in 2020. Combining nanopore, PacBio and PacBio HiFi sequencing, this work closed up five gaps in chromosome 8 and produced an assembly with an accuracy of >99.99%.

The sequencing of the first two complete chromosomes, 20 years after the release of the first draft human genome (Milestone 1), suggested that it was technically possible to complete the human genome sequence. Indeed, in September 2020, the T2T consortium announced that they had filled in all of the gaps, obtaining complete sequences for all the chromosomes in CHM13 cells (apart from the five ribosomal DNA arrays) and thus, outstandingly, a **V1.0 assembly of a complete human genome**.

Katharine H. Wright,
Nature Reviews Cross-Journal Team

CHM13ULL, WRIGHT KH, et al. Telomere-to-telomere assembly of a complete human X chromosome. *Nature* 583, 79–81 (2020).
LIPPONDON, R. et al. Assembly of large genomes with single-molecule sequencing and deeply redundant tiling. *Nat. Genet.* 52, 222–232 (2020).
CHAISSON, B. et al. T2T: T2T Consortium. The complete human genome using single-molecule sequencing. *Nature* 577, 589–611 (2020).
JAIN, M. et al. Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads. *Nat. Genet.* 50, 229–232 (2018).
LIPPONDON, R. et al. The structure, function, and evolution of a complete human chromosome 8. *Preprint at bioRxiv* (2020).
WENGER, R. et al. Accurate nuclear genome assembly using long-read sequencing and assembly of a human genome. *Nat. Genet.* 51, 1222–1232 (2019).
JAIN, M. et al. Linear assembly of a human genome on the X chromosome. *Nat. Genet.* 52, 232–237 (2020).
DANIS, A. et al. Accurate long-read assembly of a human genome using long-read sequencing and repeat resolution. *Genome Res.* 27, 715–722 (2017).
CHAISSON, B. et al. Evaluation of T2T-CHM13 and the human genome assembly: the sequencing quality of the reference assembly. *Genome Res.* 27, 242–251 (2017).

In 2020, almost 30 years after the launch of the Human Genome Project, Miga, Koren and colleagues published a paper describing the first gapless, telomere-to-telomere (T2T) assembly of a human chromosome, namely the X chromosome. This breakthrough was the work of the T2T consortium and brought together sequencing technologies that had been developed in the preceding 6 years.

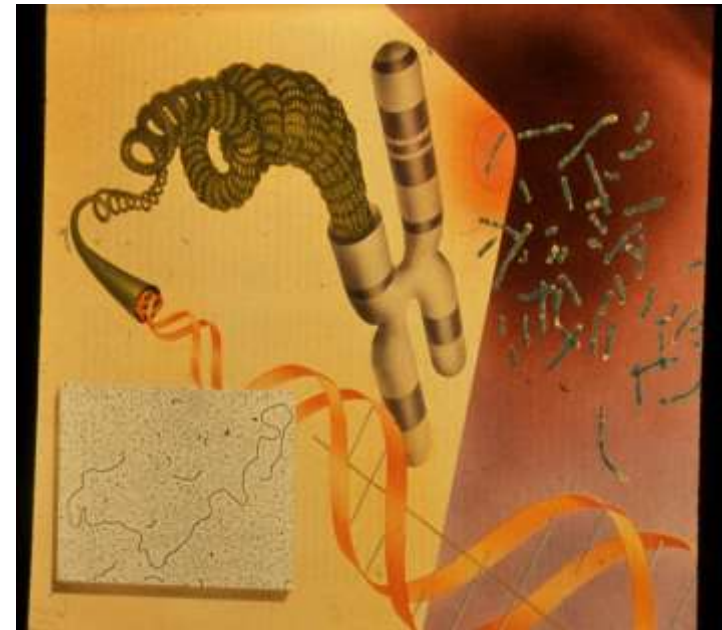
In 2015, Chaisson et al. showed that long-read sequencing technology from Pacific Biosciences (PacBio) could be used to sequence a human genome, specifically that of the complete hydatidiform mole (CHM) cell line CHM1. As CHM cells have a duplicated paternal (but no maternal) genome, bypassing the need to assemble both haplotypes of a diploid genome, they became a key reference genome. Later that year, Berlin, Koren et al. reported the first de novo assembly of a human genome based on PacBio sequencing long reads alone. Then, in 2018, Jain et al. revealed that ultra-long-read nanopore sequencing (from Oxford Nanopore Technologies) could also be used to assemble a human genome de novo (Milestone 8). Finally, in 2019, Wenger, Peluso et al. introduced PacBio high-fidelity (HiFi) sequencing, which was 99.8% accurate in sequencing the human genome reference standard HG002 over average read lengths of 13.5 kb.

Although these technological advancements were reported to have closed gaps in the GRCh37 or GRCh38 version of the human reference genome, no chromosome had been sequenced in full owing to difficulties in sequencing features such as large regions of repeat-rich DNA in centromeres and segmental duplications. Miga, Koren et al. reasoned that, by combining data generated by these different long-read sequencing technologies, they could increase the length of continuous sequences (contigs) used to assemble a reference genome, identifying missing sequences and assembling a gapless chromosome.



Az emberi genom

- Sejtenként 1,5 méter DNS szál
- 6 milliárd bázispár
- ~ 21 000 gén – ~ 100 000 fehérje
- 23 pár chromosoma



REPLINE GENETICS

A recount of human genes ups the number to at least 46,831

The new estimate is based on a broader definition of just what a gene is



By Tina Hesman Saey

SEPTEMBER 17, 2018 AT 7:00 AM

Figuring out how many genes are in the human genetic instruction manual, or genome, isn't as easy as scientists once thought. The very definition of a gene has changed since the completion of the [Human Genome Project](#) more than 15 years ago.

Genes used to be defined as stretches of DNA that contain instructions that are copied into RNA and then turned into proteins. Researchers still don't entirely agree on how many of these protein-coding genes there are. Estimates range from 19,901 to a [new count of 21,306](#) published August 20 in *BMC Biology*.

Sign Up For the Latest from Science News

Headlines and summaries of the latest Science News articles, delivered to your inbox

GO

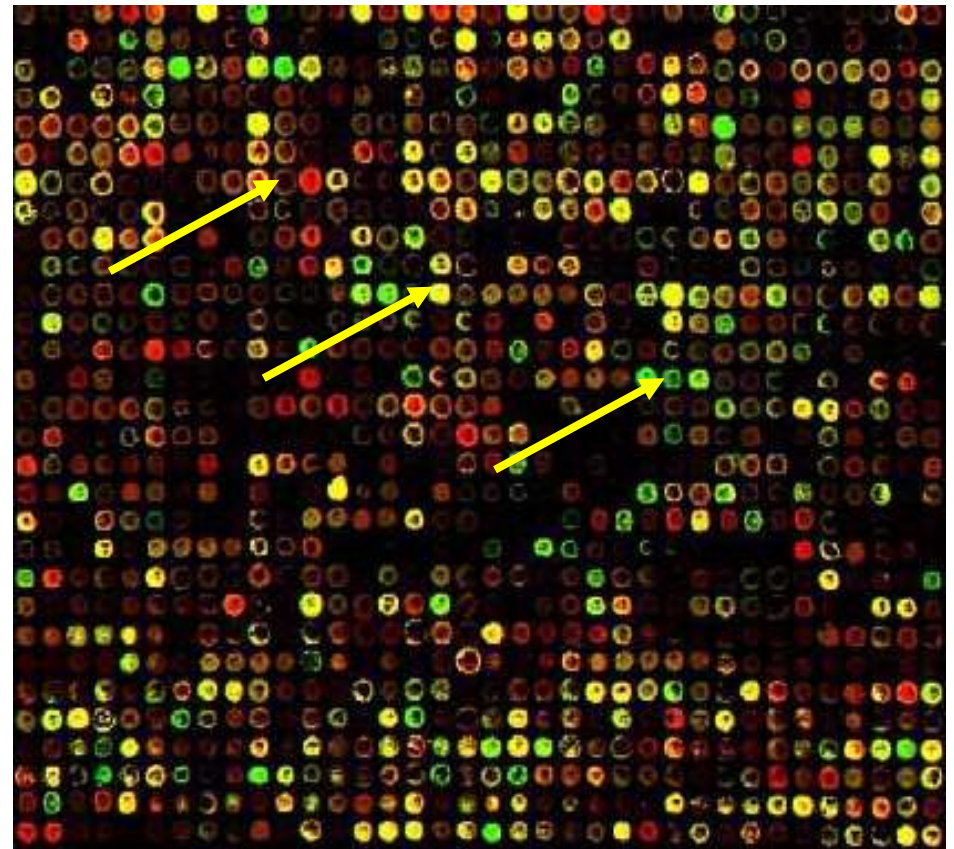
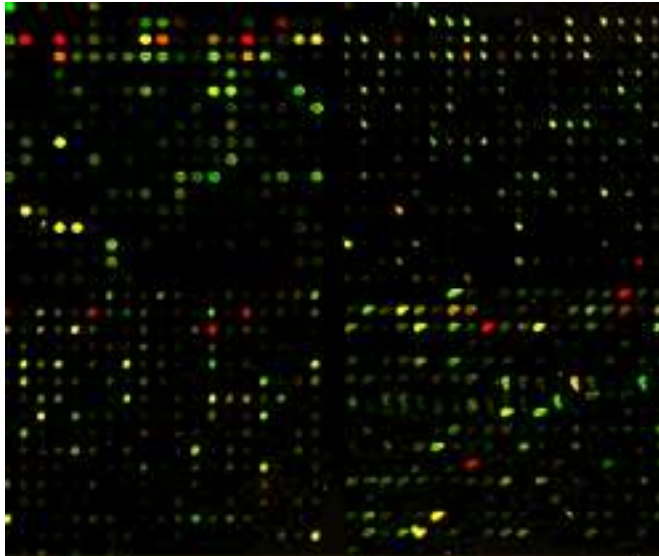
But in the last decade, researchers have learned that not all genes produce proteins. Many scientists have expanded the definition of a gene to include ones that make RNAs that, instead of being turned into proteins, have other functions in the cell.

Numbers of RNA-producing genes (also called noncoding genes) are even more up in the air than protein-coding genes, says Steven Salzberg, a biostatistician at Johns Hopkins University who headed the new count. His team has already found more of these RNA genes — 25,525, including 18,484 long noncoding RNA, or [lncRNA genes](#) (*SN*: 12/17/11, p. 22) — than protein-coding ones, and his count doesn't include microRNAs and other recently discovered small RNAs.

Even without the small RNAs, Salzberg's new total of human genes comes to at least 46,831. Other scientists have debated the estimate, and Salzberg says, "I will not be surprised if 10 years from now, we still don't have an agreed-upon number."

MOLECULAR PATHOLOGY

DNA CHIP





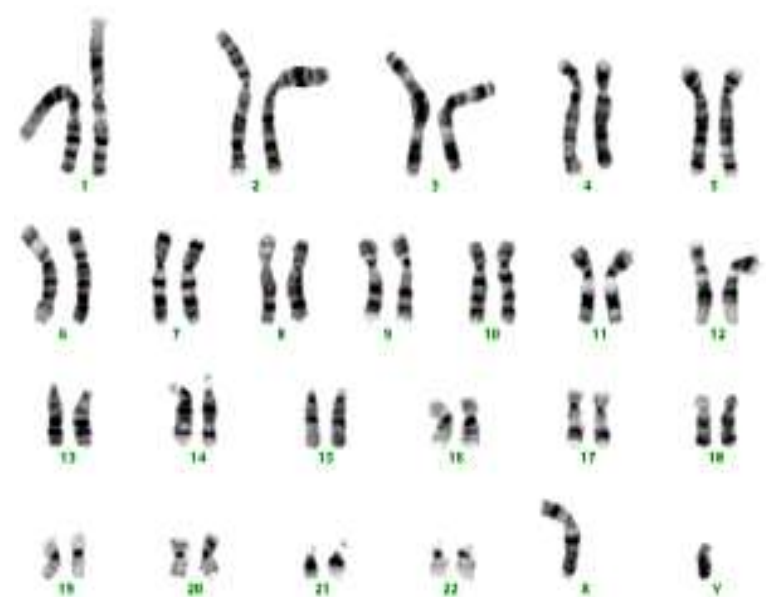
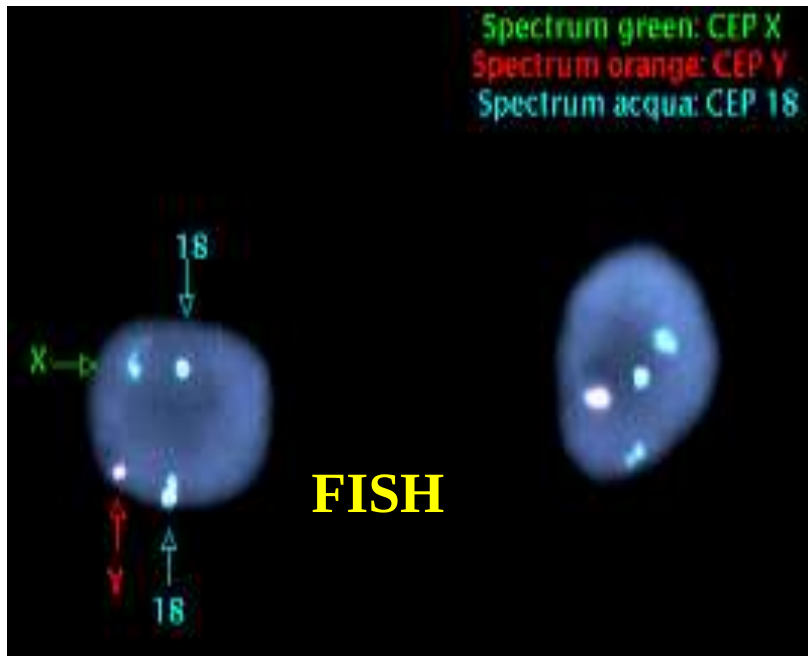
Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Fejlődési rendellenességek, genetikai
háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

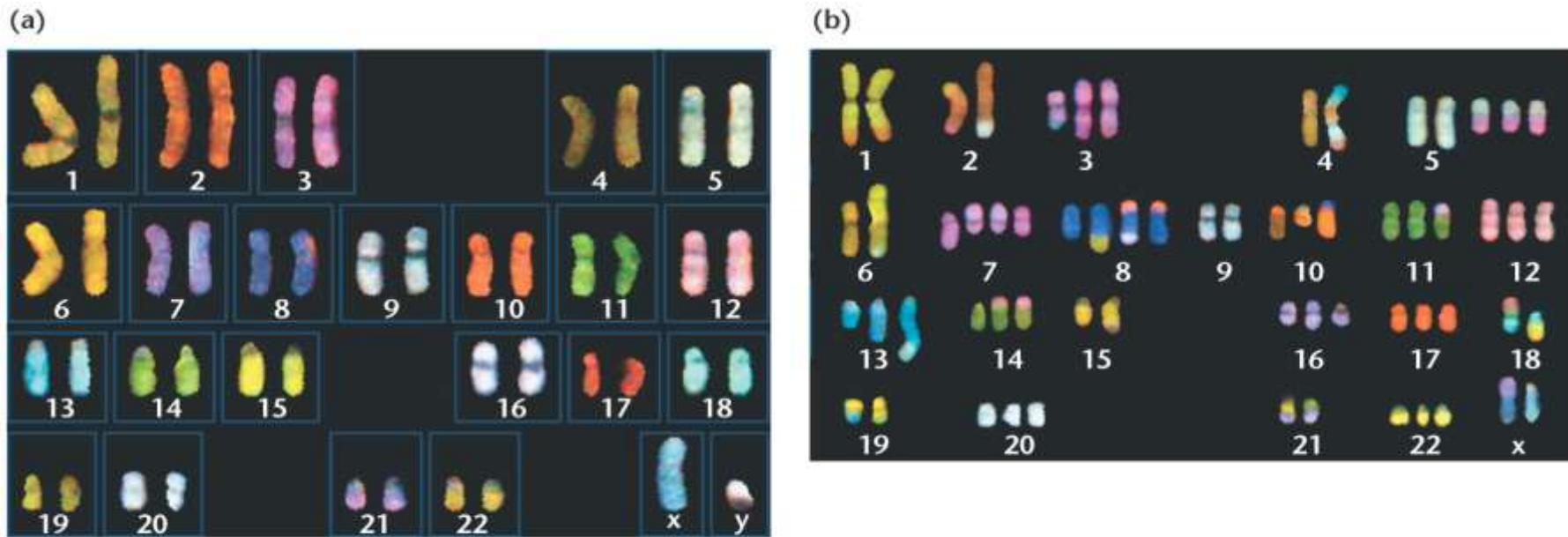
MOLEKULÁRIS MEDICINA

Cytogenetika



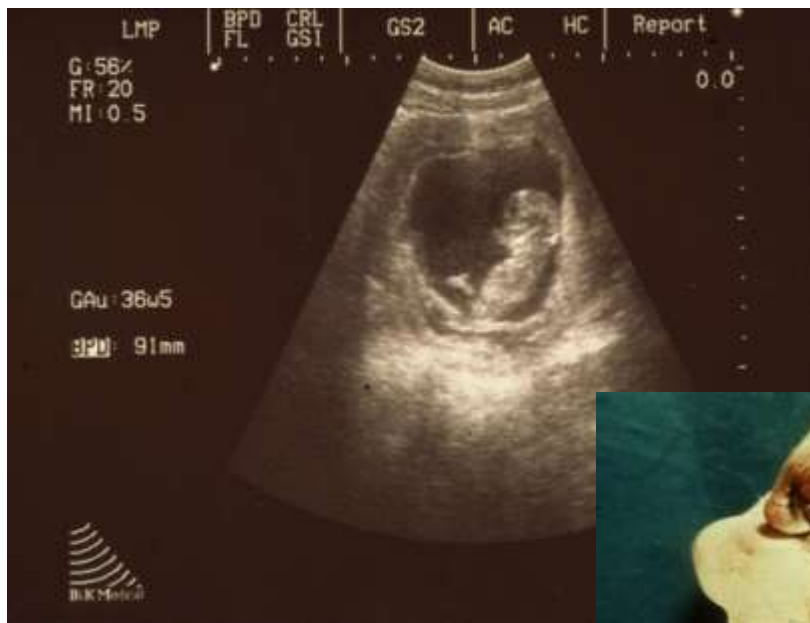
Cytogenetika- kariogram

Normál sejt és Daganatos sejt Karyotípusok



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Teljes kromoszóma festés
- (a) normál sejt, (b) számos kromoszóma átrendeződést mutató daganatos sejt





3 éves fiú,
frontális lebeny
holoprosencephalia,
az oldalkamrák
egybenyílnak.





- Mendeli öröklődésű betegségek
- Chromosomalis rendellenességek
- Poligénes öröklődésű betegségek
- Mitochondrialis DNS asszociált betegségek



Mendeli öröklődésű betegségek

- ↪ Enzimdefektusok
- ↪ Receptor defektusok
- ↪ Transzportfehérje defektusok
- ↪ Nem enzimtermészetű fehérjék mennyiségi, functionális eltérése



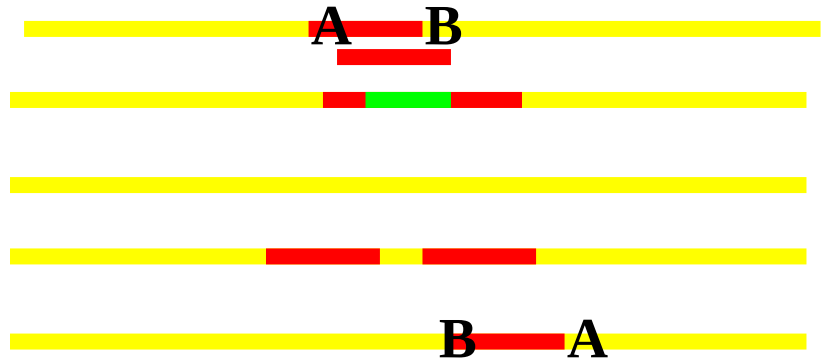
Génmutációk

↳ Pontmutációk

- téves értelmű (missense) mutációk
- értelmetlen (nonsense) mutációk

↳ Frameshift mutációk

- insertio
- deletio
- duplicatio
- inversio



↳ Trinucleotid repeat mutációk

↳ Nem kódoló szekvenciák mutációi

↳ Okai: spontán, ionizáló sugárzás, mutagén vegyületek, vírusok



Fogalmak II.

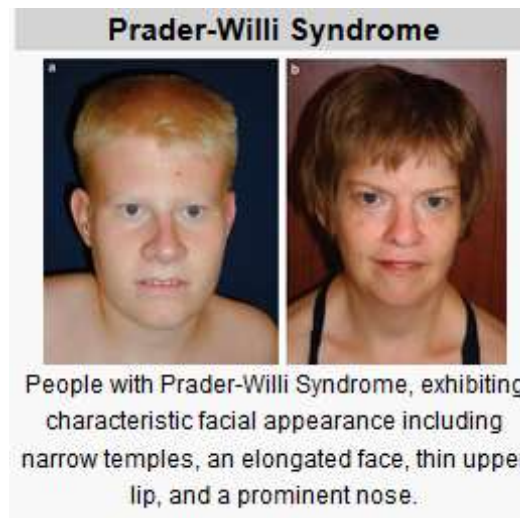
- Öröklődés módja
 - Autosomalis
 - Nemi kromoszómához kötött
 - Domináns
 - Recesszív
 - Kodomináns
- Penetrancia és expresszivitás !!!
- Imprinting !!
 - Prader-Willie syndrome (izomhipotonia, areflexia, ment. károsodás, elhízás, viselkedési zavarok, az apai gén hiánya a 15. kromoszómán)
 - Angelman syndrome (marionett bábu mozgás, hypotonia, pszichom. zav., psychom. disorders, mental disability, tendency to jerky movement, caused by the a normál esetben ott levő anyai gén hiánya a 15. kromoszómán)



Prader-Willi syndrome is caused by the loss of genes in a specific region of chromosome 15. People normally inherit one copy of this chromosome from each parent. Some genes are turned on (active) only on the copy that is inherited from a person's father (the paternal copy).

Most cases of Prader-Willi syndrome (about 70 percent) occur when a segment of the paternal chromosome 15 is deleted in each cell. In another 25 percent of cases, a person with Prader-Willi syndrome has two copies of chromosome 15 inherited from his or her mother (maternal copies) instead of one copy from each parent. This phenomenon is called maternal uniparental disomy.

In infancy, this condition is characterized by weak muscle tone (hypotonia), feeding difficulties, poor growth, and delayed development. Beginning in childhood, some affected individuals develop an insatiable appetite, which leads to chronic overeating (hyperphagia) and obesity. Some people with Prader-Willi syndrome, particularly those with obesity, also develop **type 2 diabetes mellitus**.



- **Angelman syndrome:** maternal deletion in chromosomal region 15q11-13 causing an absence of *UBE3A* expression in the paternally imprinted brain regions. *UBE3A* codes for an E6-AP ubiquitin ligase
- "happy puppet syndrome", developmental delay, functionally severe speech impairment,
- Movement or balance disorder, usually ataxia of gait and/or tremulous movement of limbs
- Behavioral uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with hand flapping movements; hypermotoric behavior; short attention span
- Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (absolute or relative) by age 2
- Seizures, onset usually < 3 years of age
- Strabismus, hypopigmented skin and eyes



Autosomalis domináns öröklésmenet

- ↪ Nők és férfiak egyformán érintettek
- ↪ Minden generációban megjelenik
- ↪ Heterozygota genotípusban
(penetranciától függően) megjelenik
- ↪ Heterozygota szülő 50% eséllyel
örökíti gyermekének



Autosomalis domináns betegségek

- Marfan syndroma (*)
- Ehlers-Danlos syndroma (*)
- Huntington chorea
- Neurofibromatosis (*)
- Sclerosis tuberosa (Bourneville)
- Polycystás betegség
- Osteogenesis imperfecta (*)
- Familiaris hypercholesterinaemia
- von Willebrand betegség
- Familiáris hypercholesterinaemia - LDL receptor
acut intermittáló porphiria - preuroporfirinogén szintáz
aktivitás csökken, köv.: aminoklevunilát szintáz
aktivitás nő

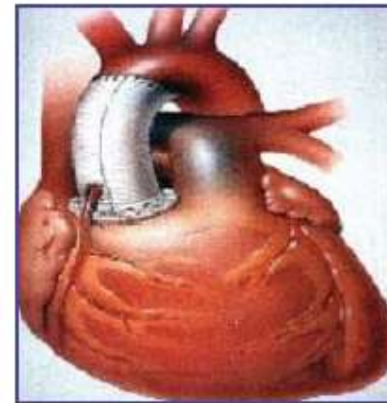
Marfan syndrome

↪ Mutáció a 15q21 területen
→ fibrillin (extracellularis matrix protein) defektusa: '*cutis hyperelastica*'

↪ Előfordulása 1 : 10000 - 1 : 20000

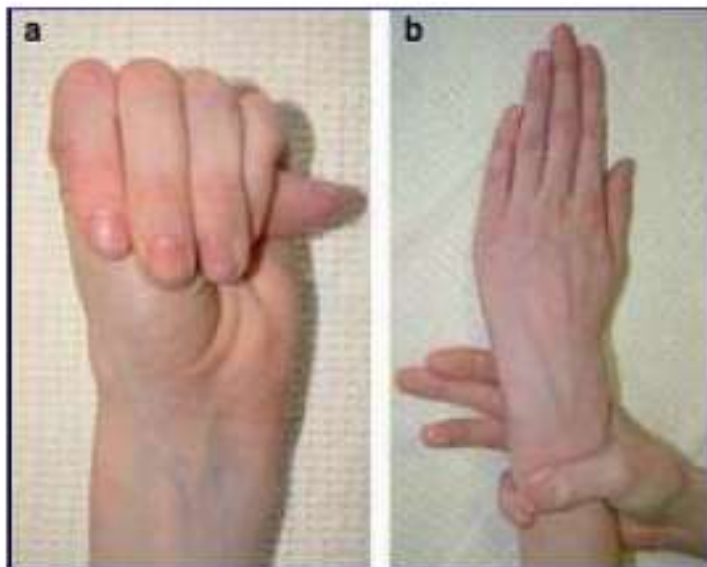
↪ **Megjelenése:**

- magas, vékony testalkat, hosszú végtagok
- arachnodactylia
- hyperflexibilis ízületek
- mitralis prolapsus
- Erdheim féle cysticus medianecrosis
- dissecáló aorta aneurysma

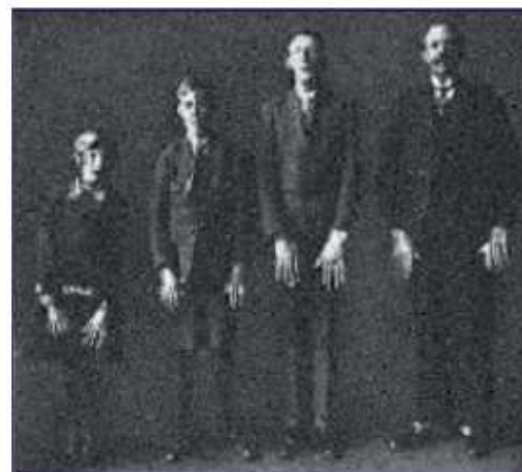


3. ábra – Bentall-műtét során a kóros aortabillentyű és a tágult felszálló aorta helyére billentyűs érprotézis (composit graft) kerül, melynek műér részébe szájaztatják a coronariákat.

A páciens fizikális vizsgálata során javasolt három, Marfan-szindrómára jellemző tünet megfigyelése. Az első jellegzetesség, hogy a karok fesztávolsága nagyobb, mint a testmagasság: $\text{kartávolság (cm)} / \text{testmagasság (cm)} > 1,05$. A második típusos tünet, hogy öklbe szorításkor a hüvelykujj distalis phalanxa teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris szélén (*Steinberg-hüvelykujjtűnet*). Végül pedig a hüvelykujj és a kisujj fedik egymást a csukló körbefogásakor (*Walker-Murdoch-csuklótűnet*).



2. ábra – Arachnodactylia: (a) Steinberg-hüvelykujjtűnet, (b) Walker-Murdoch-csuklótűnet



1. ábra – Marfan-szindrómás család

A Marfan szindróma diagnózisa negatív családi anamnézis esetén

Amennyiben a beteg családjában még nem fordult elő a tünetegyüttes (index case), a módosított Ghent kritériumok értelmében a Marfan szindróma akkor diagnosztizálható, ha a tünetek alábbi négy mintázatának egyike érvényes a vizsgált egyénre:

- (1) Az aorta érintettsége ÉS ectopia lentis jelenléte.
- (2) Az aorta érintettsége ÉS nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó fibrillin-1 mutáció megléte.
- (3) Az aorta érintettsége ÉS megfelelő szisztémás pontszám alapján megállapított szisztémás érintettség.
- (4) Ectopia lentis ÉS a fibrillin-1 bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációjának megléte.



Abraham Lincoln

Marfan -syndroma

Marfan-szindróma biobankjának létrehozása

A Marfan-szindróma a szervezet kötőszöveti állományát érintő örökklődő betegség, amely Magyarországon hozzávetőleg 2-3000 személyt érint. A betegség manifesztációi multiszisztémásak, ezért a kórismézés sokszor nehézségekbe ütközik. Az "Országos Marfan Regiszter" jelenleg közel 250 Marfan-szindrómában szenvedő beteg adatait tartalmazza, s ez a szám dinamikusan növekszik.

Marfan-szindróma, Marfan Regiszter, biobank, DNS, genetika |
Orvosi Hetilap 2012 ;153(8):296-302 | Markuszovszky Lajos Alapítvány
2012-03-05 07:40:03 | Ágota, A.; Ágg, B.; Benke, K.; Jód, J. G.;
Langmár, Z.; Marosi, K.; Lelelovics, Zs.; Deé, K.; Nagy, P.; Köles, B.;
Horváth, E.; Crespo, Zs.; Szabolcs, Z.; B. Nagy, Zs. | [Marfan-szindróma,](#)
[Marfan Regiszter, biobank, DNS, genetika](#)



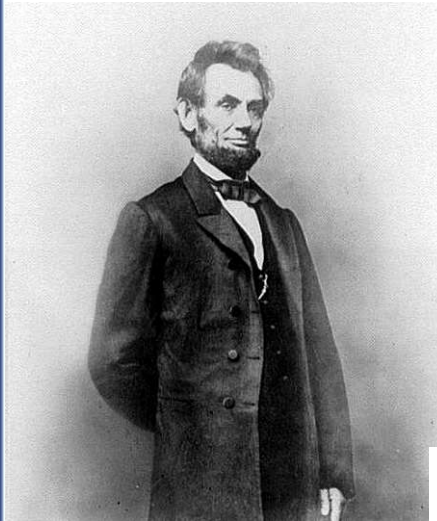
Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Fejlesztési rendellenességek, genetikai
háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

Abraham Lincoln

Marfan –syndromás esetek



LAM (Lege Artis Medicinæ) **LAM**

Marfan szindrómás volt Oszama Bin Laden?

Pár nappal azután, hogy egy pakisztáni házban egy amerikai haditengerészeti alakulat, a Navy SEALs rajtaütött Osama Bin Ladenen, máris megindultak a találgatások, miszerint nem is a fejébe küldött golyó, hanem egy rejtélyes betegség, a Marfan szindróma végzett a terrorista vezérrel.

Dr. Steve R. Pieczenik, korábbi állami tisztviselő már évekkel ezelőtt azt nyilatkozta, hogy véleménye szerint Bin Laden már 2001-ben meghalt egy genetikai rendellenesség következtében. A szeptember 11-i terrortámadás után orvos szakértők elemezték ki Bin Laden magasságát, testalkatát, nyurga végtagjait és hosszúkás arcát, melyek mind a Marfan szindróma jellegzetes tünetei. A betegségnek kevésbé látványos velejárói is vannak – például ízületi gondok és szívproblémák -, melyek hirtelen aortaszakadáshoz és ezáltal váratlan halálhoz vezethetnek.

Dr. Richard Devereux csaknem egy évtizeddel ezelőtt szintén így nyilatkozott: „Hosszú ujjai, hosszú karjai vannak, a fejformája is hosszúkás, az arca pedig keskeny. Egészen biztosan Marfan szindrómában szenved.”

Dr. Hal Dietz, a John Hopkins Orvosi Egyetem genetikusa azonban nincs erről meggyőződve. „Bin Ladennek nem voltak mélyen ülő szemei, sem koponya deformitása, és szívbetegségéről sem tudunk, továbbá gyermekeink sem látszik a betegségnek semmi jele. Ez az egész nem több pusztán spekulációnál” – fejtette ki véleményét.



Ehlers-Danlos syndroma

- klinikailag és genetikailag heterogén (I.-X.)
 - mindhárom mendeli öröklődésmenet lehet
- kollagén szintézis zavara
- **Megjelenése: kollagénben gazdag szövetek:**
bőr, szalagok, ízületek
 - bőr sérülékeny, nyújtható
 - ízületi hajlékonyság (hyperflexibilis ízületek)
(kígyóemberek, Paganini !!)
 - nagyartériák rupturája, colon ruptura, cornea ruptura, hernia diaphragmatica
 - (egyéb kollagén zavar: osteogenesis imperfecta , epidermolysis bullosa)

Paganini



Neurofibromatosis (Recklinghausen betegség)

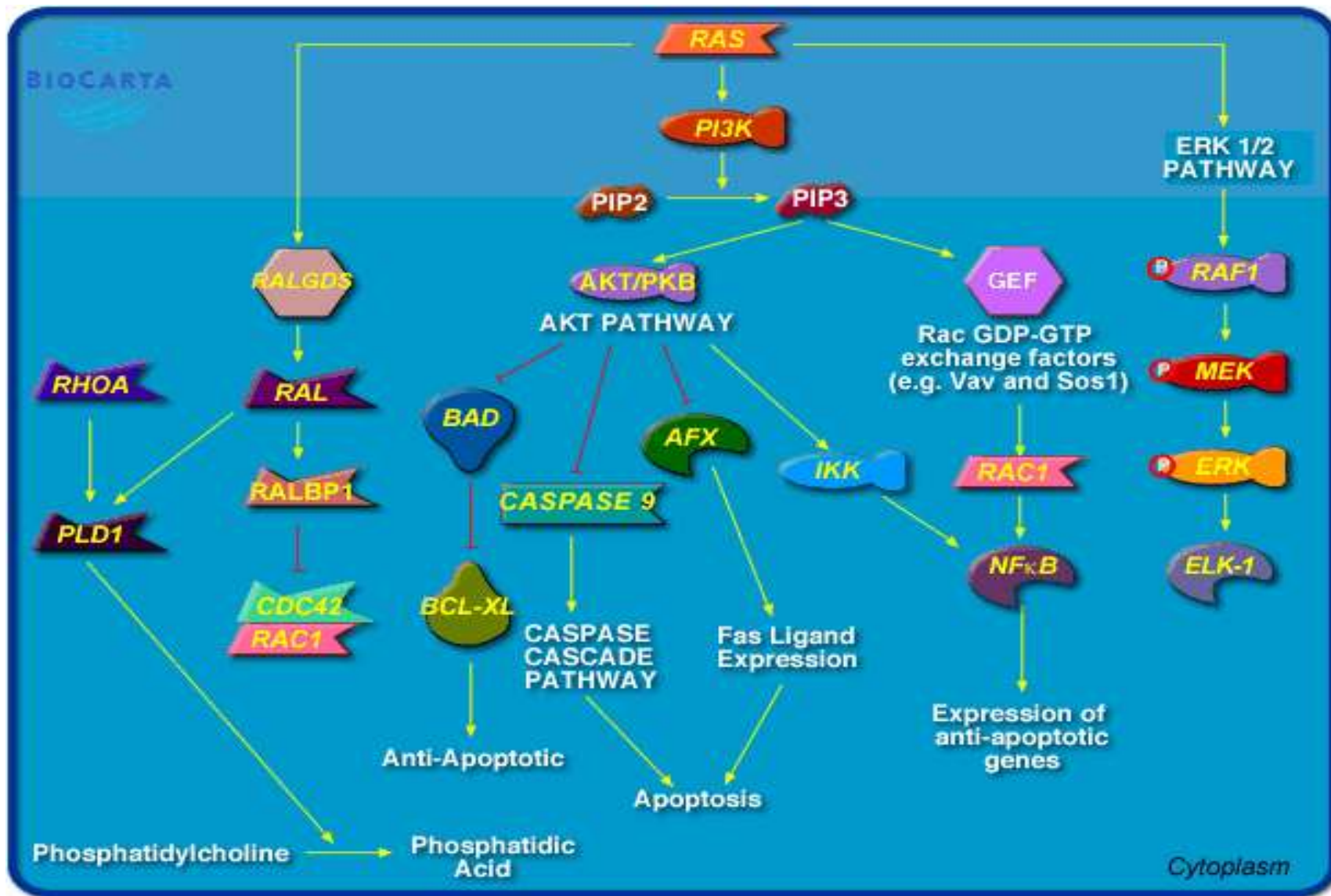
↪ **Előfordulása 1:3000**

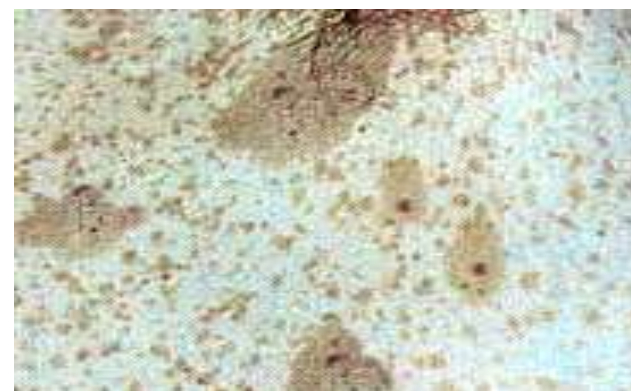
↪ **Neurofibromin:** a RAS jelátviteli utat szabályozza.

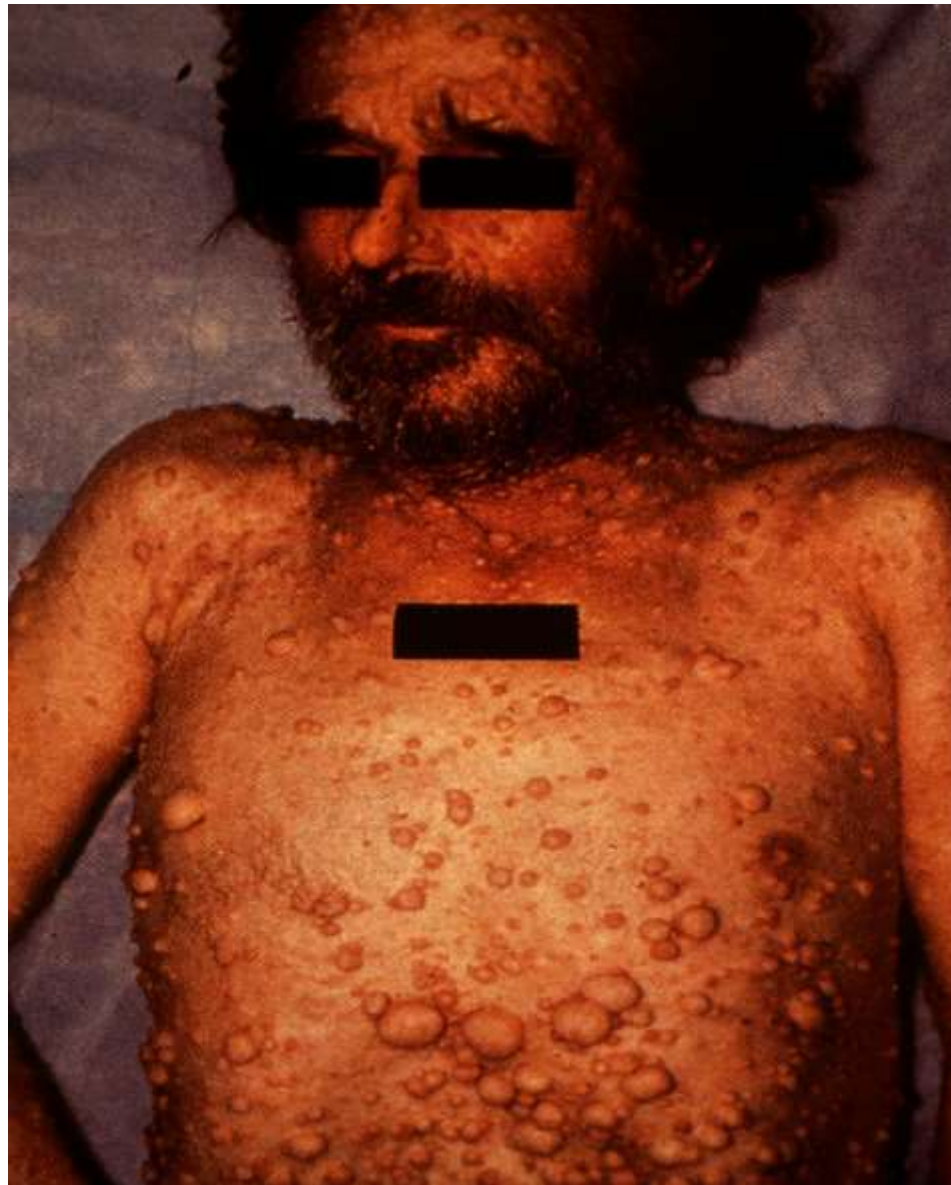
↪ **Formái:**

- **NF1:** testszerte neurofibromák, opticus gliomák, **café au lait foltok**
- **NF2:** **bilateralis acusticus neurinómák** (hallóideg schwannoma) , **submucosus neurofibromák**, schwannomák









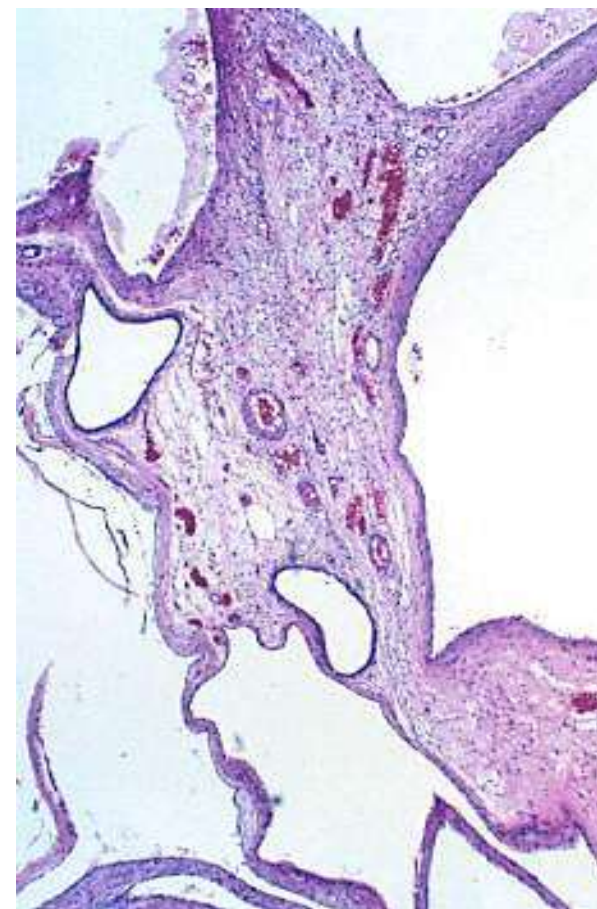
Polycystás betegség

- ↪ Felnőtt típusú polycystás vese
- ↪ Polycystás máj
- ↪ Polycystás tüdő
- ↪ Agyalapi artériás aneurysma





Autosomal Dominant (adult)



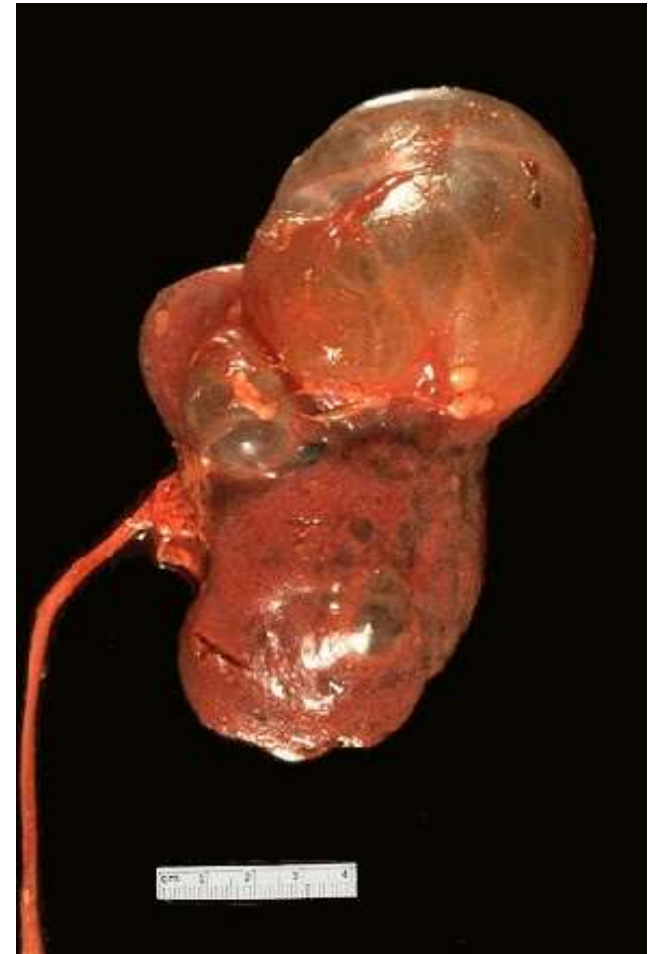
Gyermekekori (Infantilis typus) Polyzystas (IPKD)



Medullaris cystikus vesebetegség

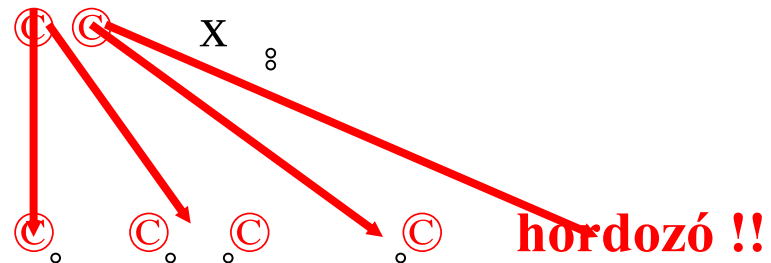
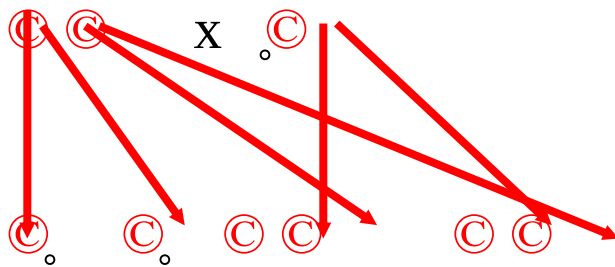


Egyszerű cysta



Autosomalis recesszív öröklésmenet

- **Férfiak és nők egyenlő arányban érintettek**
- **A betegség generációkat ugrik**
- **A beteg mindig homozygota**
- **A beteg gyermekei mind hordozók**



Autosomalis recesszív betegségek

- ↘ Cysticus fibrosis
- ↘ Phenylketonuria
- ↘ Galactosaemia
- ↘ Homocystinuria
- ↘ Wilson betegség
- ↘ haemochromatosis
- ↘ Sarlósejtes anaemia
- ↘ Thalassaemiák
- ↘ alpha-1 antitripsin deficiencia

↘ Lysosomalis tárolási betegségek:



Haemochromatosis (Bronz diabetes)



The HFE protein is similar in structure to MHC class I, consisting of two pairs of alpha and beta chains. In the mature HFE protein, the mutation is called C260Y. This is because the body's processing of the protein removes 22 amino acids to produce the mature protein.

The C260Y mutation occurs in the alpha 3 domain and disrupts the association between the chains.

Mutant HFE is unable to bind to the iron-loaded transferrin receptor. Without this interaction, the receptor brings more iron into the cells.

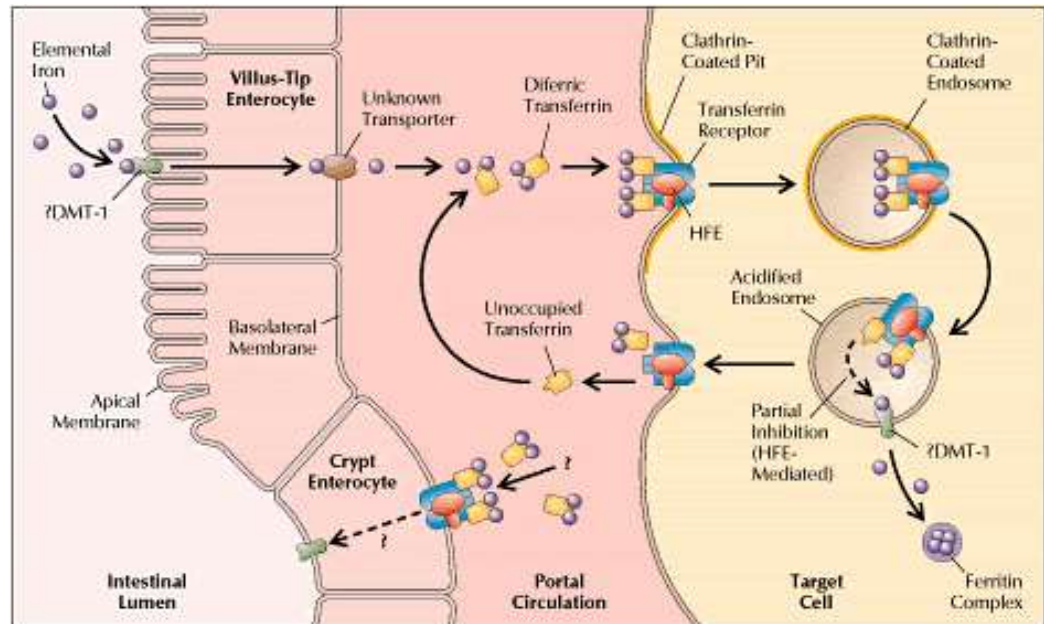
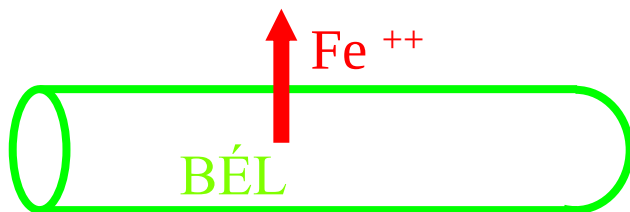


Illustration: Seward Hung

Figure 1. Emerging details of iron metabolism permit at least partial understanding of the function of the HFE protein—and of HFE's absence or dysfunction in causing hereditary hemochromatosis. From the intestinal lumen (left), dietary iron is transported into enterocytes, most likely by the newly described transporter DMT-1. From there iron enters the portal circulation for delivery—to target cells such as hepatocytes and erythroblasts (right). Internalized by endocytosis, the iron is eventually transported from endosomes into the cytoplasm, often for storage in ferritin. Meanwhile, transferrin and its receptor are recycled to the cell surface. HFE binds to the transferrin receptor. Once bound, it inhibits the

release of iron, so that an increased fraction of iron-bound transferrin recycles back out of the cell. In the absence of HFE, the cell may become iron-overloaded. A more primary problem may affect the intestinal lining. Here, HFE is hypothesized to act in undifferentiated crypt enterocytes (bottom left), the precursors of villus-tip enterocytes, so as to regulate uptake of plasma iron. Each crypt cell becomes a sensor of the body's iron load, perhaps to program its subsequent expression of DMT-1 (dashed arrow). If HFE function is lost, iron sensing may be disrupted. Falsely sensing low body iron, the crypt cell may overexpress DMT-1, facilitating excessive luminal iron absorption by mature enterocytes.



Hemochromatosis - Bronz diabetes

Vas „tárolási” betegség a paranchymás szervek vas túlterhelése

OK: A RNS nem tudja kontrollálni a vas túlterhelést

Formái: **idiopathás** »felnőttkori« a. familiáris

b) perinatális – tünetek születés után

erythropoetikus hemochromatosis a zavart erythropoesis miatt
a vas felszívódás megnövekedik

Hypersideremia és vas lerakódás (Siderosis)

máj cirrhosis (Pigmentcirrhosis)

bronz bőrszín

az endo- és exocrine mirigyek hypofunkciója vagy kiesése

Hypogonadismus

insulin dependens Diabetes mellitus =

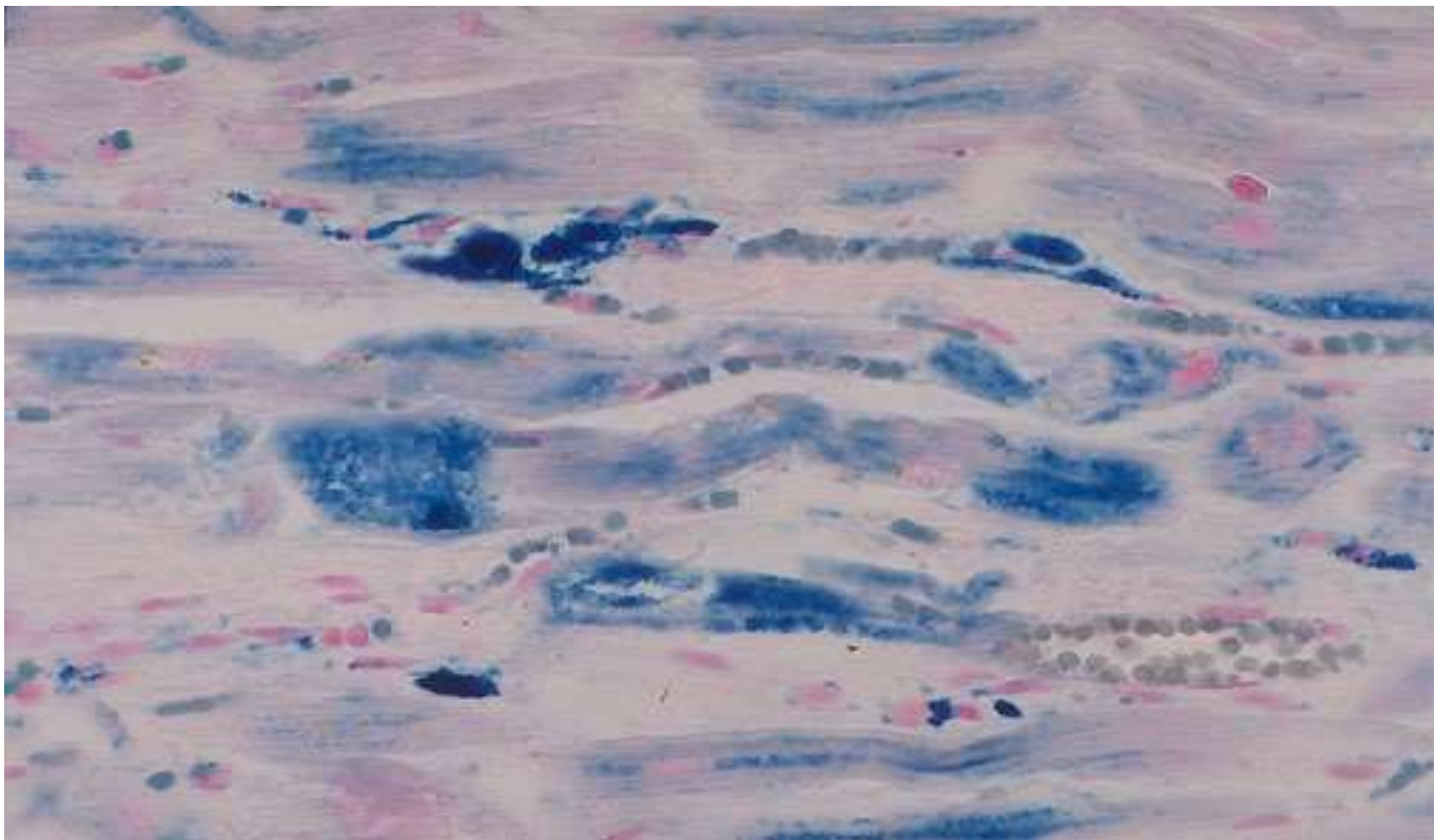
»Bronzdiabetes«

Szívelégtelenség – cardiomyopathia

Hajhullás

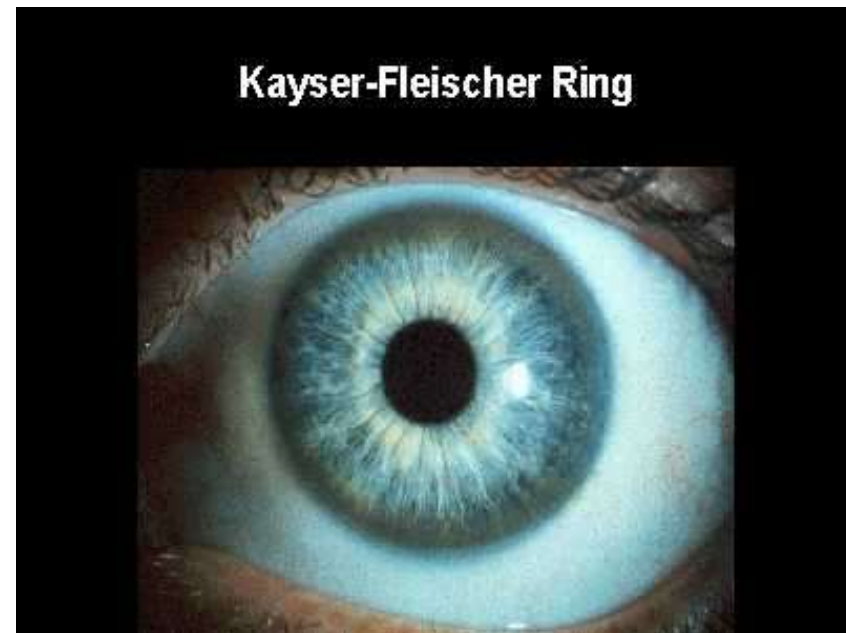
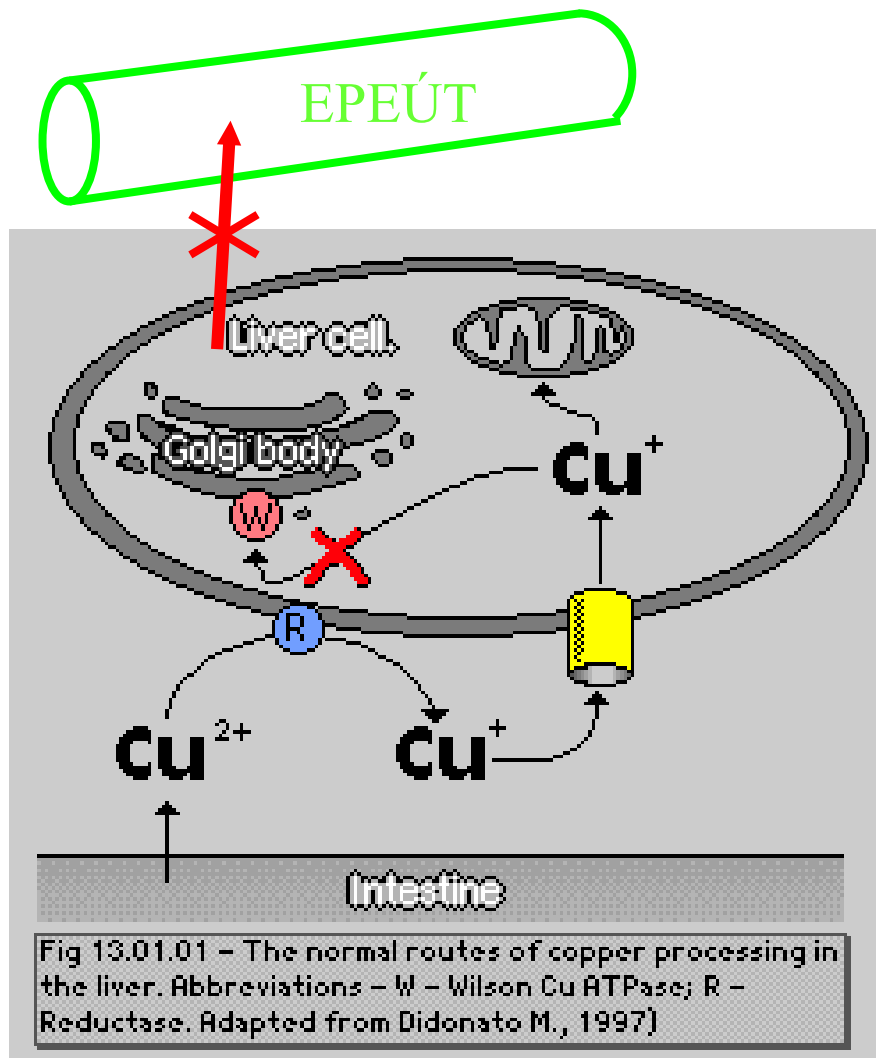
szerzett Hemochromatosis e. g. transfusio asszociált hemochromatosis





hemochromatosis, with excessive iron deposition - Prussian blue iron stain the excessive deposition of iron leads to heart enlargement and failure





Wilson betegség
(hepatolenticularis betegség)
(Réztárolási rendellenesség)

Wilson Disease – hepatolenticuláris degeneratio

Autoszómális recesszív - örökölt, defekt paraproteinemia

Zavart caeruloplasmin-synthesis

Serum: < 10 mg/100 ml; normal: 23-44

A réz felhalmozódik a szövetekben

1.-2. éves korban kezdődik

extrapyramidális tünetek: Tremor, Rigor, Ataxia, Dysarthria, Kontrakturák a basális ganglionok degenerációja miatt

Pathognomiás: Kayser-Fleischer cornea gyűrű

máj cirrhosis

aminoaciduria – a réz által gátolt tubuláris enzimek

szürkésbarna bőrszín

zavart szénhidát metabolizmus

hyperinsulinismus

intellektuális és testi hanyatlás

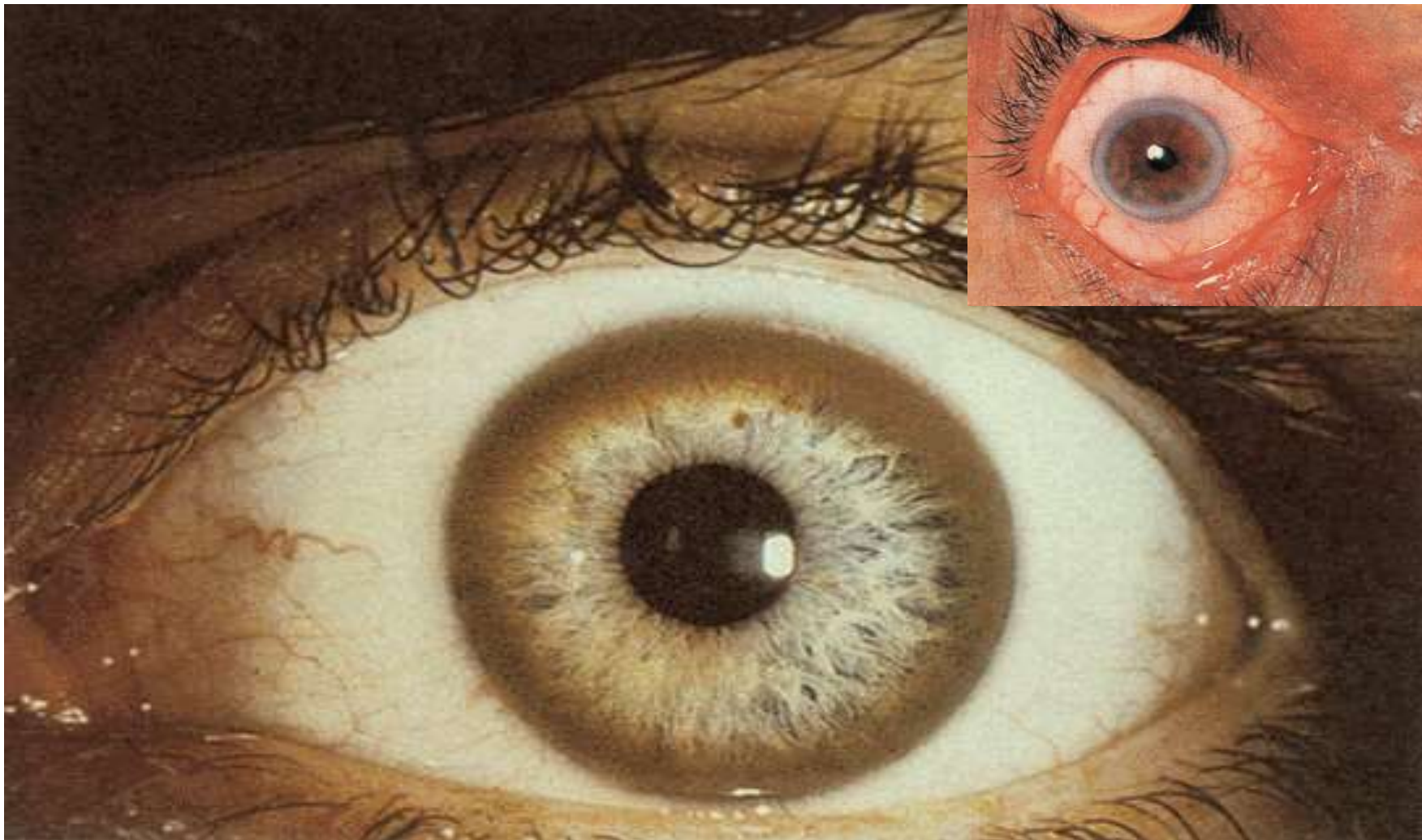
Kayser-Fleischer cornea gyűrű

Barnás-zöldes limbus közeli cornea gyűrű

1-3 mm széles

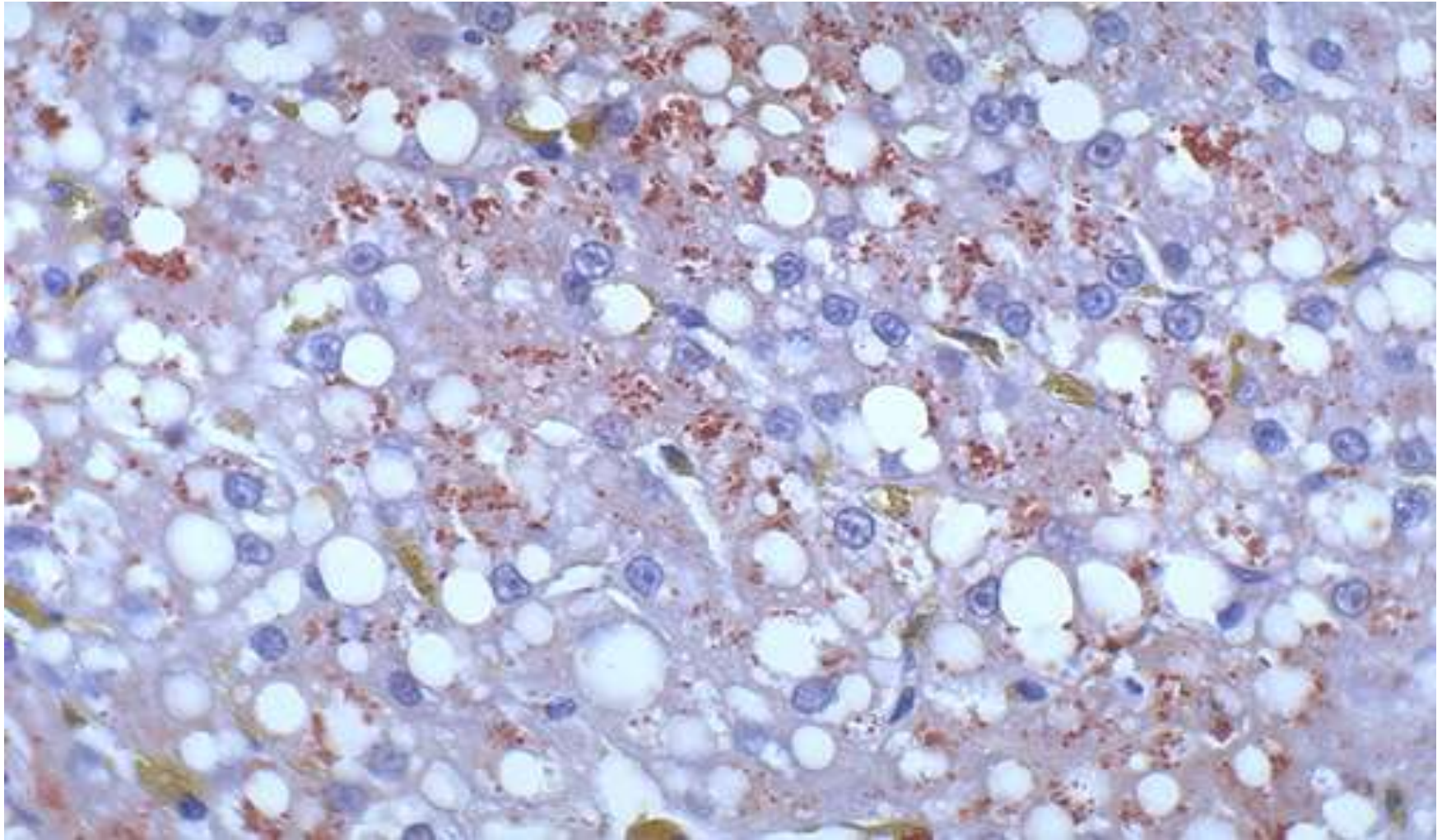
a réz lerakódás miatt





Kayser-Fleischer Ring

Arcus senilis



excessive lysosomal copper in a patient with the rare autosomal recessive disorder Wilson's disease



Lizoszómális tárolási betegségek

↳ Enzimdefektusok - Anyagcseretermékek (köztes termékek) felhalmozódása

↳ Formái:

- Glykogenozisok
- Sphyngolipidózisok
- Sulfatidózisok
- Mukopolysacharidózisok
- Mucolipidózisok



Lysosomalis tárolási betegségek:

Glikogenosis (I-VII) (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis)

McArdle V. (izom), ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !

Hepatomegalia, Hypotonia

Lipidek - sphingolipidek(Cerebrozid, ganglioizid) - lysosomalis

Gaucher kór. - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS (mentális retard.,
hepatosplenomegalia fiatal korban)

Niemann Pick kór: máj, lép (mentális retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),

Tay-Sachs kór: sphingolipidosis - CNS (mentális retard, vakság)

Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - ballon sejtek, mentális retardáció és hepatomegalia - lysosomalis

Hurler kór. - gargoylismus

Hunter kór. – X- recesszív



Gierke kór

Edgar O. C. von Gierke., 1877-1945, Pathologus, Karlsruhe

autosomalis-recesszív – hepatorenalis v. - 1, Típusú Glykogenosis

Fő tünetek : Hypoglykaemiáks rohamok,;a csökkent glkóz-6-foszfataz szint
következménye

Májelégtelenség

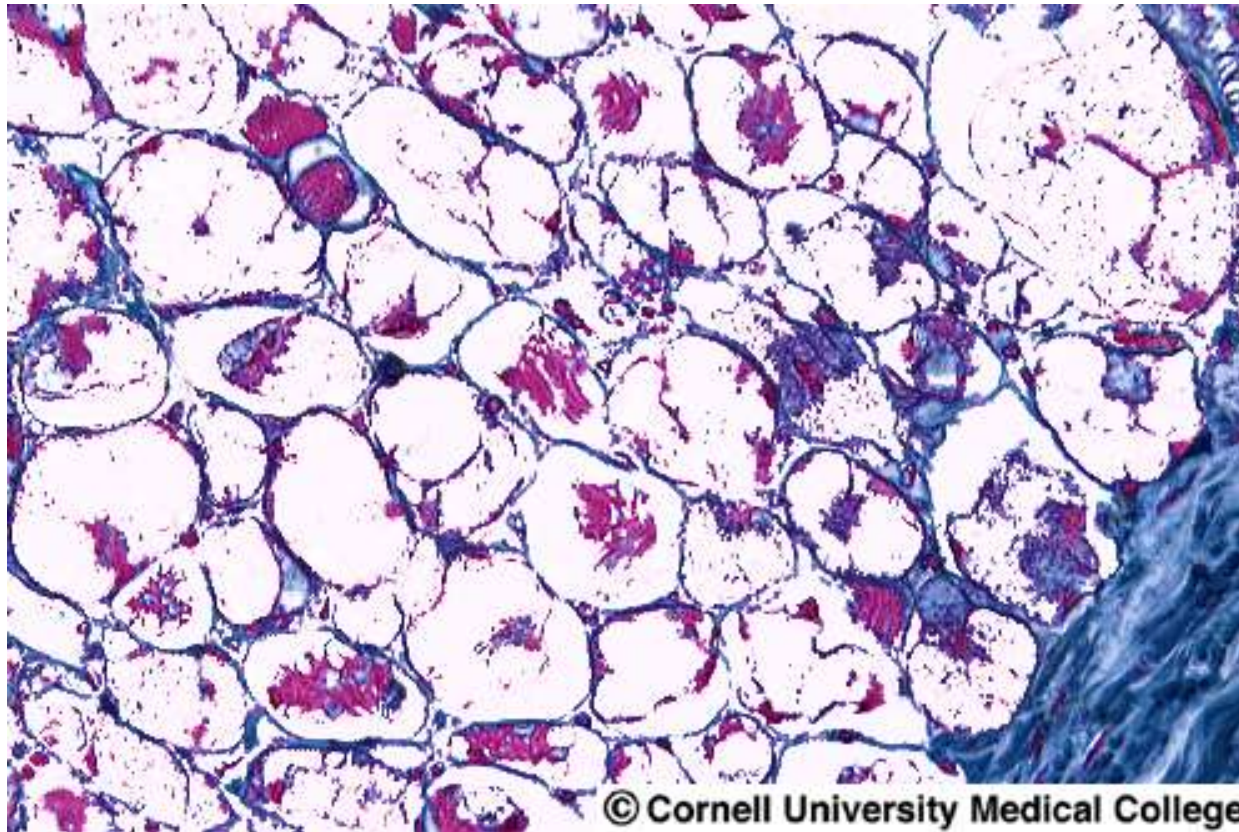
haemorrhagiás diathesis – Thrombozytopathia a glykogén lerakódás miatt

később megnagyobbodott vesék (»Nephromegalia«)

Infantilismus - adiposogenitalis típus

sclera dystrophia





Glycogenosis

Lysosomalis t árolási betegségek:

Glikogenosis (I-VII) (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis)
Mc Ardle V. (izom) , ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !
Hepatomegalia, Hypotonia

Lipidek - sphingolipidek(Cerebrozid, ganglioizid) - lysosomalis

Gaucher kór. - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS (mentalis retard.,
hepatosplenomegalia fiatal korban)

Niemann Pick kór: máj, lép (mentalis retardáció, ataxia és
hepatosplenomegalia),

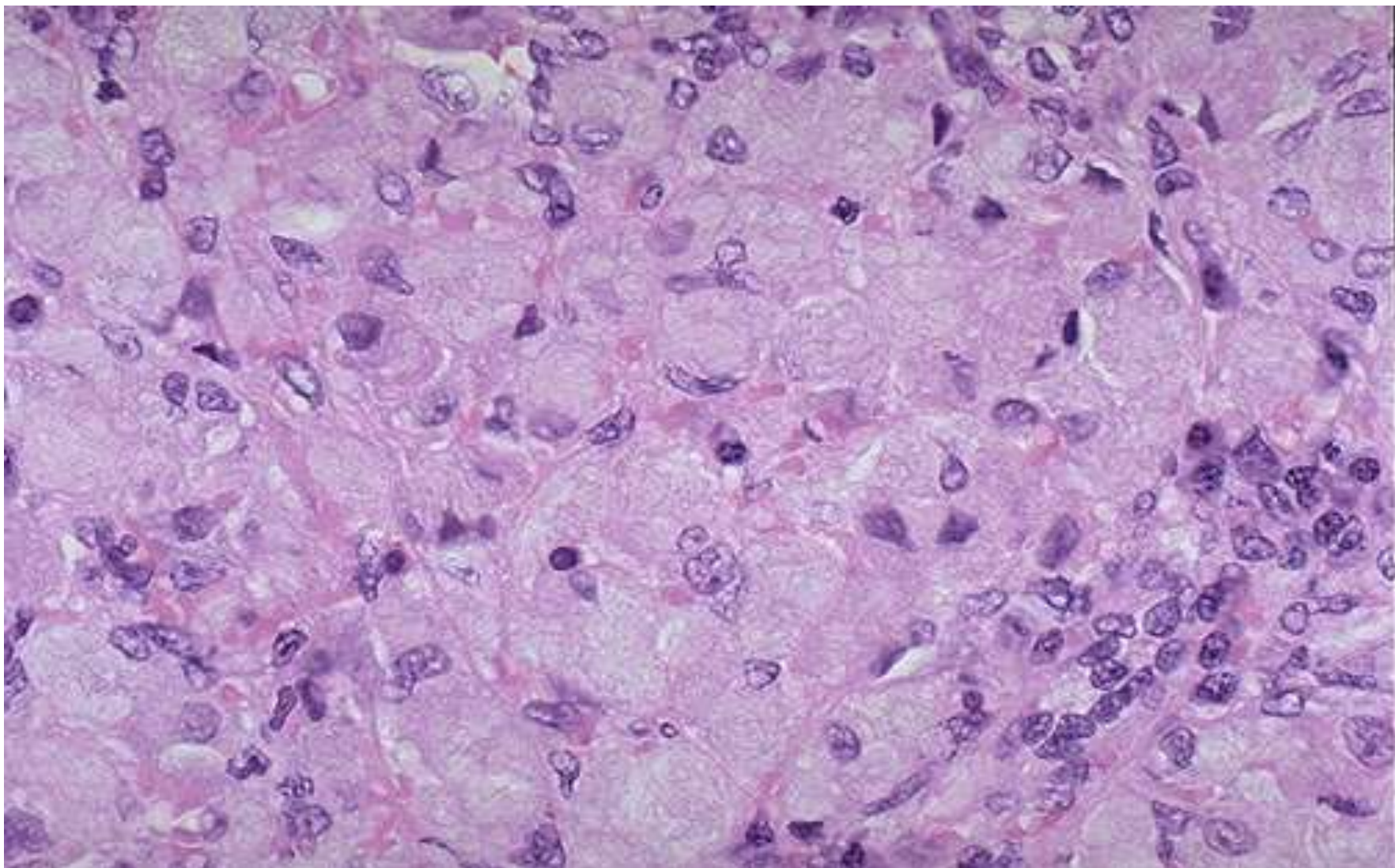
Tay-Sachs kór: sphingolipidosis - CNS (mentalis retard, vakság)

Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - **ballon sejtek**, mentalis
retardáció
és hepatomegalia - **lysosomalis**

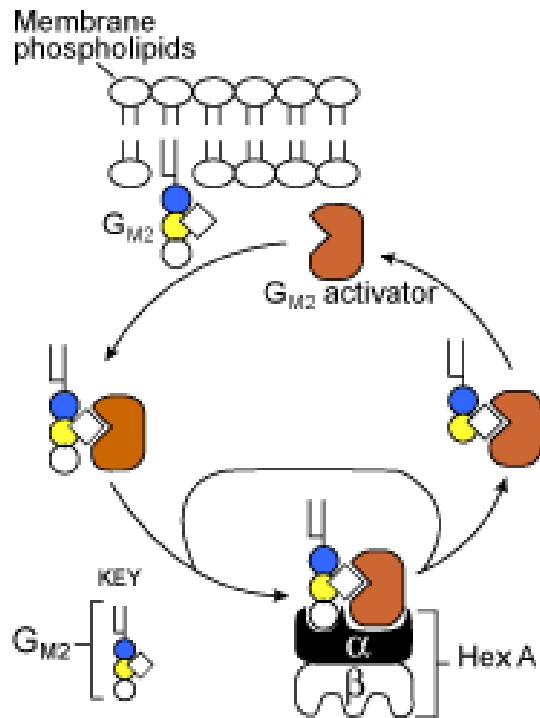
Hurler kór. - gargoylismus

Hunter kór. – X- recesszív



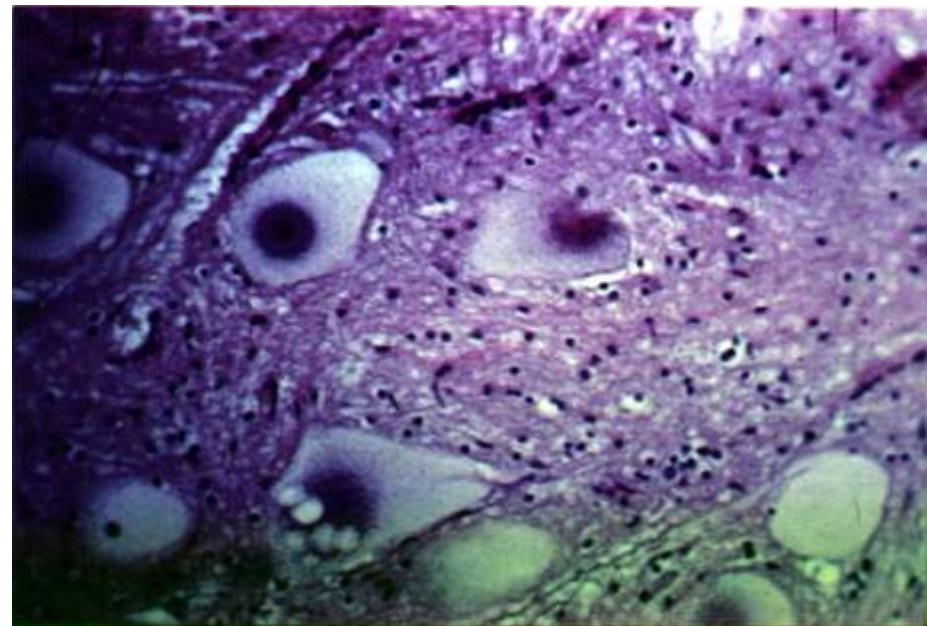
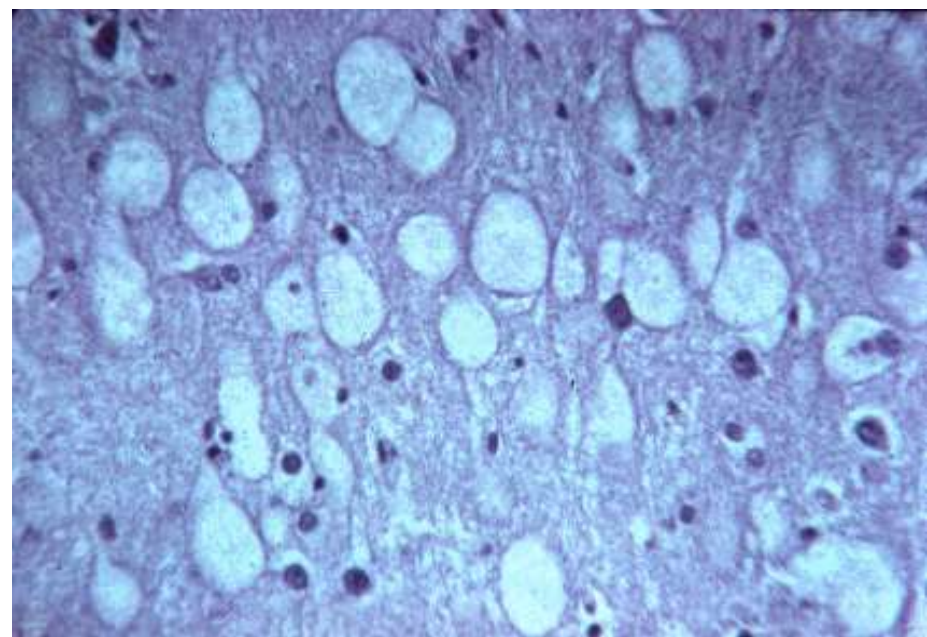


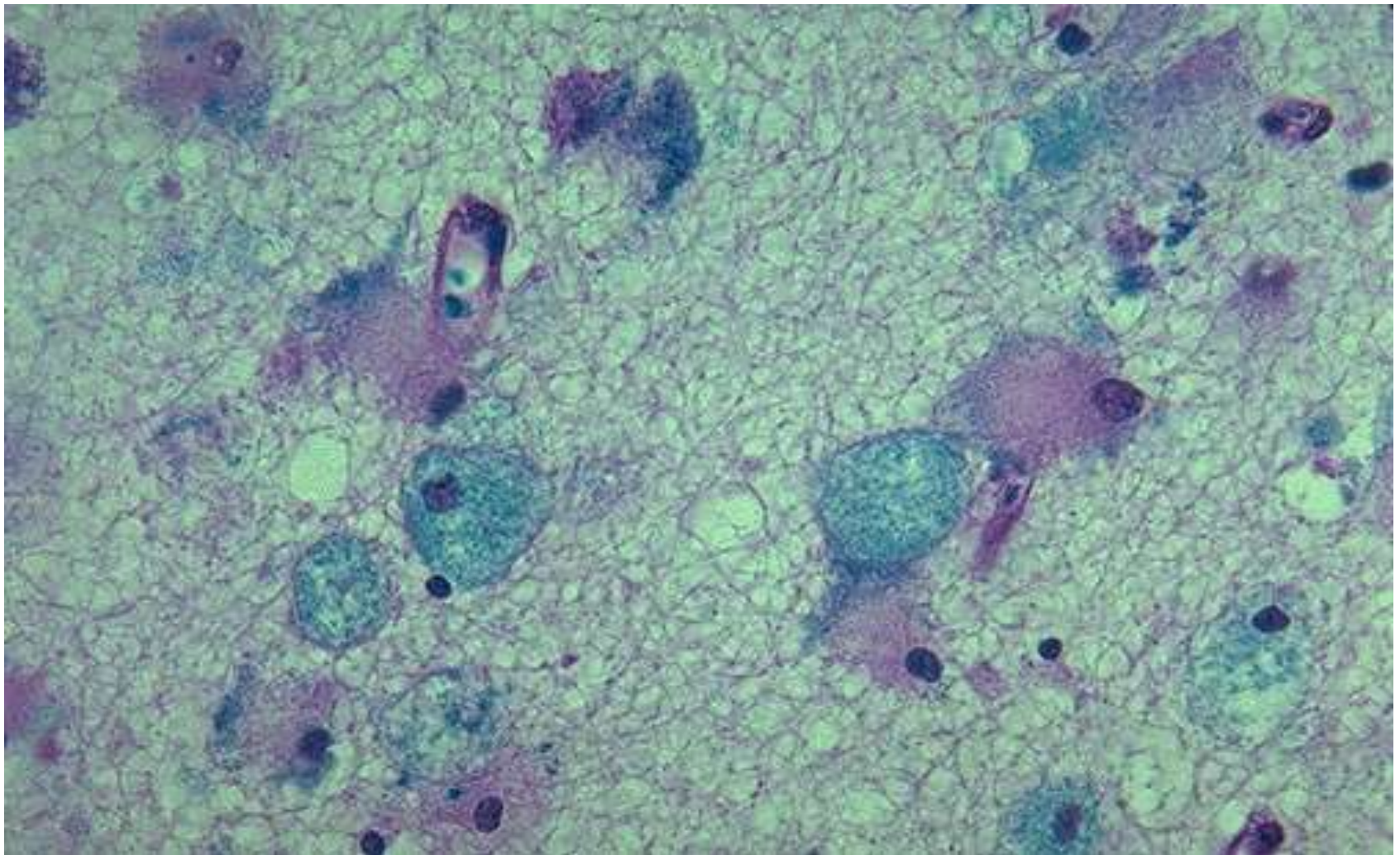
Splenomegalia - morbus Gaucher



Tay-Sachs kór

Model for GM_2 ganglioside metabolism. Under normal conditions, β -hexosaminidase works in the lysosome of nerve cells to breakdown unwanted ganglioside GM_2 , a component of the nerve cell membrane. This requires three components: an α -subunit, a β -subunit and an activator subunit. In Tay Sachs disease, the alpha subunit of hexosaminidase malfunctions, leading to a toxic build-up of the GM_2 ganglioside in the lysosome. [Adapted from: Chavany, C. and Jendoubi, M. (1998) *Mol. Med. Today*, 4: 158-165, with permission.]





Luxol fast blue festés: nagy, duzzadt neuronok Tay-Sachs kórban - Gangliosidosis

Lysosomalis tárolási betegségek:

Glikogenosis (I-VII) (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis) McArdle V. (izom), ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !
Hepatomegalia, Hypotonia

Lipidek - sphingolipidek(Cerebrozid, ganglioizid) - lysosomalis

Gaucher kór. - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS (mentális retard., hepatosplenomegalia fiatal korban)

Niemann Pick kór: máj, lép (mentális retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),

Tay-Sachs kór: sphingolipidosis - CNS (mentális retard, vakság)

Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - ballon sejtek, mentális retardáció és hepatomegalia - **lysosomalis**

Hurler kór. - gargoylismus

Hunter kór. – X- recesszív



Mucopolysaccharidosisok (Thesaurismosisok)

Megváltozott

csont – csontvázrendszer

KIR

visceralis szervek

bőr and endokardium

A savas mucopolysaccharidok zavart lysosomaéis degradációjaa
(Glykosaminoglykánok)

Glykosaminoglykánok 4 típusa érintett

Kllinikai tünetek: csontváz : fejlődési rendellenességek dysmorphiával
cornea foltok
mentalis retardáció





Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Fejlődési rendellenességek, genetikai
hátterű betegségek

Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Fejlődési rendellenességek, genetikai
háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

3 éves fiú

10695/04

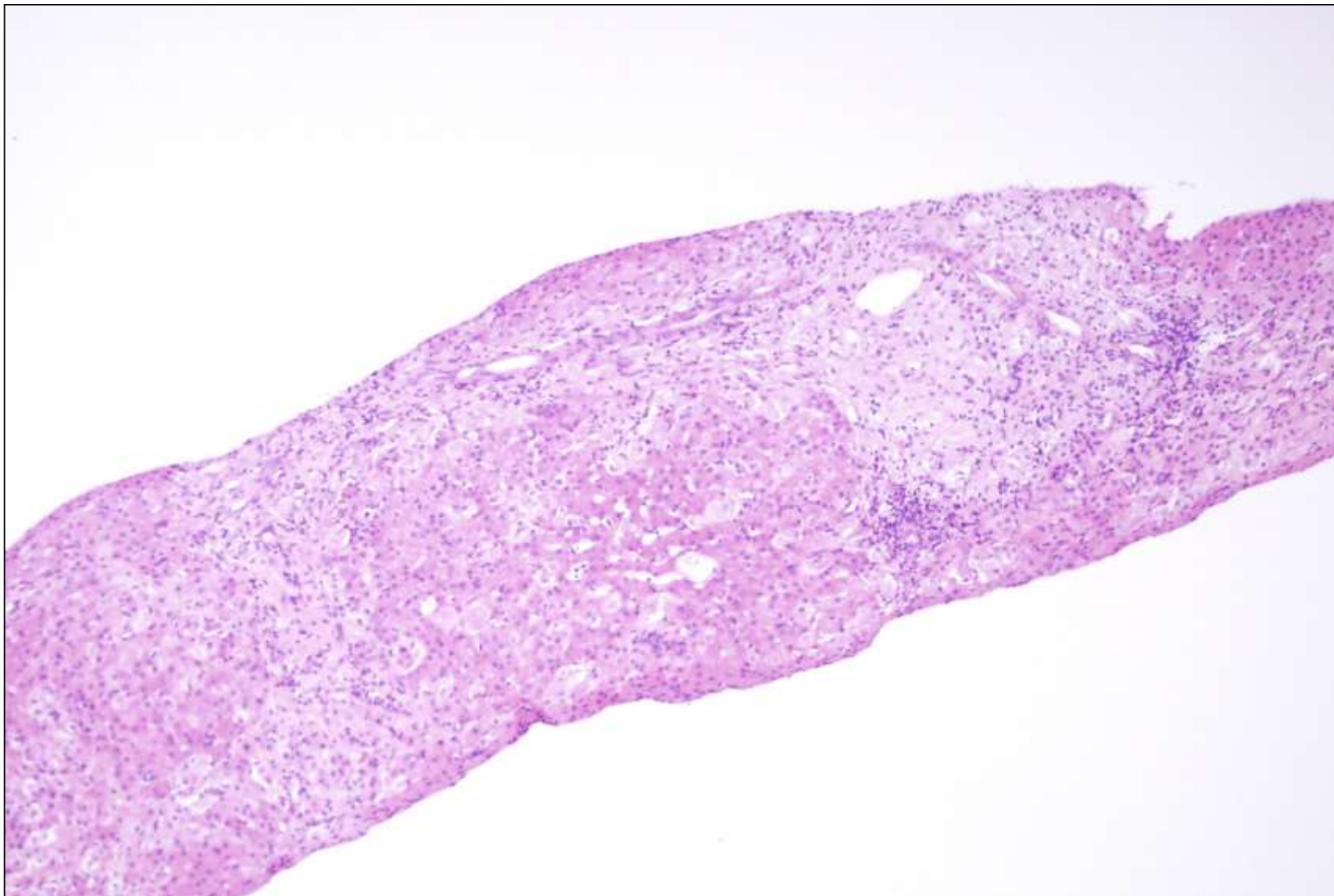
Klinikai adatok: súlyos fokú splenomegalia,
Pancytopenia

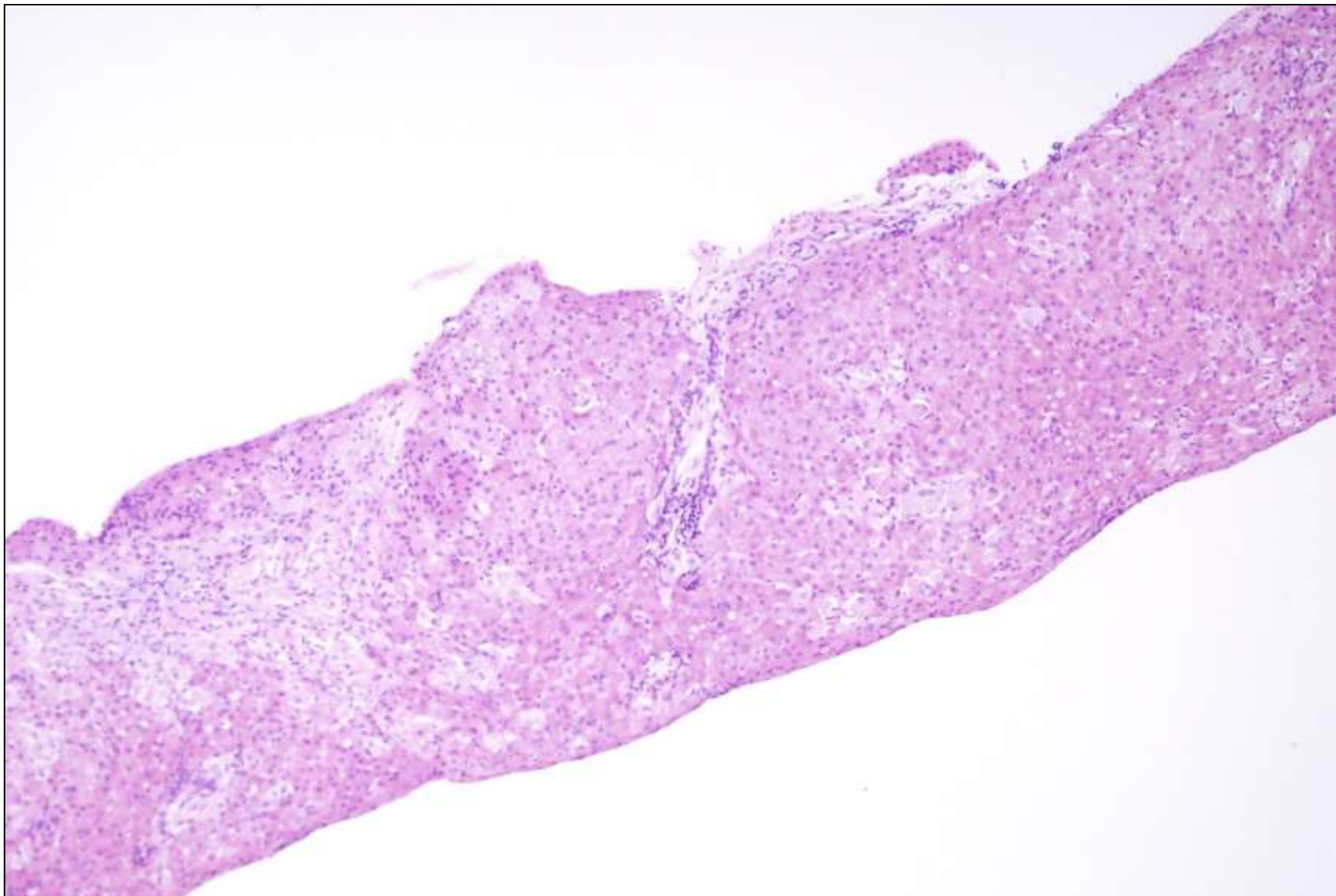
Vírus szerológia: negatív

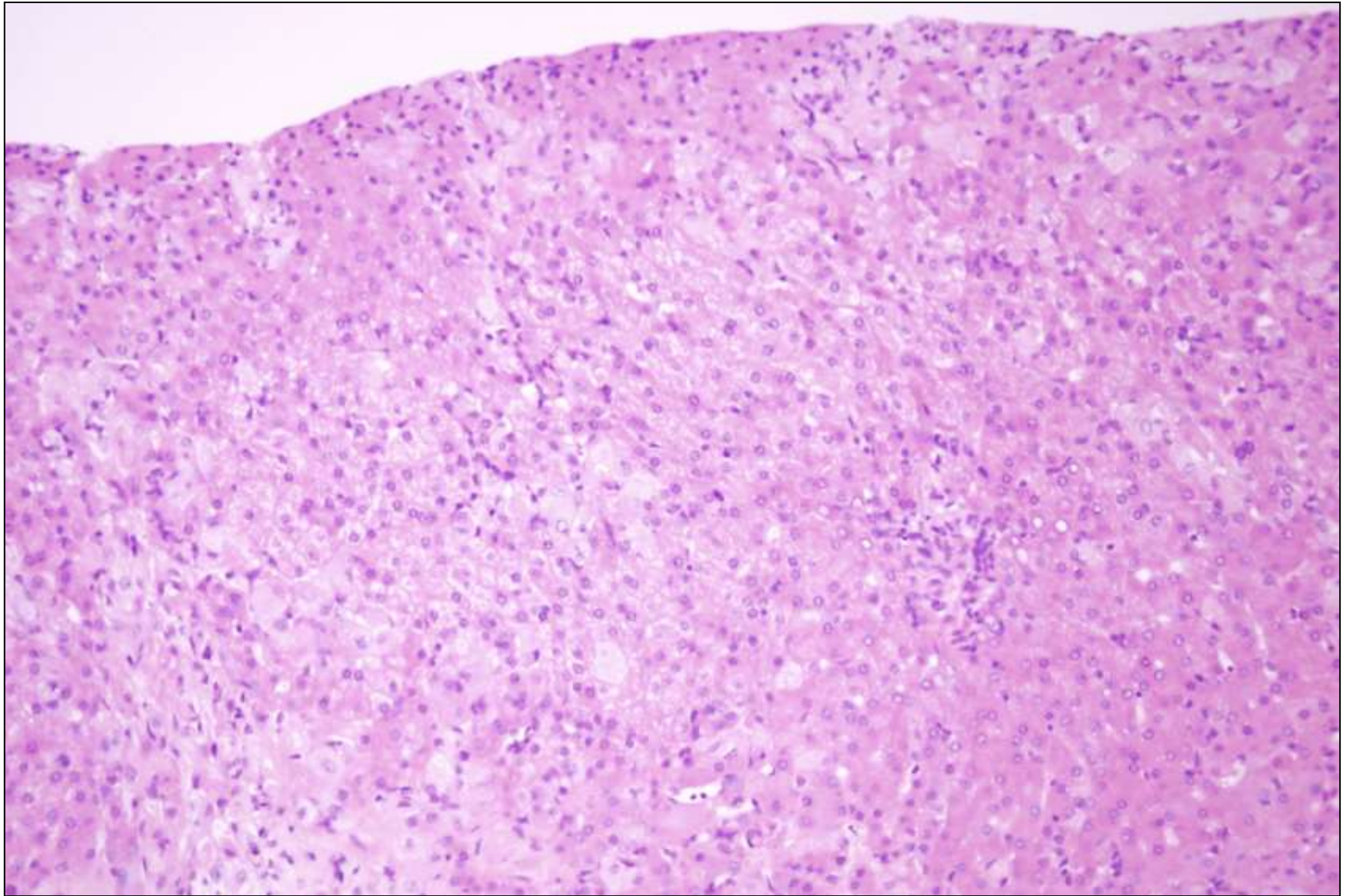
Csontvelő biopszia (aspiráció): (más intézetben)
negatív

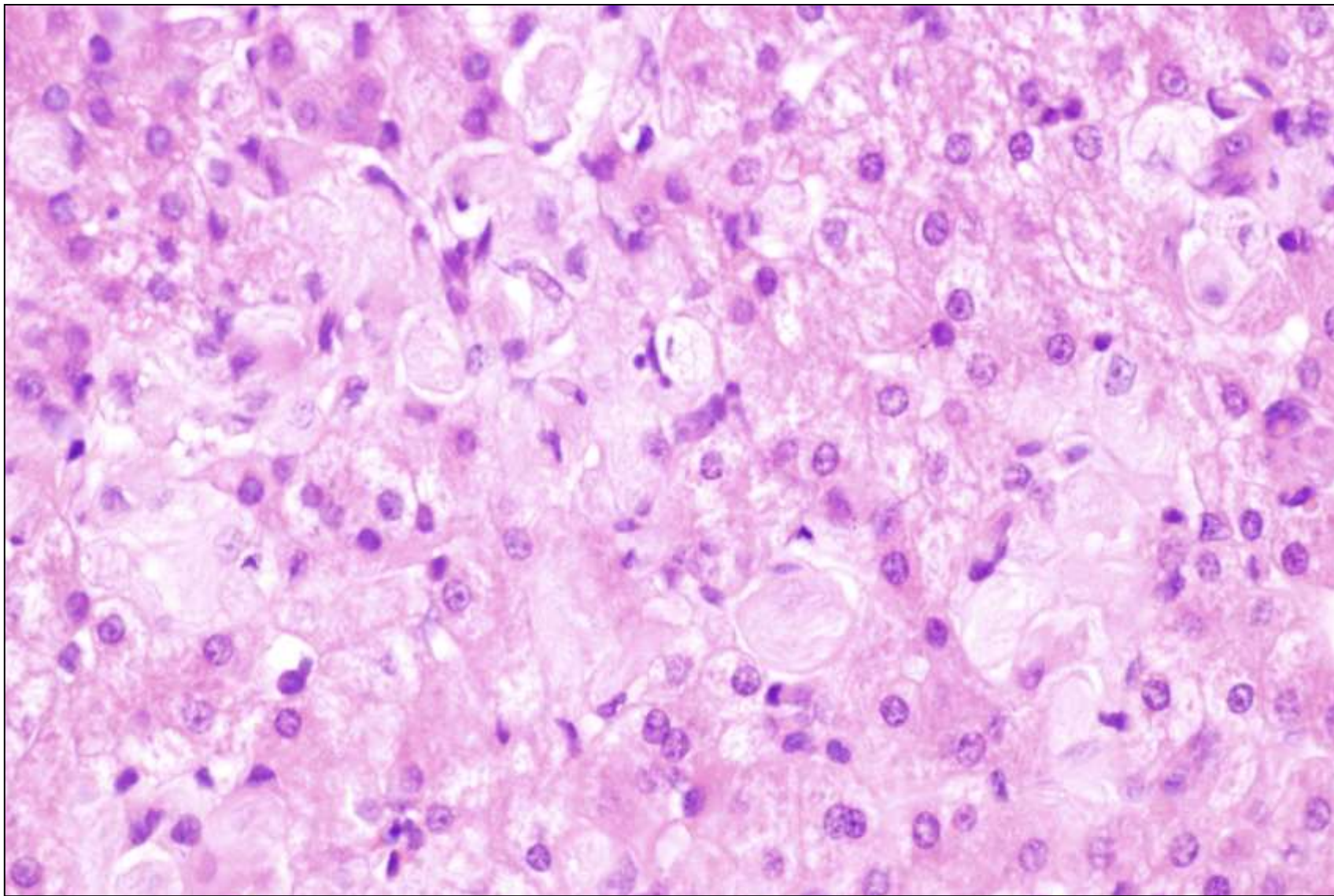
Klinikai diagnosis: hematologiai betegség ?

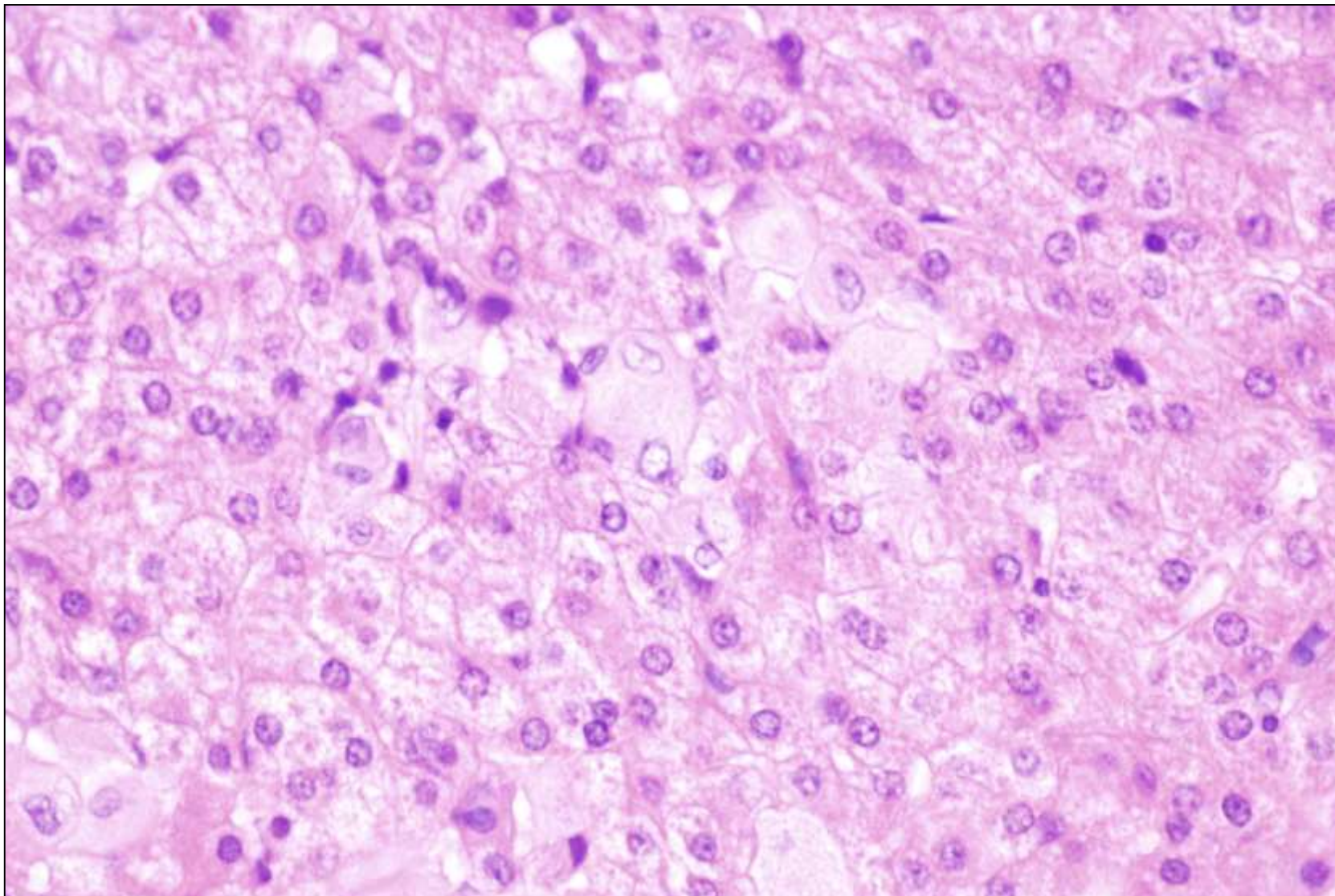


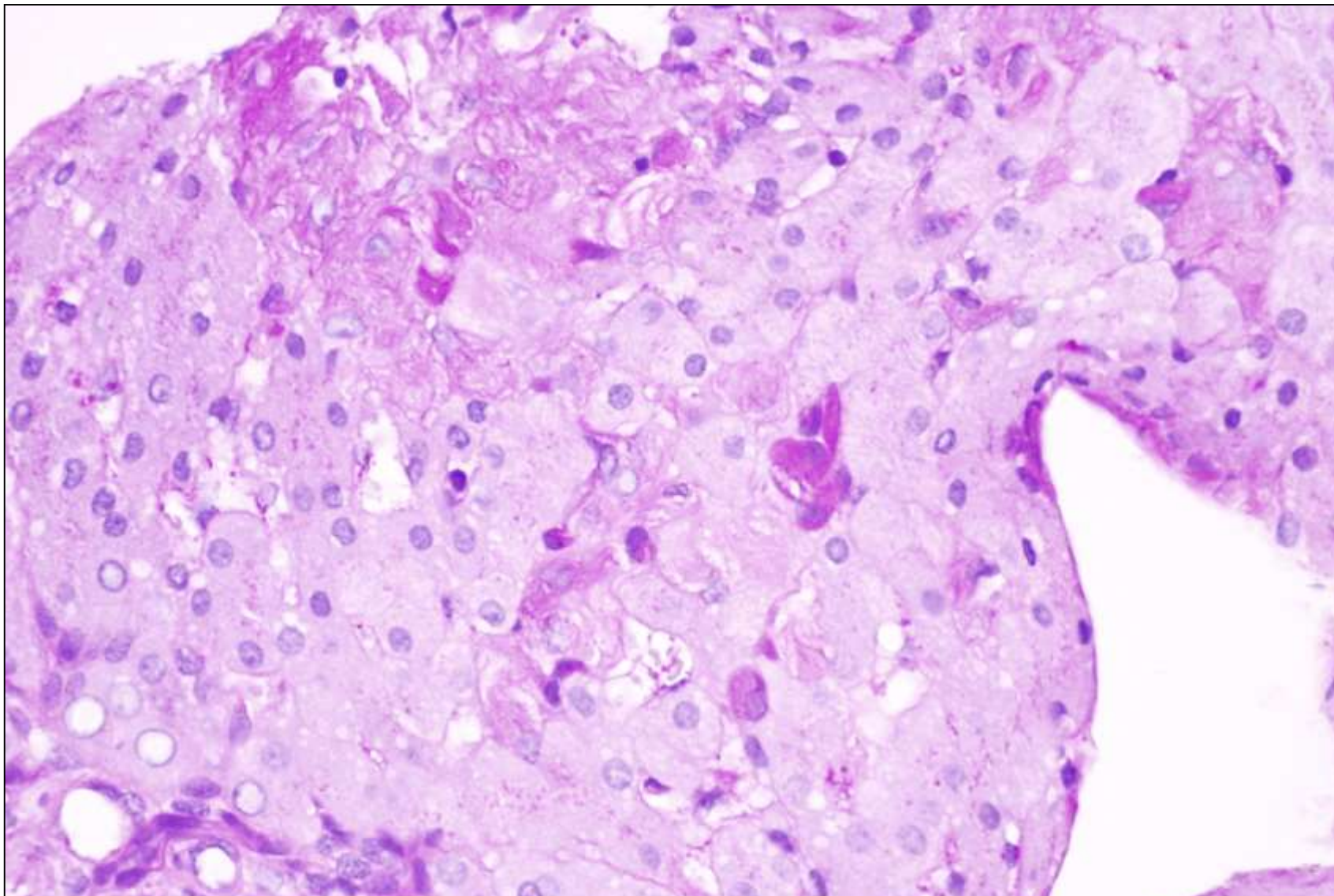


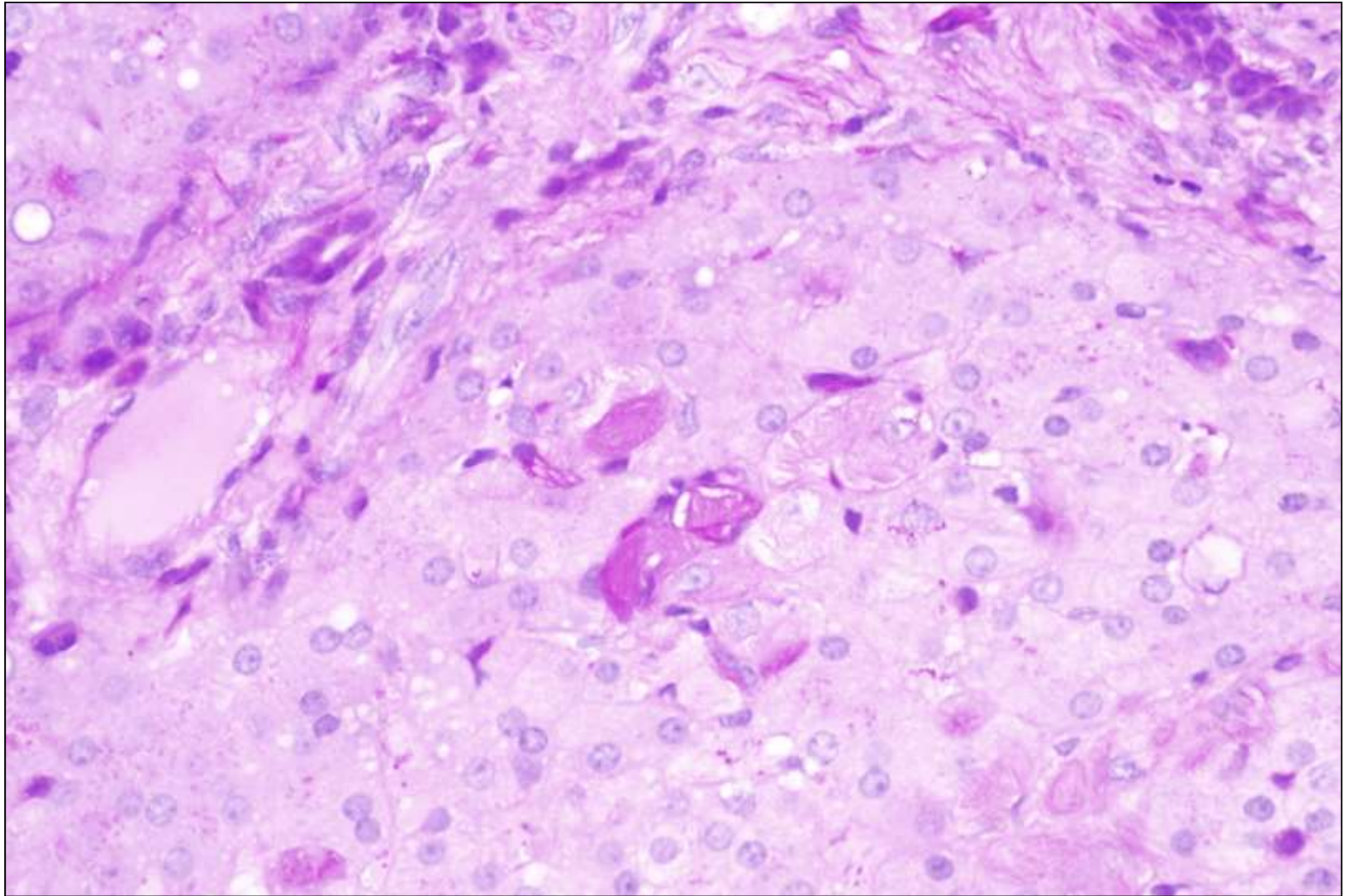












Diagnosis: Gaucher betegség



Tárolási Betegségek Központok

A Tárolási Betegségek Központ feladata a ritka lysosomalis tárolási betegségben, elsősorban Gaucher- és Fabry-kórban szenvedő betegek felkutatása, diagnosztizálása, enzimszubsztitúciós kezelése és gondozása. A Gaucher- és Fabry-kórban szenvedő betegek mutáció analízis vizsgálatát és a családtagok genetikai szűrését is rendszeresen végezzük.

1. **Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK)**
2. **Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK)**

Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK)

A Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK) 1991. óta működik Debrecenben, kezdetben a Gyermekeimmunológiai Munkacsoport, 1998-tól a Tanszék felügyelete mellett. A Gaucher-kóros betegek komplex gondozásában és ellátásban minden tekintetben elértük a legfejlettebb európai központok szakmai színvonalát. A Debreceni Központ diagnosztikai vizsgáló módszereket állított be (leukocita β -D-glükocerebroszidáz és plazma kítotrioszidáz aktivitás mérése, és GBA mutáció analízis) és ezeket a szolgáltatásokat az egész ország, valamint a környező kelet-európai országok betegei számára is biztosítja. A Tanszék szakmai múltja ezen a területen jól ismert és elismert, munkacsoportunk a klinikai betegellátáshoz kapcsolódó kutatásokat is végez. Prof. Maródi László 1997-ben "Gaucher-kóros Betegekért Alapítványt" hozott létre, a betegek folyamatos és színvonalas szakmai ellátásának további segítésére. Jelenleg Magyarország minden részéről Központunkba irányítják a Gaucher-kór miatt kivizsgálásra szoruló betegeket. A Központ a betegek nemzetközi regiszterbe vételéért is felelős.

Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK)

A Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK) 2003. óta működik a Tanszéken. A Fabry-kór X-kromoszómához kötött örökítő lysosomalis tárolási betegség, amely az α -galaktozidáz enzim csökkent működését, vagy hiányát okozza. A géndefektus következtében a kis- és nagyerek falában globotriaosylceramid halmozódik fel, amely miatt szívinfarktus, stroke vagy gyors progressziót mutató veseelégtelenség veszélyezteti a beteget. Az érintett férfiak 30-40 éves korra kezelés nélkül életüket veszthetik, a hordozó nőbetegeknél, kb. tíz évvel később manifesztálódnak a szervi eltérések. A betegek komplex gondozása és kezelése tehát több szakma képviselőjéből álló team megszervezését és együttműködését igényli. A korai diagnózis a beteg életét mentheti meg, a családfa analízis és a családtagok szűrővizsgálata pedig segít a betegséget örökítő de még tünetmentes családtagok felkutatásában és kezelésük időben történő megkezdésében. Központunkban az enzimaktivitás mérésre és a genetikai vizsgálatra is lehetőség van.

A Fabry-kóros betegek kezelése 2003. óta Magyarországon is biztosított rekombináns technológiával előállított α -galaktozidáz enzim formájában. Magyarországon a SE II. sz. Gyermekegyógyászati Klinikán is működik Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ; a Szent-Györgyi Albert OGYC Neurológiai osztályán, a PE II. sz. Belgyógyászati Klinikán, a Markusovszky Kórház (Szombathely) Neurológiai osztályán és a Szent Erzsébet Kórház (Sopron) Neurológiai osztályán pedig terápiás központok. Tanszékünkön jelenleg 55 beteget tartunk nyilván (21 férfi és 34 nő). A szakorvosok összehangolt tevékenysége elősegíti a betegek szoros követését, a szervi manifesztációk korai diagnosztizálását, szükség esetén speciális kezelését. Kezelő centrumként rendszeresen részt veszünk két nemzetközi Fabry regiszter munkájában és az adatszolgáltatás révén a betegség



Cysticus fibrosis (mucoviscidosis)

- Leggyakoribb Mendeli öröklődésű betegség
- Előfordulási aránya: 1:2500 (1:600 - 1:90 000)
- Chlorid-ion membráncsatorna defektus: CF gén a 7. chromosoma hosszú karján
- Érintett szervek:
 - Exocrin mirigyek: chronicus pancreatitis, májcirrhosis
 - Légzőrendszer: ismétlődő infectiók, bronchiectasia
 - Béltraktus: meconium ileus, malabsorptio
 - Gonádok: infertilitás



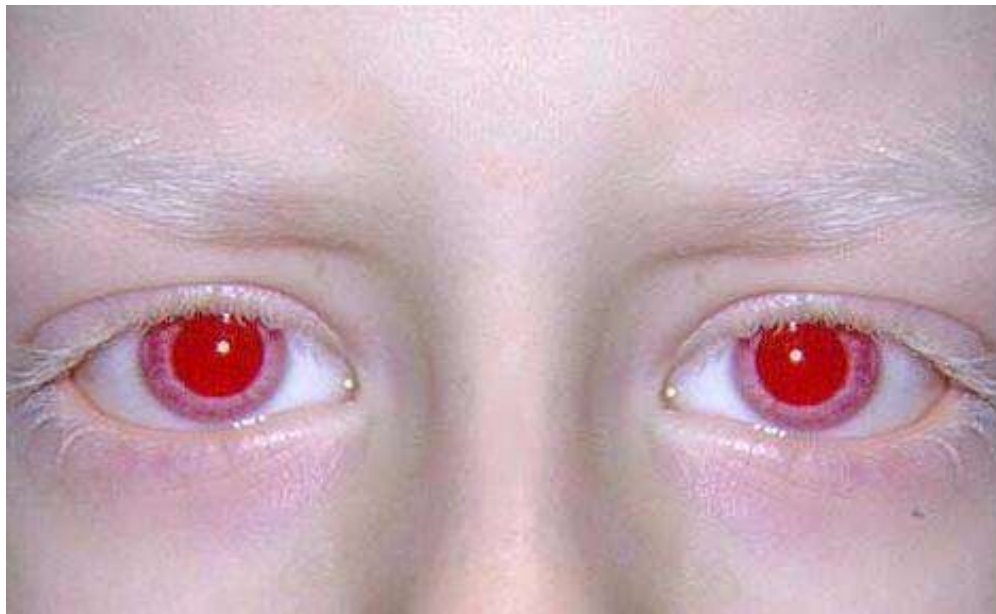
Phenylketonuria

- Gyakorisága 1:20 000
- Phenylalanin hydroxiláz defektusa:
12. chromosoma hosszú kar
- Csökkent bőr- és szőrzet pigmentáció
- Súlyos mentális retardáció
- Időben elkezdett diétával kezelhető



Albinizmus

- tirozináz defektus



albino

Galactosaemia

- galaktóz-1 uridil-transzferáz
- Súlyos mentális retardáció
- Időben elkezdett diétával kezelhető
- cirrhosis, szürkehályog





Ichthyosis congenita



Nemi chromosomákhoz kötött betegségek

- Mind X chromosomához kötött (Y chromosoma mutatio lethalis)
- Beteg apa minden leánygyermek hordozó
- Beteg apa összes fiúgyermek egészséges
- Hordozó anya minden fiúgyermek beteg

X domináns betegség(ek)

- ↪ Kétszer annyi nő beteg, mint férfi
- ↪ Férfiakban súlyosabb a betegség
- ↪ Minden generációban megjelenik
 - D vitamin resistens rachitis
 - Melnick-Needles syndrome
(osteodysplasia congenitalis:
diszproporcionált törpenövés, csökkent
intelligencia, kraniofacális dysmorphia)



X recesszív öröklődésmenet

- ⇒ Csak a férfiak betegek
(a homozygota letális)
- ⇒ Beteg férfi minden leánygyermeke
hordozó, minden fiúgyermeke
egészséges
- ⇒ A hordozó nők fiúgyermekeinek 50%-a
beteg, leánygyermekeinek 50%-a
hordozó

X recesszív betegségek

- Duchenne féle izomdystrophia (dystrophin hiány)
- Haemophilia A és B
- Fragilis X syndroma
- Lesch-Nyhan syndroma (hyperurikaemia és hyperurikuria, mentális retard.)
- Chronicus granulomatosus betegség (CGD)
- G6PD deficiencia
- Wiscott-Aldrich syndroma (immundefektus, IgM le, IgA fel, thrombocytopeniás purpura)
- Alport sy.





*Postmortem Photo Archive of the 2nd Dept. of Pathology;
Semmelweis University*



Dilatatív /kongesztív kardiomyopathia (DCM)

- Molekuláris eltérések -

- cardiac muscle contractility is secured by the strength of the sarcomeric contraction as well as by its transmission from sarcomer to sarcolemma and further to the extracellular matrix
- the connection between sarcomer and sarcolemma is given by the dystrophin-sarcoglycane proteincomplex
- **certain mutations of the dystrophin gene (on the X-chromosome) lead to selective absence of the dystrophin in the myocardium (>>DCM) but not in the skeletal musculature (e.g. no Duchenne-Becker's muscle dystrophy)**
- mutation of the δ -sarcoglycane gene >> DCM
- mutation of the distal part of the myocardium-specific actin (contacting part between actin and dystrophin with the help of a protein named desmin) and mutations of desmin >> DCM
- further mutations of e.g. binding structures between neighbouring muscle cells, or that of the energy production can lead to DCM



Mitochondriális DNS betegségek

- A betegséget csak az anya örökíti
- Beteg anya összes gyermeke beteg (mitochondriális heterogenitástól függően)
- Kevés ilyen betegség ismert, általában szem, agy, izmok érintettek
 - Kearns-Sayre syndrome (okuláris myopathia, külső szemizmok bénulása, teljes szívblokk, cerebellaris ataxia)
 - Leber féle öröklődő neuropathia (20-30 éves korban progrediáló látásromlás, centr. scotoma)

