Genetika v kardiologii

Část II. Základní pojmy v genetice, vyšetřovací metody, typy dědičnosti, chromosomální aberace, genetika vrozených srdečních vad

Ilga Grochová, Ladislav Groch*, Diana Grochová**

Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o.

*I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny,

**Laboratoř molekulární patologie, Patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

Grochová I, Groch L*, Grochová D** (Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o., *I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, **Laboratoř molekulární patologie, Patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika). **Genetika v kardiologii. Část II. Základní pojmy v genetice, vyšetřovací metody, typy dědičnosti, chromosomální aberace, genetika vrozených srdečních vad.** *Cor Vasa* 2007;49(6):229–236.

Ve druhé části cyklu Genetika v kardiologii autoři definují základní pojmy v genetice – gen, alela, lokus, homozygot, heterozygot. Je pojednáno o genomu včetně mitochondriálního, o genotypu a fenotypu. V kapitole o změnách genetického materiálu je vysvětlen pojem aberace a mutace. Popsány jsou monogenně a polygenně podmíněné choroby. V odstavci o vyšetřovacích metodách v genetice jsou heslovitě definovány cytogenetické a molekulární genetické metody diagnostiky. Následuje kapitola o genetice vrozených srdečních vad, uvedeny jsou příklady chromosomálních aberací podmiňujících nejčastější vrozené srdeční vady.

Klíčová slova: Gen – Alela – Lokus – Typy dědičnosti – Aberace – Mutace

Grochová I, Groch L*, Grochová D** (Genprogress Ltd Brno, Prenatal Diagnosis Center Ltd, *Department of Internal Medicine-Cardiac Angiology I, St Ann Teaching Hospital, **Laboratory of Molecular Pathology, Institute of Pathology and Anatomy, Brno University Hospital, Brno, Czech Republic). **Genetics in cardiology. Part II. Basic notions in genetics, methods of examination, types of heredity, chromosomal aberrations, genetics of congenital heart disease.** *Cor Vasa* 2007;49(6):229–236.

In Part II of their series Genetics in cardiology, the authors provide definitions of basic notions in genetics—the gene, allele, locus, homozygote, and heterozygote. The genome including the mitochondrial one, the genotype, and phenotype are discussed. The section covering alterations in the genetic material explains the terms aberration and mutation. Monogenic and polygenic diseases are described. The section addressing methods of examination in genetics briefly defines cytogenetic and molecular genetic methods of diagnosis. This is followed by a section covering genetics of congenital heart disease, with examples of chromosomal aberrations resulting in the most frequent types of congenital heart disease.

Key words: Gene – Allele – Locus – Types of heredity – Aberration – Mutation

Adresa: MUDr. Ladislav Groch, I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 21 Brno, Česká republika, e-mail: groch@fnusa.cz

V této II. části naší práce se pokusíme vysvětlit nejčastěji používané termíny v klinické genetice, včetně mendelovských zákonů dědičnosti, seznámit s nejběžnějšími vyšetřovacími metodami a s genetikou některých vrozených srdečních vad.

Gen je základní jednotka dědičnosti. Je to konkrétní úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro syntézu bílkoviny. V každém organismu jsou dvě různé formy konkrétního genu – alely, které se nacházejí na stejných lokusech párových chromosomů – jedna alela stejného genu je zděděná po matce, druhá po otci. Jsou-li obě alely určitého genu stejné mluví-

me o *homozygotním stavu*, pokud jsou odlišné o *heterozygotním stavu*.

Genom je veškerá genetická informace uložená v DNA konkrétního organismu nebo jednodušeji řečeno je to soubor všech genů v jedné buňce. Rozlišujeme genom jaderný a mitochondriální. Mitochondriální genom kóduje některé ribonukleové kyseliny (geny pro rRNA a tRNA) a enzymy dýchacího řetězce; skládá se ze 16 569 párů bází a obsahuje 37 genů, dědí se maternálně – spermie nemají mitochondrie. Lidský jaderný genom má 20–25 000 genů uspořádaných ve 23 párech chromosomů (obrázek 1). Genotyp je soubor

Obr. 1
Schéma lokalizace
genetického
materiálu

veškeré genetické informace organismu, resp. veškeré genetické informace, týkající se zkoumaného znaku nebo znaků. *Fenotyp* je praktický výsledek genotypu – soubor všech dědičných znaků organismu.

ZMĚNY GENETICKÉHO MATERIÁLU

Změny na úrovni chromosomů nazýváme *abracemi*. Mohou být *numerické*, dané chybným počtem chromosomů, například morbus Down – trisomie chromosomu č. 21, nebo *strukturální* – jde o změny uvnitř chromosomů.

Mezi strukturální změny patří:

- *Translokace* – výměna malých úseků mezi dvěma chromosomy, nebo splynutí dvou chromosomů (tzv. Robertsonovská translokace). Translokace mohou být tzv. *balancované*, kdy určité úseky na dvou chromosomech si navzájem vymění pozice nebo dva chromosomy splynou. U *balancovaných* translokací je zachováno původní množství genetického materiálu, pouze se nachází na jiném místě. U *nebalancovaných* abrací naopak část genetického materiálu chybí nebo přebývá, což vede k různým patologickým změnám, včetně vrozených srdečních vad. V naší populaci asi 0,2 % lidí jsou nositelé *balancovaných* chromosomálních abrací. Tito lidé jsou klinicky zdraví, ale část jejich pohlavních buněk nese nevyváženou chromosomální změnu (obrázek 2). Je-li taková buňka oplodněna, vyvíjející se embryo buď zanikne anebo se narodí dítě se somatickým a mentálním postižením.

- *Inverze* – obrácená sekvence bází v malém úseku chromosomu;

Obr. 2 Typy gamet u nositele balancované translokace

- *Delece* – chybění části chromosomu;
- *Duplikace* – zdvojení části chromosomu.

Chromosomální abrace jsou *vrozené* a *získané*. S vrozenou chromosomální abrací se dítě narodí a ve většině případů vzniká *de novo* u konkrétního jedince. Pouze ve velmi malém procentu případů mohou mít vrozené chromosomální abrace familiární výskyt, např. u již zmíněných přenašečů *balancovaných* abrací. Získané abrace vznikají vlivem různých mutagenických faktorů v buňkách v průběhu života a nazýváme je chromosomové zlomy. Analýzou získaných abrací je možné orientačně odhadnout vliv nepříznivých faktorů na genofond konkrétního jedince. Za normu se považuje počet aberantních buněk do 4 %.

Změny na úrovni sekvencí DNA se nazývají *mutace*. Mutace mohou být *somatické* – nastávají v průběhu našeho života v somatických buňkách a nejsou dědičné – nepřenášejí se na další generace. Somatické mutace jsou zodpovědné za vznik některých nádorových onemocnění. Nastane-li *mutace v pohlavních buňkách* může být příčinou vzniku dědičného onemocnění u potomka, to se pak dědí dál na další generace, jako nově se objevující dědičná choroba. Mutace však mohla vzniknout i v germinálních buňkách našeho vzdáleného předka – takové „staré“ mutace, jsou například mutace v genu CFTR, způsobují cystickou fibrózu a projevují se v následných generacích. Je řada nemocí, u kterých mutace vznikají nově v germinálních buňkách. Příkladem takového onemocnění je Marfanův syndrom – v 15 % případů je to nově vzniklé onemocnění u konkrétního jedince.

Podle toho, jaký význam má mutace v etiologii choroby, rozlišujeme *monogenně* a *polygenně* dědičná onemocnění. U monogenně dědičných onemocnění je mutace v jednom konkrétním genu příčinou nemoci. U polygenně dědičných se na vzniku nemoci podílí mutace několika genů v souhrě s environmentálními vlivy. Většina onemocnění postihujících lidstvo – kardiovaskulární onemocnění, astma, diabetes, hypertenze – jsou dědičná polygenně.

Přirozené změny v genech, v sekvencích DNA, proteinech nebo chromosomech nazýváme *polymorfismem*. Tyto změny obvykle nemají nepříznivý fenotypový dopad, objevují se často s populační frekvencí více než 1%. Většina polymorfismů je dána záměnou jednoho nukleotidu – SNP (Single Nucleotide Polymorphism). I když většina z nich se nachází mimo oblasti kódující protein – v *intronech*, předpokládá se, že přece jen část z nich má vliv na genovou expresi a má podíl na vzniku a průběhu multifaktoriálně podmíněných nemocí.

VYŠETŘOVACÍ METODY

V genetice jsou dva základní druhy vyšetřovacích metod: *cytogenetické*, kdy se určuje počet a struktura chromosomů, a *molekulárně genetické* – vyšetření na úrovni genů. V dnešní době se obě tyto metodiky prolínají, vznikla řada tzv. molekulárně cytogenetických metod, které používají principy analýzy DNA k detekci různých chromosomálních abrací.

Klasická cytogenetika je stanovení karyotypu (počtu a struktury chromosomů) mikroskopováním, v dnešní době za použití různých počítačových programů.

FISH – metoda cytogenetické diagnostiky, při níž se ve fluorescenčním mikroskopu pomocí speciálních sond znázorní v buněčném jádře počet a vzájemný vztah chromosomů, nebo přítomnost určitého genu (Fluorescent In Situ Hybridization).

V *molekulární genetice* se používá celá řada vyšetřovacích metod jak pro přímou, tak i nepřímou diagnostiku.

Přímá diagnostika je vyhledávání konkrétní známé mutace například u Huntingtonovy chorey, cystické fibrózy, Marfanova syndromu, syndromu LGT.

Nepřímá diagnostika – nezjišťuje se konkrétní mutace, ale sleduje se segregace mutantní alely v rodině postiženého pomocí vysoce polymorfních markerů (například RFLP, VNTR, STR apod.), které jsou v těsné vazbě s daným genem.

METODY MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKY

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

– polymorfismus délky restričních fragmentů; polymorfní marker využívaný v nepřímé diagnostice, u kterého se sleduje variabilita v délce fragmentů DNA vznikajících po štěpení specifickými restričními endonukleázami.

VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)

– variabilní počet tandemových opakování; polymorfní marker využívaný v nepřímé diagnostice, u kterého se sleduje variabilita v počtu opakování jednotek o délce 9–80 páru bází (tzv. minisatelitů).

STR (Short Tandem Repeats)

– krátké tandemové opakování; polymorfní marker využívaný v nepřímé diagnostice, u kterého se sleduje variabilita v počtu opakování krátkých jednotek o délce 1–6 páru bází (tzv. mikrosatelitů).

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

– jeden nukleotidový polymorfismus; bodové mutace (tj. záměna jednoho nukleotidu), která se může vyskytovat v kódujících oblastech DNA (mohou ovlivnit expresi genu), častěji však v oblastech nekódujících – intronech (lze využít jako polymorfní marker při nepřímé diagnostice).

Haplotyp

– sestava alel různých genů (například geny hlavního histokompatibilního komplexu) nebo genetických lokusů (např. SNP), které jsou v těsné blízkosti na jednom chromosomu a často se společně dědí.

PCR (Polymerase Chain Reaction)

– polymerázová řetězová reakce; metoda, která slouží k amplifikaci specifického úseku DNA, kterým může být gen, část genu nebo nekódující sekvence. Namnožené úseky jsou dále analyzovány pomocí dalších molekulárních biologických technik (například elektroforéza, SSCP, DGGE, sekvencování).

Elektroforéza

– metoda, která slouží k separaci nukleových kyselin a proteinů. Principem je pohyb nabitých molekul v elektrickém poli. Nejčastěji se využívá agarózových nebo polyakrylamidových gelů.

SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism)

– analýza konformace jednořetězcového polymorfismu; metoda, která slouží k detekci bodových mutací (tj. záměn jednoho nukleotidu). Princip metody je založen na rozdílné migraci jednořetězcových molekul DNA v elektrickém poli nativního gelu, které se liší svou sekundární strukturou (konformací). Rozdíl v sekundární struktuře je způsoben záměnou jednoho nukleotidu v sekvenci DNA.

DGGE (Denaturated Gradient Gel Electrophoresis)

– denaturační gradientová gelová elektroforéza; metoda, která slouží k detekci bodových mutací (tj. záměn jednoho nukleotidu). Princip metody je založen na rozdílné elektroforetické separaci dvouřetězcových molekul DNA za denaturujících podmínek, které se liší svými body tání. Tento rozdíl v bode tání je způsoben záměnou jednoho nukleotidu v sekvenci DNA.

Sekvencování

– cílem této metody je stanovení primární struktury DNA, tj. pořadí nukleotidů. Získaná sekvence je následně porovnávána se sekvencí standardní. Po-

Obr. 3a Princip autosomálně dominantní dědičnosti

Obr. 3b Rodokmen autosomálně dominantně dědičné choroby

moci této metody lze analyzovat bodové mutace (tj. záměny jednoho nukleotidu), delece či inserce jednoho nebo více nukleotidů a další přestavby v DNA.

DNA microarrays (DNA arrays, DNA chips, gene chips, genome chips)

– čipy DNA umožňují analyzovat současně až desetitisíce genů u jednoho vzorku. Metoda využívá techniky hybridizace molekul (DNA-DNA, DNA-RNA) na malé ploše (čipu). Aplikace této metody zahrnuje například sledování posměněné exprese genů v patologickém vzorku oproti vzorku kontrolnímu, sledování větších genomových přestaveb (assessing) (tzv. CGH / *Comparative Genomic Hybridization*), detekci jednokukleotidových polymorfismů (SNP).

GENETICKÁ ETIOLOGIE ONEMOCNĚNÍ

Za geneticky podmíněná onemocnění se považují chromosomální aberace, monogenně dědičné choroby, multifaktoriálně nebo polygenně podmíněné nemoci.

O konkrétních monogenně a polygenně dědičných onemocněních budeme pojednávat v dalších blocích našeho cyklu; nyní se zmíníme o pravidlech mendelovské dědičnosti.

Obr. 4a Princip autosomálně recesivní dědičnosti

Obr. 4b Rodokmen autosomálně recesivně dědičné choroby

Monogenně dědičná onemocnění – mohou se dědit *autosomálně dominantně* (obrázky 3a, 3b), tj. k projevu nemoci stačí přítomnost jedné mutované alely, která se nachází na některém z autosomů. Tímto způsobem se dědí celá řada kardiologických nemocí – syndrom LQT, Brugadaův syndrom, Marfanův syndrom, kardiomyopatie. U tohoto typu dědičnosti existuje 50% riziko stejného postižení pro potomky nemocného. Další typ dědičnosti je *autosomálně recesivní* (obrázky 4a, 4b) – nemoc se projeví, pokud budou mutované obě alely příslušného genu. To znamená, že dítě s takovým onemocněním se narodí zdravým rodičům heterozygotům (přenašečům) patologické alely. Autosomálně recesivně se dědí většina dědičných poruch metabolismu, jedna z forem syndromu ARVD – NAXOS a vzácný typ syndromu LQT – Jervell a Lange Nielsen. Riziko narození postiženého dítěte rodičům heterozygotům je 25%, že budou zdravými přenašeči je 50% a šance, že budou zdravými

Obr. 5a Princip X recesivní dědičnosti

Obr. 5b Rodokmen X recesivně dědičné choroby

mi homozygoty (nebudou přenášet nemoc na další generace) je 25%.

X recesivní typ (obrázky 5a, 5b) nebo na pohlaví vázaná dědičnost. Mutovaná alela se nachází na X chromosomu. Přítomnost druhé nemutované alely na druhém X chromosomu u žen nemoc nevyvolá, jsou pouze zdravými přenašečkami. U mužů, kteří mají jenom jeden chromosom X (druhý pohlavní chromosom Y má zcela jiné geny), tj. nemají druhou „zdravou“ alelu, se takto dědičné onemocnění vždy projeví. Příklad X recesivně dědičných onemocnění – hemofilie, Duchenneova svalová dystrofie, X recesivní kardiomyopatie. Pokud žena je přenašečka, pro její syny platí 50% riziko onemocnění a 50% šance, že budou zdraví. Pro dcery platí 50% riziko, že opět budou přenašečkami a druhá polovina budou zdravé homozygoty. Pokud je muž nemocný – všechny jeho děti jak

synové, tak dcery budou zdravé, přitom všechny dcery budou přenašečkami patologické vloh.

Poměrně vzácný typ dědičnosti je *na X chromosom vázaná dominantní dědičnost (obrázky 6a, 6b)*. Většina těchto nemocí je letální pro plody mužského pohlaví – jsou potráceny ještě během těhotenství nebo zemřou hned po narození, nemocné jsou ženy. Takto se dědí např. incontinentia pigmenti. Žena s tímto onemocněním nemůže mít nemocného potomka mužského pohlaví – mutace pro něj je letální, pokud se narodí syn – bude zdravý. U dcer platí 50% riziko onemocnění a 50% z nich budou zdravé a nebudou předávat patologickou vloh na další generace.

Mitochondriální nebo maternální dědičnost (obrázky 7a, 7b) – mutace jsou v mitochondriálním genomu. Všechny mitochondrie v zygotě pocházejí z oocytů a proto mutace v mitochondriální DNA mohou předat jenom ženy. Je-li matka přenašečkou, pak tuto mutaci předá všem svým dětem, zatímco pokud je nositelem mutace otec, pak tuto mutaci žádnému potomkovi předat nemůže. Zvláštností je, že jedna buň-

Obr. 6a Princip X dominantní dědičnosti

Obr. 7a Princip mitochondriální dědičnosti

Obr. 6b Rodokmen X dominantně dědičné choroby

Obr. 7b Rodokmen mitochondriálně dědičné choroby

ka může obsahovat jak mitochondrie s mutací, tak bez ní. Vzhledem k tomu že mtDNA je mezi nové buňky distribuována zcela náhodně, dceřiné buňky mohou získat různý počet normálních a mutací zatížených mitochondrií. Právě proto u nemocí dědičných tohoto typu je velká variabilita klinických příznaků. Existují různorodá onemocnění podmíněná mutacemi v mitochondriální DNA; tak se dědí například Lebe-rova hereditární optická neuropatie a histiocytoidní kardiomyopatie (mutace v mitochondriálním cytochromu b genu).

GENETIKA VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD

Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vrozenou vývojovou anomálií, jejich prevalence činí 6–7/1 000 živě narozených dětí. Obecně 3–5 % dětí se rodí s nějakou vrozenou vývojovou vadou a přibližně jedna pětina z těchto vad jsou vady srdce. Je to nejčastější neinfekční příčina úmrtí v novorozeneckém věku. Díky dobře organizované prenatalní péči v naší republice je před narozením detekována asi jedna třetina srdečních vad a asi 80 % všech kritických vad, které ohrožují dítě na životě hned po narození.

Vrozené srdeční vady můžou být izolované – tj. je to jediná vada, se kterou se dítě narodí, ale přibližně ve 40 % jsou tyto vady součástí dalšího komplexního postižení – buď mendelovsky dědičných syndromů anebo vrozených chromosomálních aberací.

Většina rodin v České republice v případě těžkého komplexního postižení u plodu se rozhoduje pro umělé ukončení gravidity.

Geneticky izolovaných srdečních vad je celá řada, vyjmenujeme jenom několik nejčastějších – defekt komorového septa (to je vůbec nejčastější vrozená srdeční vada, představující 1/3 případů), defekt síňového septa, persistující ductus arteriosus, stenóza plicnice, stenóza aorty, koarktace aorty, transpozice velkých cév, Fallotova tetralogie, atrioventrikulární kanál, hypoplazie levého srdce.

Izolované srdeční vady jsou obvykle multifaktoriálně podmíněné – vznikají souhrou určité genetické dispozice a nepříznivých vlivů v době organogeneze. Empirické riziko opakování izolované srdeční vady u pokrevního příbuzného prvního stupně (dítě, sourozenec) závisí od typu vady, ale obecně je nízké: 2–4 %.

V etiologii vrozených srdečních vad je známá celá řada zevních příčin. V některých případech je možné prokázat kauzální vliv virové infekce v 1. trimestru gravidity – zejména při rubeole. Užívání některých medikamentů v prvním trimestru má souvislost se vznikem srdeční vady – hydantoináty, lithium, vitamin A, thalidomin. Dále hrají roli chronická onemocnění matky – diabetes mellitus, fenylketonurie, systémový lupus erythematosus nebo abúzus alkoholu a drog (zejména kokainu). Avšak ve většině případů etiologie postižení zůstává neobjasněna.

Hovoříme-li o genetickém podkladu izolovaných vrozených srdečních vad je zapotřebí přiznat, že poznatků v tomto směru je ještě relativně málo. Nicméně v poslední době jsou již identifikovány některé genové mutace spojené s malformacemi srdce. Například gen GATA4 lokalizovaný na chromosomu č. 8 (8p23.1-p22) je spojen s vývojem septa. Mutace v tomto genu jsou detekovány v rodinách s vrozenými

mi srdečními vadami – s defektem síňového septa. Jedním z klíčových genů v diferenciaci progenitorových mezodermálních buněk je gen pro transkripční faktor NKX2-5, lokalizovaný na chromosomu (5q34). Je známo 28 germinálních mutací asociovaných s kongenitálními srdečními vadami – vysoká asociace jak s defekty komorového septa, tak se vznikem atrioventrikulárního kanálu. V poslední době jsou identifikovány četné somatické mutace NKX2-5 genu u pacientů s komplexními kardiálními malformacemi. Tyto a mnoho dalších poznatků v oblasti molekulární genetiky v budoucnu pomohou přesně stanovit riziko a prognózu pro potomky rodin s výskytem kongenitální malformace srdce.

VROZENÉ CHROMOSOMÁLNÍ ABERACE SPOJENÉ S VÝSKYTEM SRDEČNÍCH VAD

Výskyt vrozených chromosomálních aberací (VCA) v naší populaci je 0,6% a asi 20–40 % všech oplodněných zygot je aneuploidních (mají chybný počet chromosomů), většina embryí a plodů s chromosomální aberací (až 99 %) zanikne do konce 1. trimestru. VCA je příčinou 85 % případů samovolných potratů do konce 3. měsíce gravidity.

Nejčastější vrozená chromosomální aberace u živě narozených dětí je trisomie chromosomu č. 21 – Downův syndrom (obrázky 8a, 8b). Mezi hlavní klinické projevy tohoto syndromu patří mentální retardace –

Obr. 8a
Fenotyp
Downova
syndromu
+ opičí rýha

Obr. 8b Downův syndrom s rozštěpem

IQ 25–50, kraniofaciální dysmorfie – kulatý obličej, mongoloidní oční štěrby, hypertelorismus, široký kořen nosu, kožní řasa na zátylku, malá ústa, velký jazyk, malá zavalitá postava, svalová hypotonie a zvýšená laxita kloubů, typické dermatoglyfy – „opičí rýha“ na dlaních, stenóza nebo atrezie duodena, sklony k leukémiím a ve 30–40 % případů vrozená srdeční vada, nejčastěji atrioventrikulární kanál. V patogenezi vývoje srdeční malformace a postižení mozku hraje roli gen DSCR1. Incidence trisomie 21. chromosomu je 1 : 600–800 živě narozených dětí. Většinou vzniká nově důsledkem nondisjunkce – „chybného rozdělení“ chromosomů v pohlavních buňkách – v 95 % chyba nastane v oocytech – tj. jde o maternální původ. Riziko narození dítěte s Downovým syndromem narůstá s narůstajícím věkem matky – ve věku 30 let je riziko 1 : 1 000, ve věku 35 let 1 : 350, ve věku 40 let 1 : 100 a ve 42 letech 1 : 55. Věk otců hraje menší roli – riziko narůstá až po 55. roce života. V současné době je v naší republice a v ostatních vyspělých státech vypracován systém prenatalního screeningu Downova syndromu i ostatních chromosomálních aberací. Zakládá se na sledování určitých biochemických markerů v séru těhotné a na sledování určitých ultrazvukových (UZ) markerů u plodu. K nejdůležitějším UZ markerům patří NT (nuchální translucence), NB (přítomnost nosní kůstky – nasal bone) a detekce srdeční vady. Šířka projasnění nuchální řasy nad 2 mm, nepřítomnost nosní kůstky a srdeční vada – atrioventrikulární kanál v 11.–13. týdnu gravidity znamená téměř jistou diagnózu trisomie 21. chromosomu, která pak je potvrzena cílenou invazivní diagnostikou – nejčastěji odběrem plodové vody a cytogenetickým vyšetřením nebo analýzou DNA. V naší republice díky dobře organizované prenatalní péči je zachyceno 70 % plodů s Downovým syndromem. Většina rodičů se rozhoduje pro umělé ukončení gravidity.

Turnerův syndrom – monosomie chromosomu X, karyotyp 45, X. Turnerův syndrom obvykle vzniká v důsledku chybějícího otcovského chromosomu X. Následkem toho je četnost početí embryí na rozdíl od trisomií nezávislá na věku matky. Prevalence je asi 1 : 3 000 živě narozených. Chybění druhého pohlavního chromosomu Y vždy vede k vývoji ženského fenotypu. Ke klinickým příznakům kromě malého vzrůstu (asi 140–150 cm), neplodnosti, přítomnosti pterygia colli (kožní řasa od zátylku k ramenům) patří asi v 17–40 % případů přítomnost typické srdeční vady – ve většině případů bikuspidální aortální chlopeč a koarktace aorty. Intelikt je obvykle normální, pouze horší prospěch v matematice. Přibližně 98 % počatých plodů s Turnerovým syndromem se potrácí samovolně, většinou do konce 1. trimestru. I tento syndrom je převážně diagnostikován prenatalně, kromě jiných UZ markerů u plodů s Turnerovým syndromem, a to už od 10. týdne gravidity je zaznamenávána tachykardie. Pro přerušení gravidity se rozhoduje jenom část z rodičů.

K relativně častým chromosomálním aberacím patří trisomie chromosomu č. 18 – **Edwardsův syndrom**. Prevalence u počatých dětí je 1 : 3 000, postižení dívek je 3 častější než u chlapců, polovina plodů s diagnostikovaným Edwardsovým syndromem odumírá do konce těhotenství, polovina narozených

Obr. 9 Prenatální ultrazvukové vyšetření srdce s nálezem defektu komorového septa (šipka)

dětí s trisomií 18 umírá během prvního týdne života, ostatní v prvních měsících; je popsáno jen několik případů, kdy se nemocní dožili puberty. K hlavním klinickým příznakům patří intrauterinní růstová retardace, mikrocefalie, dolichocefalie, rozštěp patra, nízko posazené uši, mikromandibula, typické držení prstů rukou (čtyři prsty svírá palec – jeden z důležitých ultrazvukových markerů Edwardsova syndromu prenatalně), houpačkovitý tvar paty, další závažné vývojové vady – anomálie ledvin, pupeční kýla, kolobom duhovky a v 90 % případech srdeční vada – defekt komorového septa (obrázek 9); obrázek laskavě zapůjčil dr. Vlašín z Centra prenatalní diagnostiky v Brně; defekt síňového septa, persistující ductus arteriosus. Během těhotenství už v prvním trimestru je typická bradykardie u plodu.

K dalším častějším vrozeným chromosomálním aberacím patří trisomie 13 – **Patauův syndrom**, prevalence 1 : 5 000. Asi 80 % plodů diagnostikovaných v 12. týdnu gravidity odumírá do konce těhotenství, většina narozených dětí zemře v prvních týdnech.

K hlavním klinickým příznakům patří mikrocefalie, trigonocefalie, kožní defekty ve vlasaté části kalvy, vrozené vady mozku (holoprosencefalie, arinencefalie), micro/anophthalmie, oboustranný rozštěp, hexadaktylie, u 80 % plodů s Patauovým syndromem jsou přítomny srdeční vady – stejně jako u Edwardsova syndromu: defekt komorového septa, defekt síňového septa, ductus arteriosus patens. U trisomie 13 je často dextroverze a v těhotenství na rozdíl od Edwardsova syndromu je typická tachykardie plodu už od 12. týdne.

Jedna z nejčastějších strukturálních aberací je **DiGeorgeův syndrom** – parciální delece dlouhého raménka 22. chromosomu. V 75 % případů jsou přítomny vrozené srdeční poruchy – konotrunkální vady. K dalším příznakům DiGeorgeova syndromu patří faciální dysmorfie, hypoplasie nebo aplazie thymu, popř. přístůtných tělísek, imunodefekty, hypoparatyreoidismus. Často se stává, že se dítě s tímto syndromem narodí zdravým rodičům, ale při tom jeden z nich je asymptomatický nositel parciální delece 22. chromosomu. Znamená to, že ne vždy přítomnost této chromosomální aberace bude mít plně rozvinutý klinický obraz.

Další příčinou vrozených anomálií na úrovni chromosomálních změn jsou nebalancované translokace. Jak už jsme uvedli, v populaci je 0,2 % nositelů balancovaných translokací. Tito lidé mají normální fenotyp, ale produkují gamety s nevyváženým genetickým materiálem, tj. buď chybí nebo je zdvojnásobený translokovaný úsek. Většina embryí vyvíjející se z takové gamety zanikne v prvních dnech a týdnech po oplodnění. Jen malá část se narodí živá s přítomnými malformacemi včetně srdečních vad.

U párů, kde je jeden z partnerů nositelem balancované translokace, je k dosažení zdravého potomka možné provést preimplantační genetickou diagnostiku. V rámci cyklu fertilizace *in vitro* se 3. den embryonálního vývoje odebírají 1–2 buňky, provádí se vyšetření *FISH* na sledované patologické změny a lze vybrat k transferu do dělohy „zdravé“ embryo. Tak se vyhneme buď samovolným potratům nebo umělému přerušování gravidity u později diagnostikovaného postižení plodu nebo narození dítěte s vývojovou anomálií.

Většina výše popsaných vrozených srdečních vad a chromosomálních aberací se týká dětských kardiologů. Pro kardiology zabývajícími se dospělou populací je důležité vědět o etiologii vývojové vady, tj. odhadnout, zda může srdeční vada jejich dospělého pacienta ohrozit další generace. U vrozených chromosomálních aberací je toto riziko malé, protože v naprosté většině případů vznikají „de novo“ u konkrétního jedince. Také u izolovaných srdečních vad není riziko vysoké – většinou 2–4%. Vyšší riziko je u monogenně dědičných syndromů a kardiologických onemocnění, kde riziko může být až 50% v případě autosomálně dominantního typu dědičnosti. Této skupině kardiologických onemocnění se budeme věnovat v další části našeho cyklu Genetika v kardiologii.

LITERATURA

- Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, et al. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J* 2007;eh1560.
- van den Akker NMS, Molin DGM, Peters PPWM, et al. Tetralogy of Fallot and Alterations in Vascular Endothelial Growth Factor-A Signaling and Notch Signaling in Mouse Embryos Solely Expressing the VEGF120 Isoform. *Circ Res* 2007;100:842–9.
- Inga A, Reamon-Buettner SM, Borlak J, et al. Functional dissection of sequence-specific NKX2-5 DNA binding domain mutations associated with human heart septation defects using a yeast-based system. *Hum Mol Genet* 2005;14:1965–75.
- Reamon-Buettner SM, Borlak J. Somatic mutations in cardiac malformations. *J Med Genet* 2006;43:e45.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151:878–84.
- Chen XK, Wen SW, Fleming N, et al. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Hum Reprod* 2007;dem043v1–6.
- Yang Q, Wen SW, Leader A, et al. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod* 2007;22:696–701.
- Robbins JM, Tilford JM, Bird TM, et al. Hospitalizations of newborns with folate-sensitive birth defects before and after fortification of foods with folic acid. *Pediatrics* 2006;118:906–15.
- van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M, et al. Maternal MTHFR 677C > T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J* 2006;27:981–7.
- Mone SM, Gillman MW, Miller TL, et al. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: Prenatal period through adolescence. *Pediatrics* 2004;113 (4/S1):1058–69.
- Bae S, Gilbert RD, Ducsay CA, Zhang L. Prenatal cocaine exposure increases heart susceptibility to ischaemia-reperfusion injury in adult male but not female rats. *J Physiol* 2005;565:149–58.
- van Heyningen V, Yeyati PL. Mechanisms of non-Mendelian inheritance in genetic disease. *Hum Mol Genet* 2004;13 (Suppl 2):R225–R233.
- Cedergren MI, Kallen BAJ. Maternal obesity and infant heart defects. *Obesity* 2003;11:1065–71.
- Shaw GM, Zhu H, Lammer EJ, et al. Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. *Am J Epidemiol* 2003;158:747–52.
- Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MB, et al. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992;50:544–50.
- Arron JR, Winslow MM, Polleri A, et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature* 2006;441:595–600.
- Maslen C, Babcock D, Robinson SW, et al. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 2006;140A:2501–5.
- Lambrechts D, Devriendt K, Driscoll DA, et al. Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study. *J Med Genetics* 2005;42:519–22.
- Obbs CA, James SJ, Parsian A, et al. Congenital heart defects and genetic variants in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Med Genetics* 2006;43:162–6.
- Digilio MC, Marino B, Cicini MP, et al. Risk of congenital heart defects in relatives of patients with atrioventricular canal. *Am J Dis Child* 1993;147:1295–7.
- Duff K, Williamson R, Richards SJ. Expression of genes encoding two chains of the collagen type VI molecule during fetal heart development. *Int J Cardiol* 1990;27:128–9.
- Green EK, Priestly MD, Waters J, et al. Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25. *J Med Genet* 2000;37:581–7.
- Role of TBX1 in human del 22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362(9393):1366–73.

Došlo do redakce 23. 4. 2007
Přijato k otištění 4. 5. 2007