



# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek

## I.

**Dr. Kiss András**

**Semmelweis Egyetem, Budapest  
Általános Orvostudományi Kar  
II. Patológiai Intézet**

**2013 szeptember 26.**

**Genomika – Genetika**

**Domináns és recesszív öröklődés**

**X-hez kötött öröklődés**

**(Tárolási betegségek)**

**Kromoszómális defektusok**

**Környezeti tényezők,  
multifaktoriális öröklésmenet**

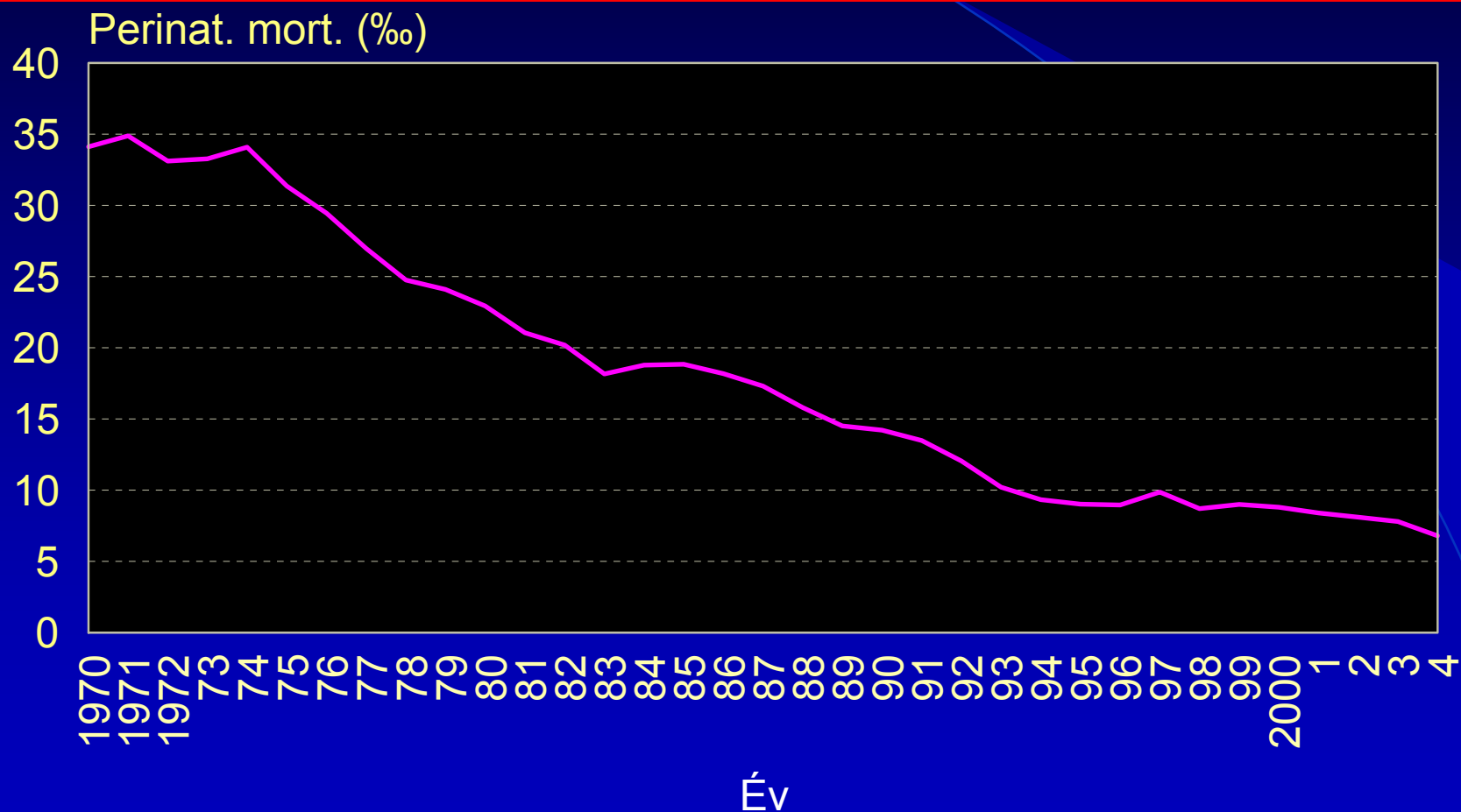
**Többszörös fejlődési  
rendellenességek**

**Diagnosztika, therápia ?**

# Jelentőség

- **Fejlődési rendellenességek felelősek a spontán abortuszok több mint feléért**
- **Fejlődési rendellenességre vezethető vissza a csecsemőhalálások 25%-a és a gyermekhalálások 10%-a**
- **A felnőttkori rokkantság és szellemi visszamaradottság gyakran fejlődési rendellenesség következménye**

# Perinatális mortalitás Magyarországon 1970 és 2004 között ( ‰ )



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

# 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.

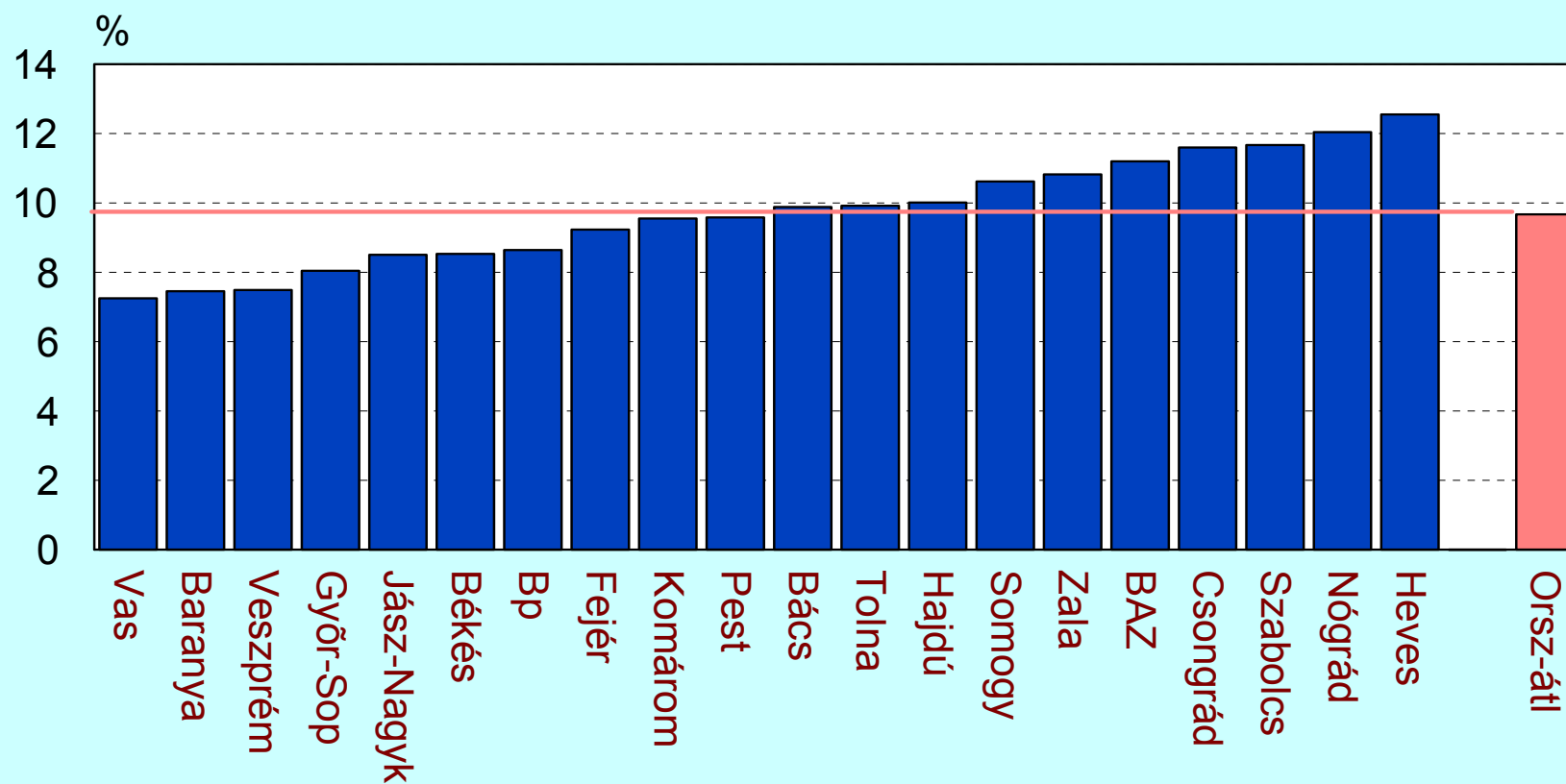
Tartós ellátás költsége nagyságrenddel nagyobb !!

Az egyén és a család életminősége !!!

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

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

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



# Fejlődési rendellenességek létrejötte

- Genetikai betegségek
  - Génmutációk
  - Kromoszóma rendellenességek
  - Mitochondriális DNS eltérések
  - Multifaktoriális kórképek
- Környezeti ártalmak
  - Teratogenesis, torzképződés

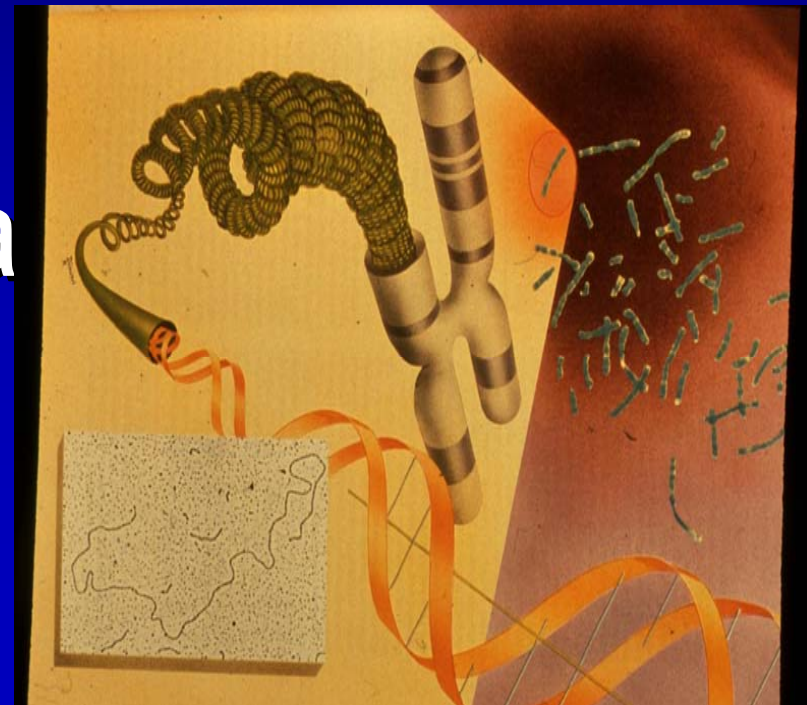


# Fogalmak I.

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

# Az emberi genom

- Sejtenként 1,5 méter DNS szál
- 6 milliárd bázispár
- 25-30 000 gén - ~ 100 000 fehérje
- 23 pár chromosoma



# Human Genome Project

- ( bejelentés: Bill Clinton és Tony Blair

2000 Június 27. !)

Craig Ventner és

Sam Broder – Celera

Biotech Co. !

Francis Collins -

HGRI

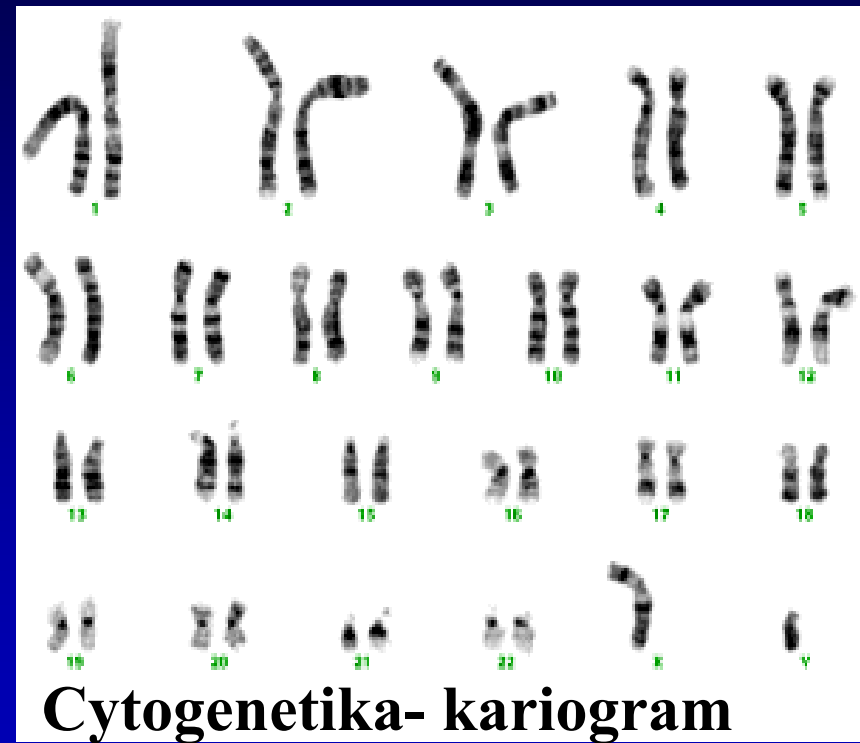
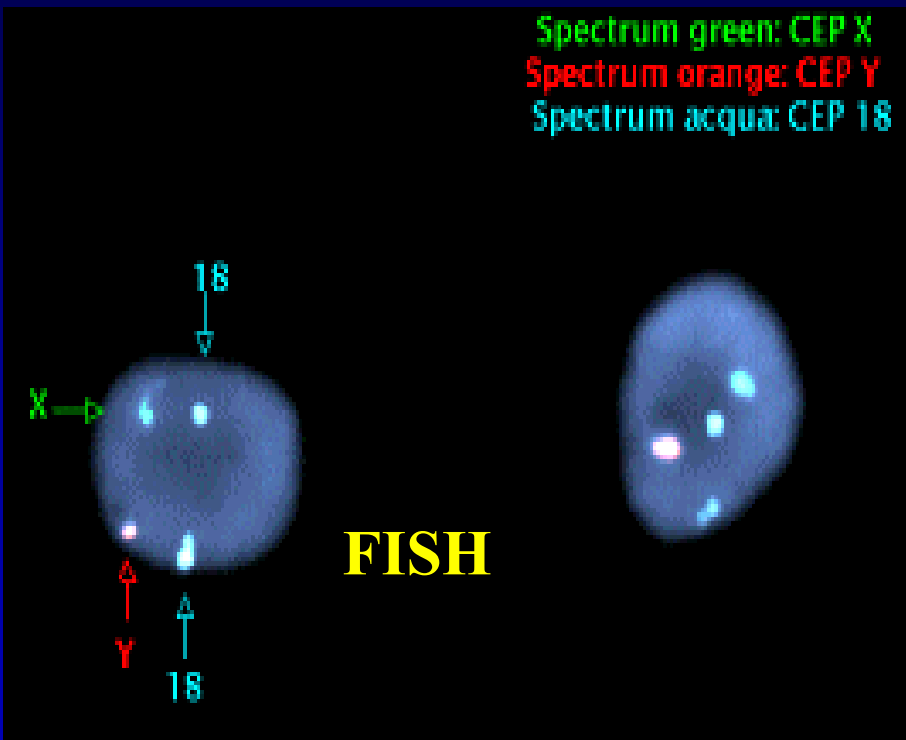


Celera computer facility: terrabytes of memory

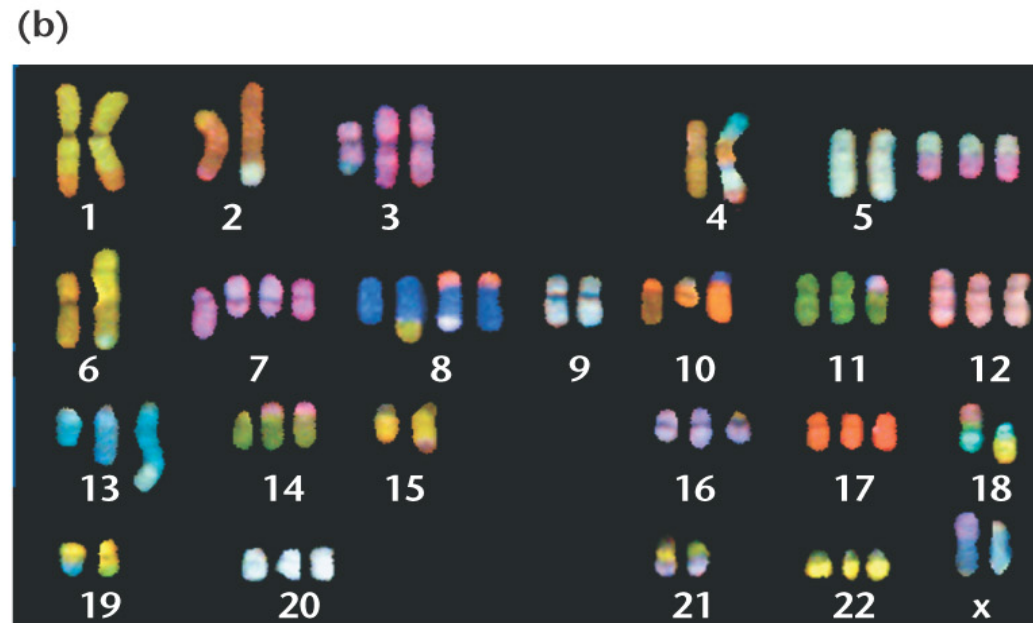


# MOLEKULÁRIS MEDICINA

## Cytogenetika



# 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

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

# Mendeli öröklődésű betegségek

- Enzimdefektusok
- Receptor defektusok
- Transzportfehérje defektusok
- Nem enzimtermészetű  
fehérjék mennyiségi,  
functionalis eltérése



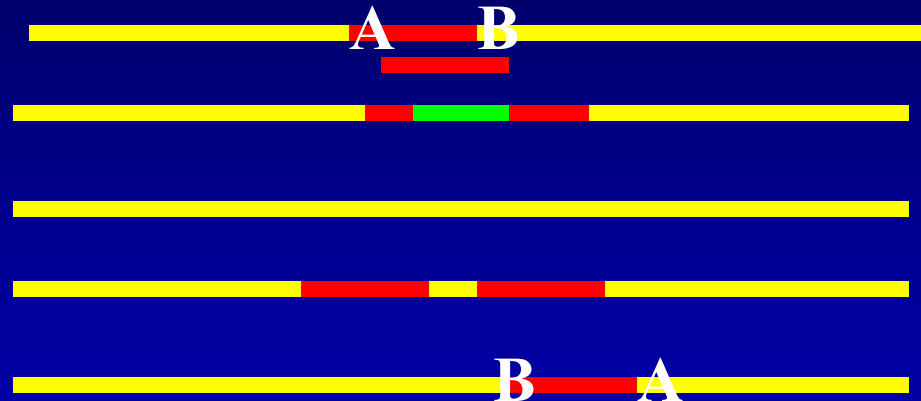
# Génmutációk

- 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 syndroma (izomhipotonia, areflexia, ment. Retard.)- Angelman syndroma (marionett bábu mozgás, hypotonia, pszichom. zav.)

# Autosomalis domináns öröklésmenet

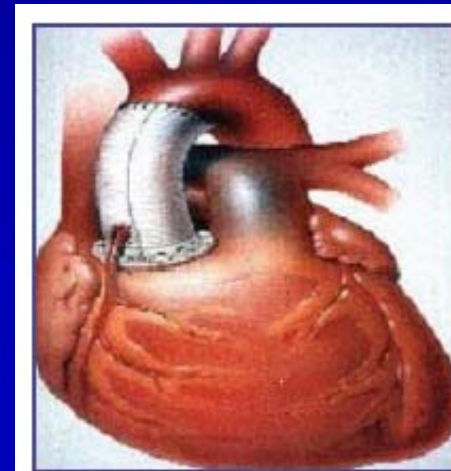
- **Nők és férfiak egyformán érintettek**
- **Minden generációban megjelenik**
- **Heterozygota genotípusban  
(penetranciától függően)  
megjelenik**
- **Heterozygota szülő 50% eséllyel  
örökíti gyermekének**

# Autosomalis domináns betegségek

- **Marfan syndrome (\*)**
- **Ehlers-Danlos syndrome (\*)**
- **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**

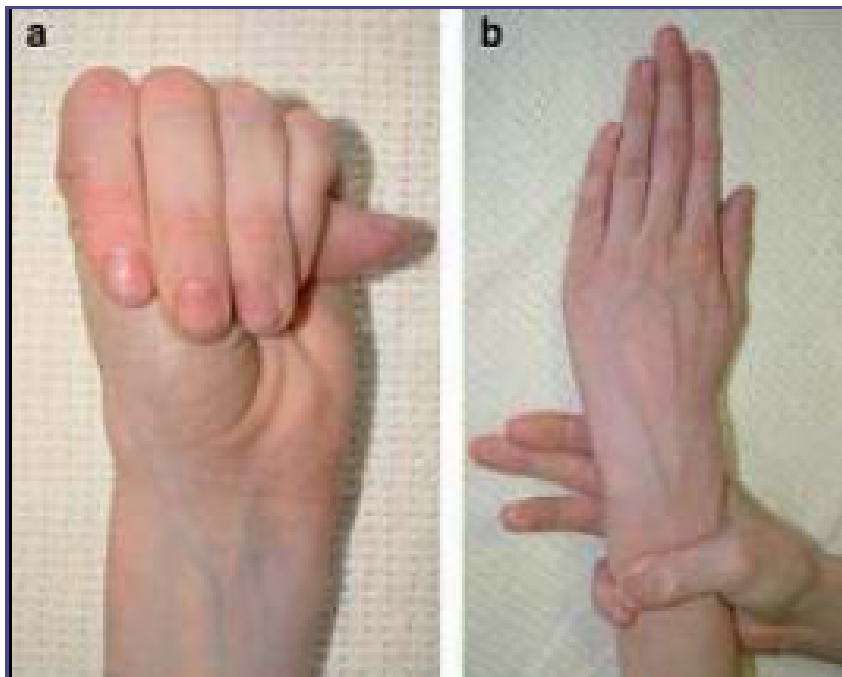
# Marfan syndroma

- Mutáció a 15q21 területen
  - fibrillin (extracellularis matrix protein) defektusa: *'cutis hyperelastica'*
- Előfordulása 1 : 10000 - 1 : 20000
- **Megjelenése:**
  - magas, vékony testalkat, hosszú végtagok
  - arachnodactyia
  - hyperflexibilis ízületek
  - mitralis prolapsus
  - Erdheim féle cysticus medianecrosis
  - dissecáló aorta aneurysma

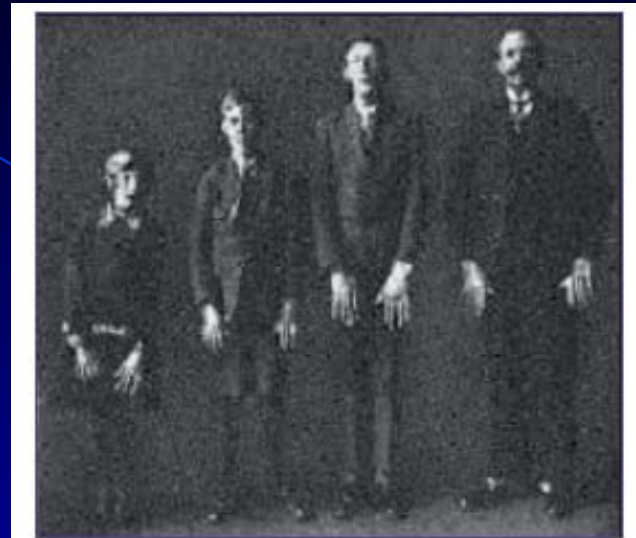


3. ábra – Bentall-műtét során a kóros aortabillentyű és a tágult felszálló aorta helyére billentyűs érprotézis (composit graft) kerül, melynek műér részébe szájaztatják a coronariákat.

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 ökölbe szorításkor a hüvelykujj distalis phalanxa teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris szélén (*Steinberg-hüvelykujjtünet*). Végül pedig a hüvelykujj és a kisujj fedik egymást a csukló körbefogásakor (*Walker-Murdoch-csuklótünet*).



2. ábra – *Arachnodactyilia*: (a) Steinberg-hüvelykujjtünet, (b) Walker-Murdoch-csuklótünet



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.

A black and white portrait of Abraham Lincoln, showing him from the waist up, wearing a dark suit and a bow tie. He has a full beard and is looking slightly to the right.

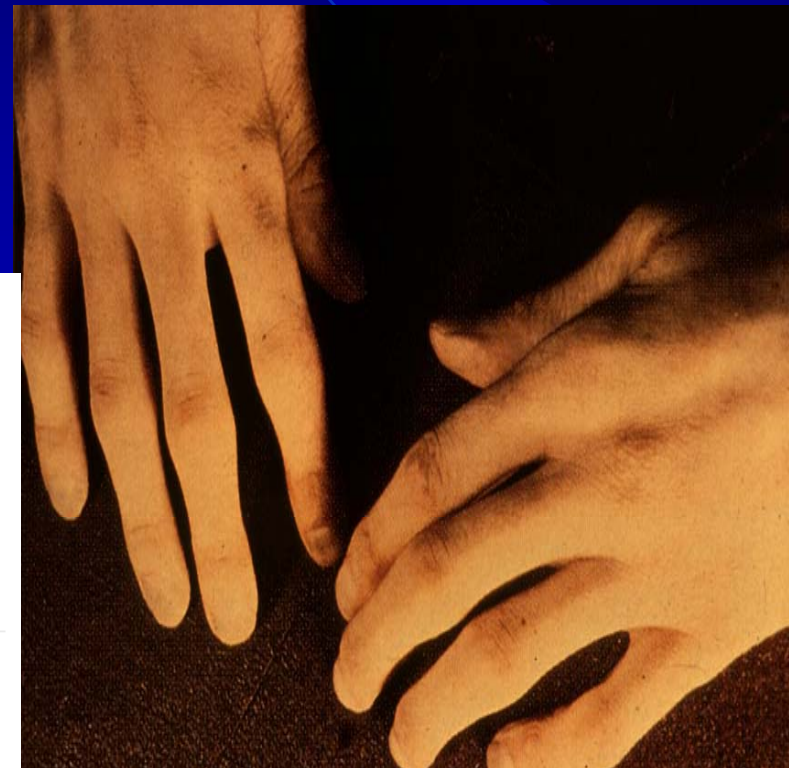
# Abraham Lincoln

# Marfan -syndroma

## Marfan-szindróma biobankjának létrehozása

A Marfan-szindróma a szervezet kötőszöveti állományát érintő örökletes betegség, amely Magyarországon hozzávetőleg 2-3000 személyt érint. A betegség manifesztációi multisisztémásak, 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. Markusovszky Lajos Alapítvány  
2012-03-05 07:40:03 | Ágota, A.; Ágg, B.; Benke, K.; Joó, 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





# Abraham Lincoln

## Marfan –syndromás esetek



A GYÓGYÍTÁS  
MŰVÉSZETE

LAM (Lege Artis Medicinæ)

LEGIAARTIS  
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 szívbetegségről sem tudunk, továbbá gyermekein sem látszik a betegségnek semmi jele. Ez az egész nem több pusztán spekulációnál” – fejtette ki véleményét.





# Ehlers-Danlos syndroma

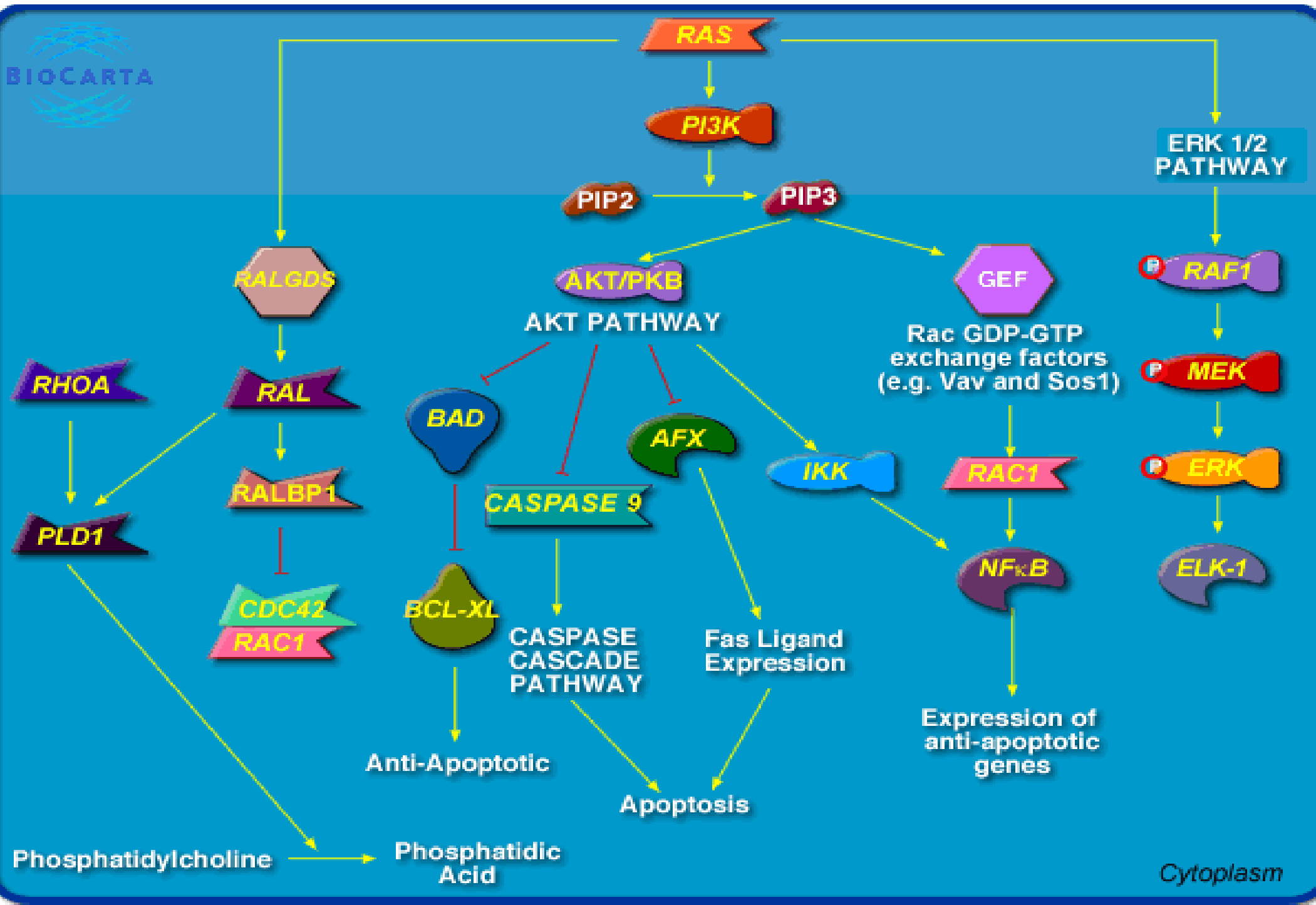
- klinikailag és genetikailag heterogén (I.-X.)
  - mindhárom mendeli öröklődésmenet lehet
- kollagén szintézis zavara
- **Megjelenése: kollagénben gazdag szövetek:**
  - bőr, szalagok, ízületek
    - bőr sérülékeny, nyújtható
    - ízületi hajlékonyság (hyperflexibilis ízületek) (kígyóemberek, Paganini !! )
    - 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

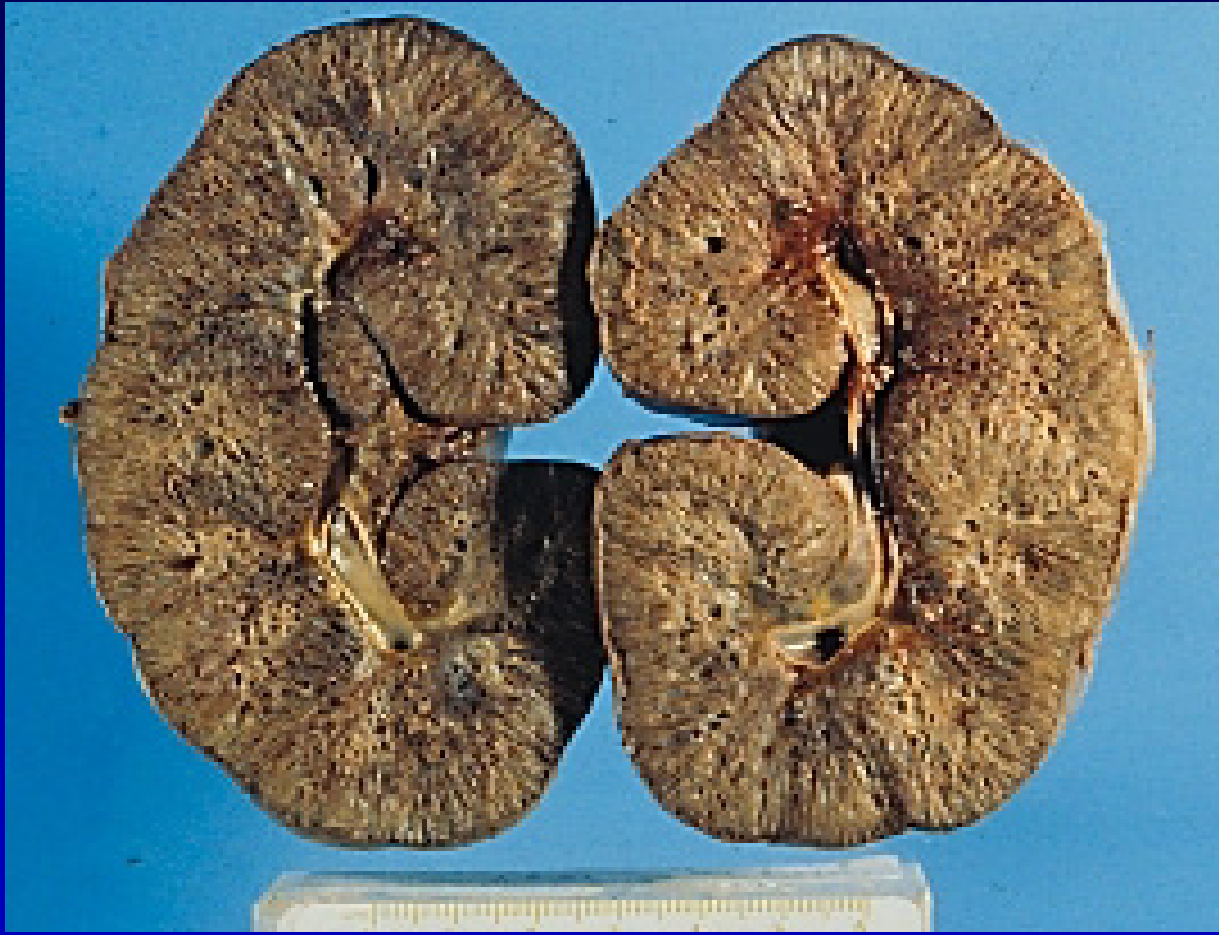
- Felnőtt típusú polycystás vese
- Polycystás máj
- Polycystás tüdő
- Agyalapi artériás aneurysma



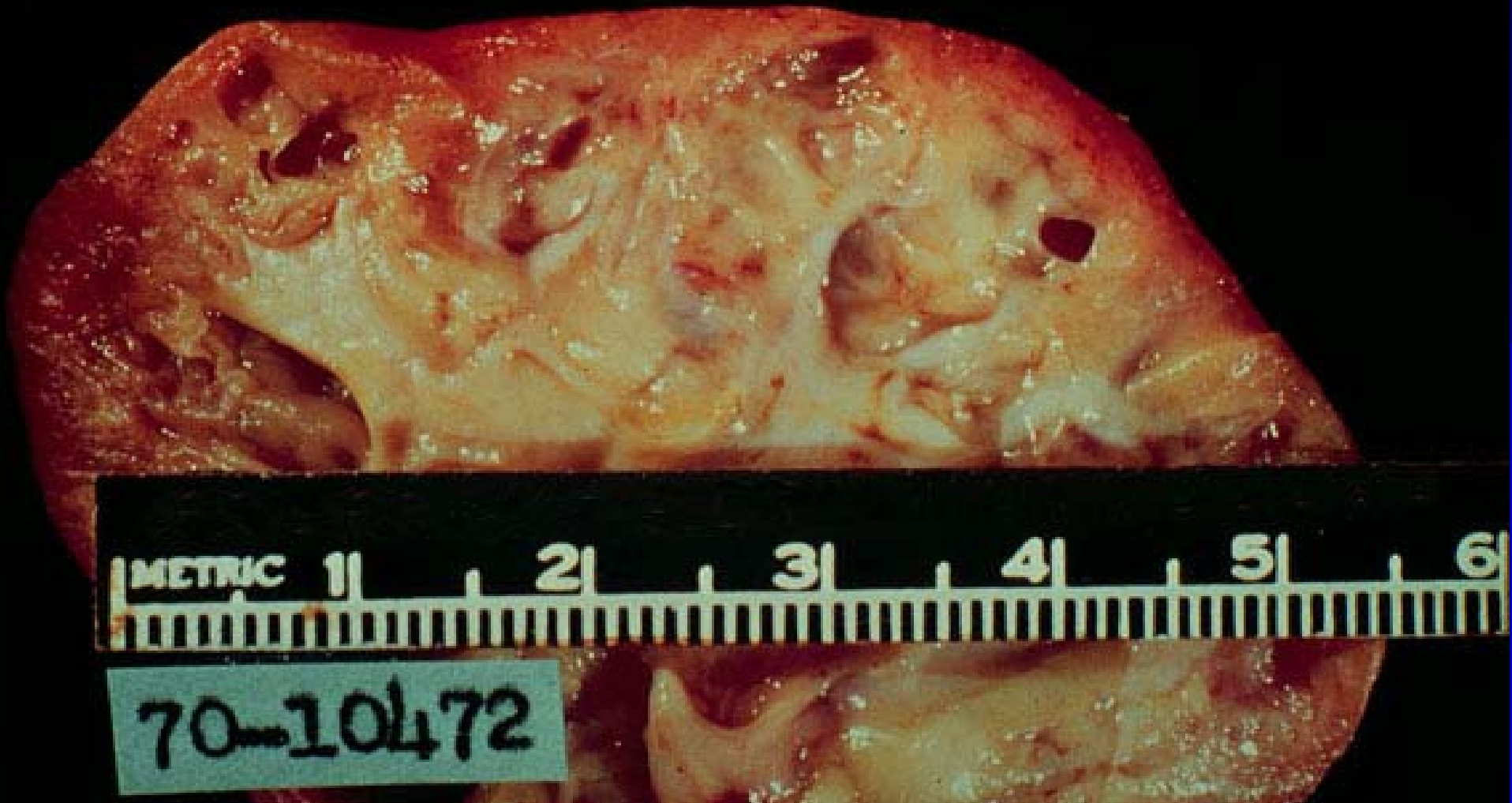
## Autosomal Dominans (felnőőtkori)



## Gyermekkori (Infantilis typus) Polyzystas (IPKD)



## Medullaris cystikus vesebetegség



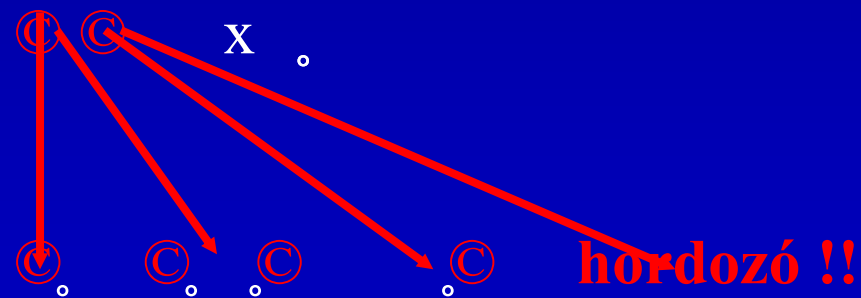
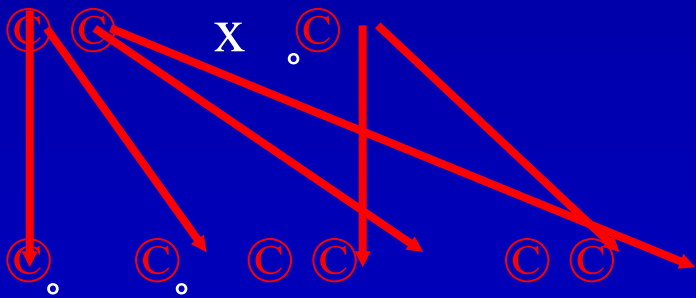


# Egyszerű cysta



# Autosomalis recesszív öröklésmenet

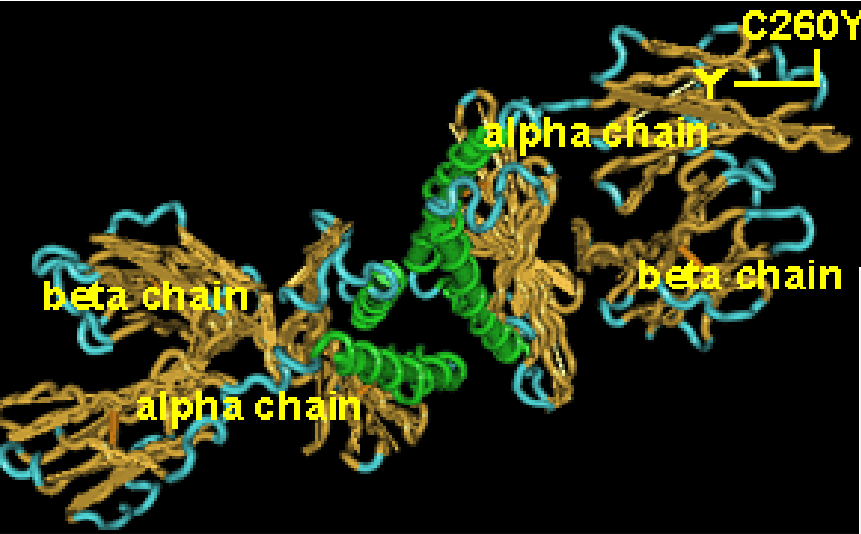
- Férfiak és nők egyenlő arányban érintettek
- A betegség generációkat ugrik
- A beteg mindig homozygota
- A beteg gyermekei mind hordozók



# 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.

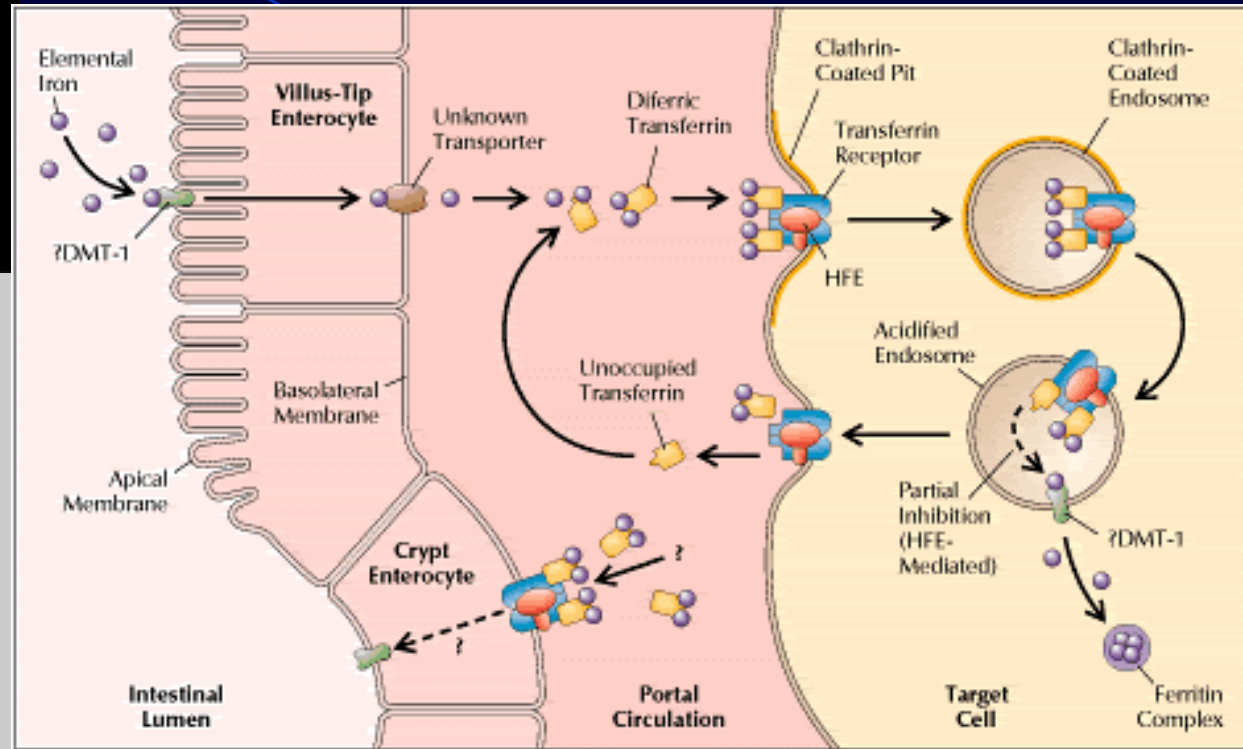
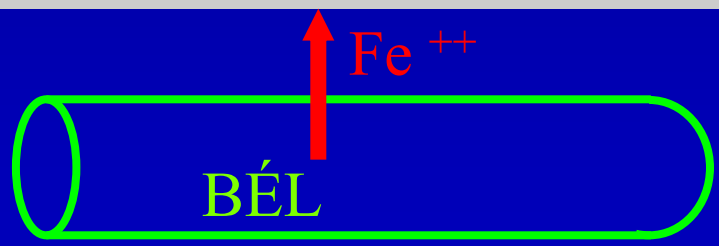


Figure 1. Emerging details of iron metabolism permit at least partial understanding of the function of the HFE protein—and of HFE's absence or dysfunction in causing hereditary hemochromatosis. From the intestinal lumen (left), dietary iron is transported into enterocytes, most likely by the newly described transporter DMT-1. From there iron enters the portal circulation for delivery—by transferrin—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 - Bronzdiabetes

Iron „storage” disease cons. of iron overload of the organismu in the parenchymal organs

Cause: Disability of RGS, to control the iron overload

Forms: *idiopathic* »adult« a. Hemochromatosis is familiar

b) perinatal Form – symptoms after delivery  
erythropoetic hemochromatosis by disturbed erythropoesis  
iron resorption is increased

Hypersideremia and iron deposition (Siderosis)

Liver cirrhosis (Pigmentcirrhosis)

bronze colored skin

hypofunction or falling out activitiy of endo- and exocrine glands

Hypogonadismus

insulin dependent Diabetes mellitus =

»Bronzediabetes«

Heart insuffitienty – cardiomyopathy

Haar loss

*acquired* Hemochromatosis e. g. transfusions-hemochromatosis

EPEÚT

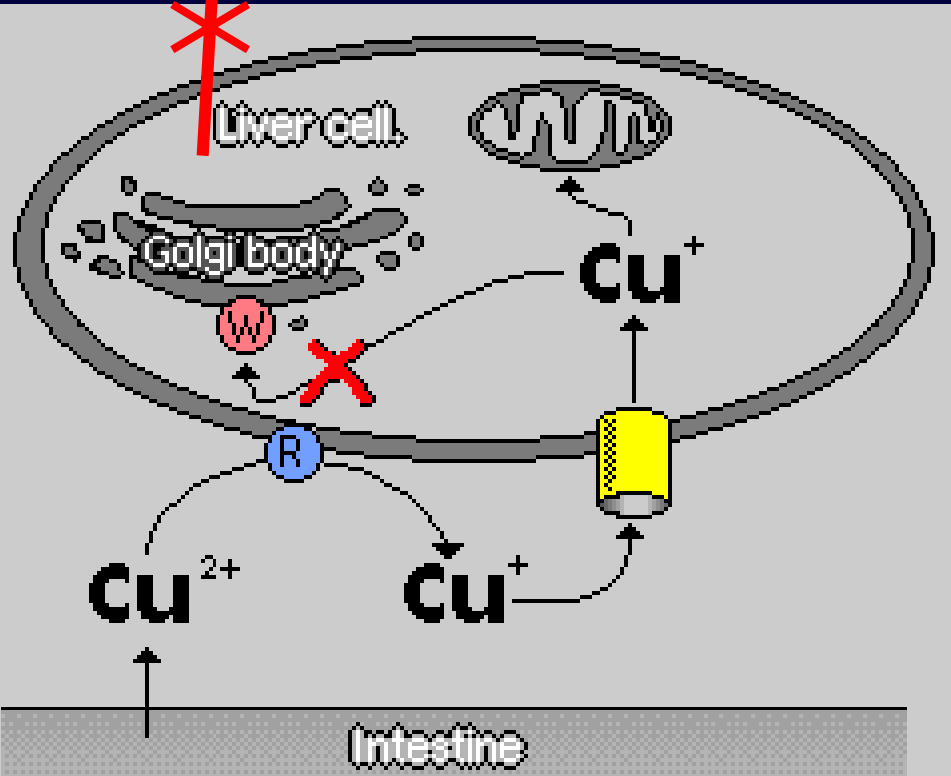
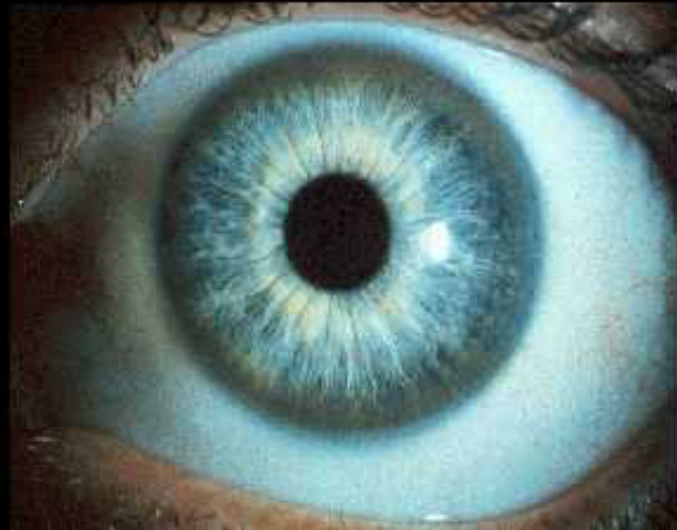


Fig 13.01.01 - The normal routes of copper processing in the liver. Abbreviations - W - Wilson Cu ATPase; R - Reductase. Adapted from Didonato M., 1997)

Kayser-Fleischer Ring



Wilson betegség  
(hepatolenticularis betegség )  
(Réztárolási rendellenesség)

## **Wilson Disease – hepatolenticular degeneration**

autosomal-recessiv - inherited defektparaproteinemia

Disturbed Coeruloplasmin-synthesis

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

Copper enrichment in tissues

Begins at 1.-2. yrs. of age

extrapyramidal symptoms: Tremor, Rigor, Ataxia, Dysarthria, Kontraktures because

degeneration of basal ganglia

Pathognomic: Kayser-Fleischer Ring

liver cirrhosis

aminoaciduria – blocked tubulary enzymes by copper

greybrownish colored skin

disturbed carbohydrate metabolism

hyperinsulinismus

intellectual and physical senescence

### **Kayser-Fleischer Ring**

Brownish-greenish limbus-close corneal ring

1-3 mm width

determined by copper deposition

# Lizoszómális tárolási betegségek

- Enzimdefektusok - Anyagcseretermékek (köztes termékek) felhalmozódása
- Formái:
  - Glykogenozisok
  - Sphyngolipidózisok
  - Sulfatidózisok
  - Mukopolysacharidózisok
  - Mucolipidózisok



## Lysosomalis t árolási 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 : Hypoglykaemiás rohamok, a csökkent glkóz-6-foszfátáz szint következménye

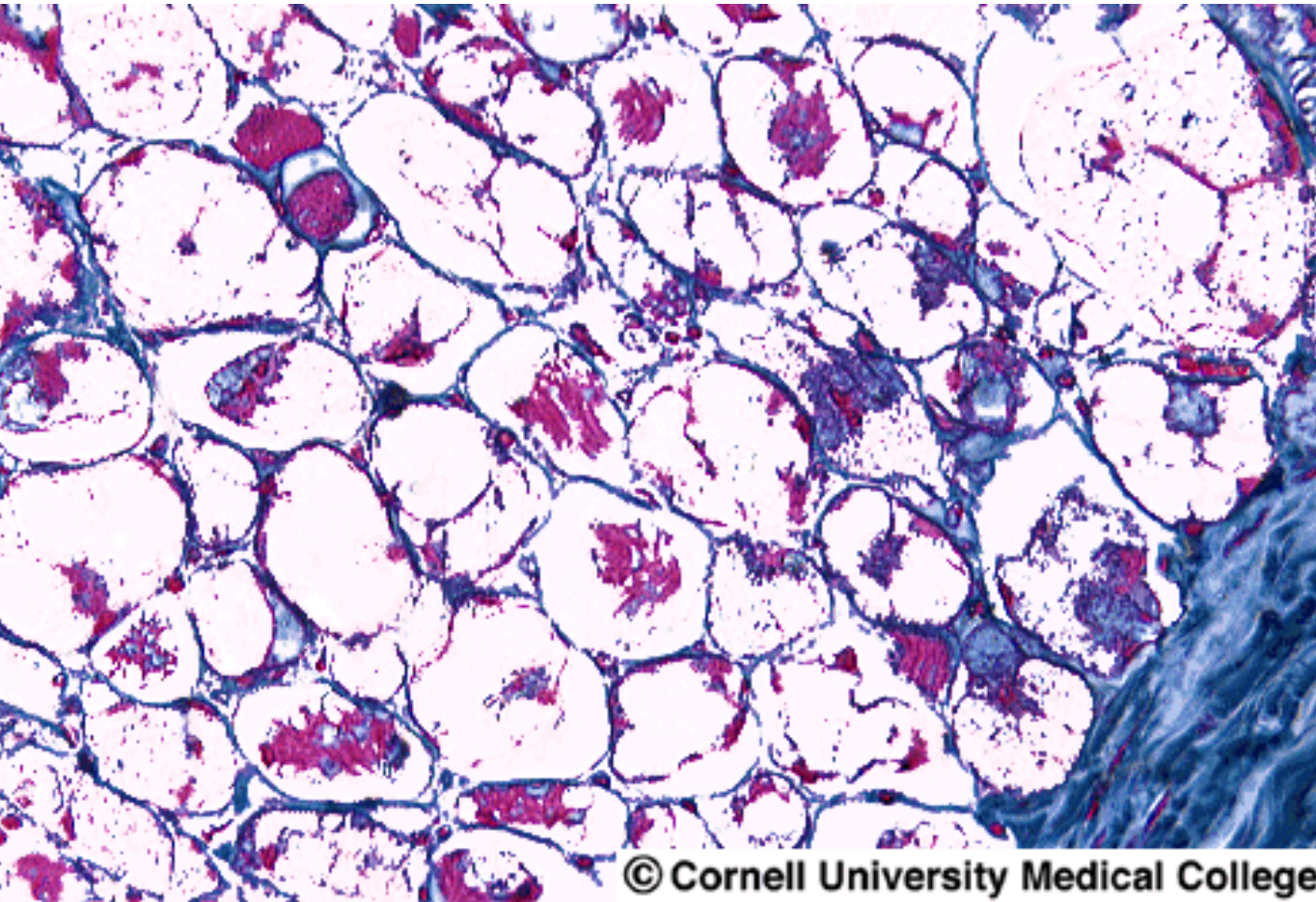
Májelégtelenség

haemorrhagiás diathesis – Thrombozytopathia a glikogén lerakódás miatt

később megnagyobbodott vesék («Nephromegalia«)

Infantilismus - adiposogenitalis típus

sclera dystrophia



© Cornell University Medical College

## Glycogenosis

## Lysosomalis t árolási 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 )

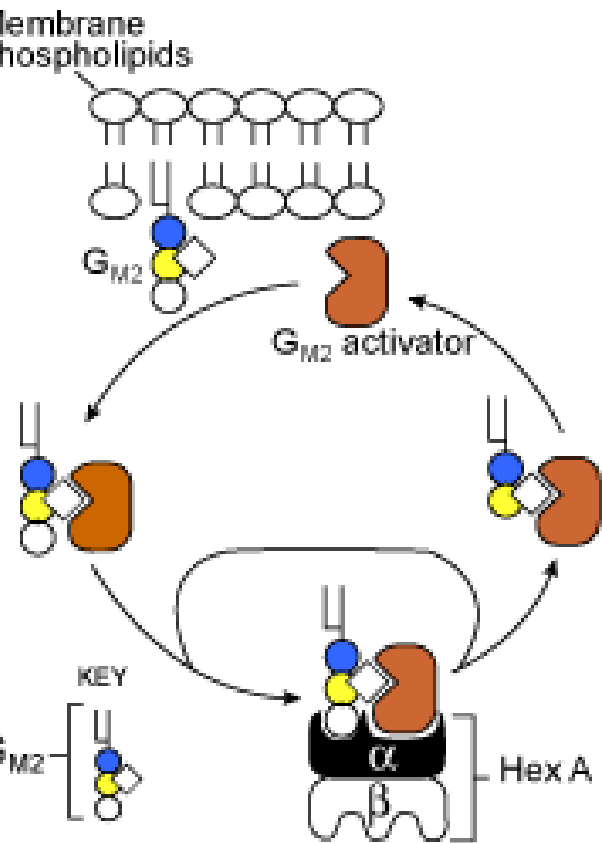
**Niemann Pick kór:** máj, lép (mentális retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),

**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



## Tay-Sachs kór

Model for  $G_{M2}$  ganglioside metabolism. Under normal conditions,  $\beta$ -hexosaminidase works in the lysosome of nerve cells to breakdown unwanted ganglioside  $G_{M2}$ , a component of the nerve cell membrane. This requires three components: an  $\alpha$ -subunit, a  $\beta$ -subunit and an activator subunit. In Tay Sachs disease, the alpha subunit of hexosaminidase malfunctions, leading to a toxic build-up of the  $G_{M2}$  ganglioside in the lysosome. [Adapted from: Chavany, C. and Bendoubi, M. (1998) *Mol. Med. Today*, 4: 158-165, with permission.]

## Lysosomalis t árolási 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**

**viszeralis szervek**

**bőr and endokardium**

**A savas mucopolysaccharidok zavart lysosomaéi degradációjaa  
(Glykosaminoglykánok)**

**Glykosaminoglykánok 4 típusa érintett**

**Kllinikai tünetek: csontváz: fejlődési rendellenességek dysmorphiával  
cornea foltokl  
mentalis retardáció**





3 éves fiú  
10695/04

Klinikai adatok: súlyos fokú splenomegalia,  
Pancytopenia

Vírus szerologia: negatív

Csontvelő biopszia (aspiráció): (más intézetben)  
negatív

Klinikai diagnosis: hematologiai betegség ?

Diagnosis: Gaucher betegség

# Cystic 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