

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**FAMILIÁRIS KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEK
MORFOLÓGIAI, GENETIKAI ÉS KLINIKAI
VIZSGÁLATA**

DR. SEPP RÓBERT



**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSI KAR
II. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA ÉS
KARDIOLÓGIAI KÖZPONT**

2017

1. BEVEZETÉS

1.1 FAMILIÁRIS KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEK

1.1.1. HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIA

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) a bal kamra hypertrophiájával jellemezett primer myocardium betegség, ahol a hypertrophia mértékét nem magyarázzák egyéb abnormis nyomásviszonyok. A hypertrophia típusosan az interventricularis septumot érinti ('aszimmetrikus septum hypertrophia'), de a hypertrophia mértéke és lokalizációja rendkívül heterogén lehet. Jelen adatok szerint a betegség gyakoribb, mint korábban gondolták, előfordulását kb. 1/500-1000-re teszik az epidemiológiai adatok. Klinikailag a betegek tünetmentesek lehetnek, de általánosabb a tünetek jelentkezése dyspnoe, mellkasi fájdalom, palpitáció vagy syncope formájában. Utóbbiak háttérében a betegség komplex patofiziológiai folyamatai, a disztolés diszfunkció, myocardialis ischaemia és az esetlegesen meglévő bal kamra kifolyótraktus obstrukció állnak. Gyakoriak a ritmuszavarok, és a hirtelen szívhalál kockázata is fokozott.

1.1.1.1. A HCM molekuláris genetikája

Genetikai vizsgálatok igazolták, hogy a HCM az esetek többségében örökletes betegség, típusosan autoszomális domináns öröklődéssel, változó penetranciával és expresszióval. Molekuláris genetikai módszerekkel specifikus, elsősorban szarkomer fehérjéket kódoló gének eltéréseit találták a betegség háttérében, többek között a béta myozin nehéz lánc (*MYH7*), alfa tropomyozin (*TPMI*), troponin T (*TNNT2*), myozinkötő C fehérje (*MYBPC3*), troponin I (*TNNI3*), esszenciális (*MYL3*) és regulatorikus myozin könnyű lánc (*MYL2*), aktin (*ACTC1*) és titin (*TTN*) gén érintettségével. Mindezek alapján a HCM-et manapság a szarkomer betegségének tekintjük. Bár a HCM genetikai szempontból heterogén betegség, a HCM-et okozó génelváltozások közül a myozinkötő C fehérje gén (*MYBPC3*) mutációi fordulnak elő az egyik leggyakrabban.

1.1.1.2. HCM fenokópiák

A sarcomer géneket érintő mutációk a HCM-es betegek 40-60%-ban fordulnak elő. Az esetek 5-10%-ban a mutációk más, nem-sarcomer géneket érintenek, ekkor HCM fenokópiákról beszélünk, olyan betegségekről, melyek morfológiailag HCM képében jelennek meg, de a létrejövő bal kamra hypertrophia etiológiai és pathofiziológiai tényezői alapvetően különböznek a 'sarcomer-HCM'-étől. A HCM fenokópiák öröklődésének módja, a betegség természetes lefolyása és kezelése alapvetően eltér a sarcomer mutációk által okozott HCM-es betegektől, ezért ezekben az esetekben az etiológiai diagnózis rendkívüli nagy jelentőségű. A legfontosabb HCM fenokópiák közé a Danon betegség, a Fabry betegség, a transthyretin amiloidózis és a mitochondriális cardiomyopathiák tartoznak.

1.1.1.2.1. Danon betegség

A Danon betegség (OMIM# 300257) egy ritka, X-kromoszómához kötötten öröklődő betegség, melyet cardiomyopathia, vázizom myopathia és mentális retardáció triásza jellemez. A klinikai képet a hypertrophiás cardiomyopathia dominálja és a betegség prognózisát is ez utóbbi határozza meg. A Danon betegséget a lizoszóma-kapcsolt membrán protein-2 (lysosome-associated membrane protein-2, LAMP-2) fehérjét kódoló, az Xq24 kromoszóma régióban található *LAMP2* gén mutációi állnak.

1.1.1.2.2. Fabry betegség

A Fabry betegség (OMIM# 301500) X-kromoszómához kötött recesszíven öröklődő ritka kórkép, melyet az α -galaktozidáz A enzim (α -gal A; GLA; EC 3.2.1.22) hibás működése okoz, melyet a *GLA* gén kódol. A szív érintettsége bal kamra hypertrophia, hypertrophiás cardiomyopathia, vezetési zavarok formájában a Fabry betegek 60%-ban mutatható ki. Veseelégtelenség, szívelégtelenség és/vagy szívinfarktus, stroke a leggyakoribb halálokok az érben lerakódott és felhalmozódott lipid lebontási termékek, a globotriaosylceramid (GL-3) miatt. Jelenleg az irodalomban 664 *GLA* gént érintő mutáció ismert, melyek összefüggésbe hozhatók Fabry betegség kialakulásával.

1.1.1.2.3. Transthyretin amyloidosis

A szív érintettsége az amyloidosis három formájában a leggyakoribb. Az AL amyloidosisban immunglobulin könnyűlánc lerakódás jön létre, míg az SSA (senile systemic amyloidosis) amyloidosisban vad típusú transthyretin fehérje, az ATTR amyloidosisban mutáns transthyretin fehérje akkumulációja történik. A családi öröklődést mutató TTR-kapcsolt amyloidosis (ATTR) autoszomális domináns öröklésmentű betegség, inkomplett penetranciával, amelyet a transthyretint kódoló *TTR* gént érintő mutáció okoz. A transthyretin amyloidosis típusosan két szervrendszert érint, mely alapján két domináló fenotípusban jelentkezik a betegség: örökletes amyloid polineuropathiában a fenotípust a neuropathia dominálja, míg familiáris szív amyloidosisban a cardiomyopathia a lényegi morfológiai eltérés.

1.1.1.2.4. Mitochondriális cardiomyopathia

A primer mitochondriális betegségek több szervrendszert érintő ritka multisisztémás betegségek, melyeket a mitochondrium optimális működéséért felelős gének: a mitochondriális genom (mtDNS) és kb. 1500 nukleáris gén hibája okoz. A mitochondriális betegségekben észlelt cardiomyopathia típusos esetben hypertrophiás cardiomyopathia, de dilatatív cardiomyopathia is lehet. Hypertrophiás cardiomyopathia esetén diagnosztikus „red flag”-ek, vészjelzők hívhatják fel figyelmünket mitochondriális cardiomyopathia lehetőségére. Utóbbiak közül a tanulási nehézség, mentális retardáció, hallászavar, látászavar, izomgyengeség, ptosis, bal kamra falmozgászavar, rövid PQ intervallum, AV block emelendők ki.

1.1.2. IONCSATORNA BETEGSÉGEK

1.1.2.1. Hosszú QT szindróma

A hosszú QT szindróma (long QT syndrome, LQTS) a testfelszíni elektrokardiogram (EKG) szívfrekvenciára korrigált QT időtartamának (QTc) megnyúlásával jellemzett aritmogén kórkép, mely típusosan halmozottan ismétlődő eszméletvesztéses rohamok (syncope) képében jelentkezik. A betegséget dominálónan ioncsatornákat kódoló gének mutációi okozzák, melyek celluláris szinten a szívizomsejtek következményesen megnyúlt repolarizációjához vezetnek. Utóbbi ritmuszavarokra, specifikusan 'torsade de pointes' típusú polimorf kamrai tachycardiára (TdP VT) hajlamosít, mely hirtelen szívhalálhoz vezethet. A receszíven öröklődő és a QT megnyúlás mellett veleszületett süketséggel jellemzett Jervell-Lange-Nielsen szindróma (JLNS) ill. az autoszomális domináns Romano-Ward szindróma (RWS) mellett az LQTS további két szindróma asszociált formája ismeretes. Az egyik az Andersen-Tawil szindróma (ATS, LQT7), melyet a *KCNJ2* gén mutációi okoznak, a másik a Timothy szindróma (TS, LQT8), melyet a Ca^{++} csatorna alfa alegységét kódoló *CACNA1* gént érintő mutációk hoznak létre.

1.1.2.2. Andersen-Tawil szindróma

Az Andersen-Tawil szindróma (ATS) periodikus paralízis, kamrai aritmiák és fejlődési rendellenességek triászával jellemzett ritka kórkép. Az ATS betegekben a kardiális érintettséget QT prolongáció, prominens U hullámok, kamrai extrasystolia és típusos esetben bidirekcionális kamrai tachycardia jellemzi. Az ATS autoszomális domináns módon öröklődik és a legtöbb esetben a *KCNJ2* génben előforduló mutációk okozzák. A *KCNJ2* gén produktuma a Kir2.1-es alegység, mely a fő pórus formáló alegység a befelé egyenirányító K^{+} csatornában, melyen keresztül az I_{K1} transzmembrán kálium áram folyik. Az I_{K1} ionáram a szív akciós potenciáljának terminális fázisához járul hozzá és kulcsszerepe van a nyugalmi membránpotenciál stabilizálásában.

1.1.2.3. Timothy szindróma

A Timothy szindróma (TS) egy több szervrendszert érintő rendkívül ritka genetikai rendellenesség. Klinikailag két jellegzetes megjelenési formája van. Az 1-es típusú Timothy szindrómát (TS1) QT prolongáció, szívfejlődési rendellenességek, faciális eltérések, epizódikus hypoglycaemia és neurológiai tünetek jellemzik. A TS1 morfológiai jellemzői közül kiemelendő a syndactylia, mely az irodalomban közölt esetek 100%-ban jelen van. A 2-es típusú Timothy szindrómában (TS2) szenvedő betegeknél nincs syndactylia, azonban hordozzák a többi szervrendszert érintő manifesztációkat. A TS1-et egy p.Gly406Arg kanonikus misszensz mutáció okozza, mely a szív fő L-típusú kalcium csatornáját ($Ca_v1.2.$) kódoló *CACNA1C* gén alternatív módon splice-olódó 8A exonját érinti. A TS2-es eseteiben, egy identikus p.Gly406Arg és egy további p.Gly402Ser mutációt azonosítottak a *CACNA1C* gén 8-as exonjában.

1.1.2.4. Familiáris bradycardia

A szívfrekvencia autonóm regulációjának legfontosabb molekuláris tényezői közé tartoznak a hiperpolarizáció aktivált, ciklikus nukleotid kapuzott (HCN) ioncsatornák. Az f-csatornákat a *HCN* géncsalád kódolja, az eddig ismert négy *HCN* alegység közül a *HCN4* expresszálódik legnagyobb mértékben az emlősök sinoatriális csomójában. A *HCN4* gént érintő mutációk, sick sinus szindrómát, ill. annak familiáris formáját, a familiáris bradycardiát okozzák. Mindezidáig hozzávetőlegesen 20 olyan *HCN4* génmutációt publikáltak a szakirodalomban, melyek szívbetegségekkel társulnak (familiáris bradycardia, atrioventricularis blokk, korai megjelenésű pitvarfibrilláció, Brugada szindróma, hosszú QT szindróma, bal kamrai non-compact cardiomyopathia, aorta ascendens dilatáció, és 'inappropriate' sinus tachycardia).

1.2. ARITMOGÉN TÉNYEZŐK HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

1.2.1. Életet veszélyeztető kamrai arrhythmia és hirtelen szívhalál hypertrophiás cardiomyopathiában

A hirtelen szívhalál (sudden cardiac death, SCD) jelensége, mint a HCM rettegett szövődménye, már a betegség első leírása idején dokumentálásra került. Bár az SCD a HCM-es betegek csak egy relatíve kis hányadát érinti, az a tény, hogy főképp fiatalok HCM betegekben, minden előzetes figyelmeztető tünet vagy jel nélkül jelentkezik, az SCD-t mindig is a HCM egy kiemelt figyelmet érdemelő vonásává tette. A HCM ICD terápiaja óta ismert, hogy az SCD hátterében nem meglepő módon malignus kamrai ritmuszavar, primer kamrai tachycardia és/vagy kamrafibrilláció áll. Az SCD tekintetében nagy rizikójú HCM betegek kiválasztása és ezáltal a primer profilaktikus ICD implantáció indikációjának felállítása rendkívül komplex. Az SCD bekövetkeztének valószínűségét a klinikai gyakorlatban rizikóbecsléssel próbáljuk felmérni, klinikai rizikófaktorok azonosítása alapján. A rizikófaktorok klinikai hasznosíthatóságát megnehezíti, hogy bár negatív prediktív értékük magas, tehát az adott rizikófaktor hiánya esetén az SCD bekövetkeztének esélye alacsony, de pozitív prediktív értékük nagyon alacsony, mely szerint a rizikófaktor jelenléte csak alacsony specificitással és szenzitivitással jelzi előre az SCD bekövetkeztét. Utóbbi tény az is jól jelzi, hogy hogy konvencionális SCD rizikófaktorral nem rendelkező HCM-es betegekben is előfordulhat SCD. Fentieknek megfelelően jelen SCD rizikóstratifikációs algoritmusok távolról sem tarthatók teljesek, melyek addicionális SCD rizikófaktorok azonosításának szükségességére hívják fel a figyelmet.

1.2.2. 'Myofiber disarray', intercalaris discus és gap junction

A HCM egy jellegzetes kórszöveti elváltozása a 'myofiber disarray'. A kóros elváltozást mutató szívmuszkulációban ilyenkor kiterjedt területeken a normálisan párhuzamos lefutást mutató szívmuszkuláció helyett a hypertrophizált, olykor bizarr alakú szívmuszkuláció rendezetlen, kaotikus elrendeződését lehet megfigyelni, a különálló szívmuszkuláció abnormis kapcsolódásával. Egyes esetekben kereszt, vagy háromszög alakú szívmuszkuláció struktúrák

jönnek létre, vagy kötőszövetes centrum körül kialakuló, több szívizomsejtből álló gyűrű-szerű szívizomrost képződmények. A 'myofiber disarray' meglétét már régóta összefüggésben állónak gondolják a HCM patofiziológiai és klinikai jellegzetességeivel, de ennek direkt bizonyítékai mindeddig hiányoznak.

A kamrai munkaizomzat szívizomsejtjeit specializált szarkolemma struktúrák, az intercalaris discus-ok kapcsolják össze. Mindegyik discus számos intercelluláris kapcsoló struktúrát tartalmaz, melyek három formája ismert: a fascia adherens, a dezmoszóma és a gap junction. Mind a fascia adherens, mind a dezmoszóma a szívizomsejtek mechanikus kapcsolódásáért felelősek, valamint a kontraktilis filamentumok és a cytoskeleton rögzítéséért az egymással kapcsolódó plazmamembránok között. A gap junction-ök a szívizomsejtek között alacsony ellenállású kapcsolatok biztosításával az akciós potenciál gyors és rendezett tovafutásához járulnak hozzá, mely nélkülözhetetlen a szívizomsejtek összehangolt összehúzódása céljából.

1.2.3. A testfelszíni EKG repolarizációs paraméterei a hirtelen szívhalál előrejelzésére hypertrophiás cardiomyopathiában

A testfelszíni EKG repolarizációs paraméterei egyszerű vizsgálhatóságuknál fogva ideális markernek tűnnek a hirtelen szívhalál non-invazív prognosztikus markereiként. A korrigált QT távolság (QTc) megnyúlását és a QT diszperzió (QTd) növekedését már igazolták HCM-es betegekben, de sem a QTc, sem a QTd nem bizonyult prediktívnek az SCD előre jelzése szempontjából. A T hullám csúcsától a T hullám végéig mért Tpeak-Tend távolság, egy szintén a repolarizáció térbeli diszperzióját jelző paraméter, egyes közlések szerint jobban előre jelezte a torsade de pointes (TdP) kamrai tachycardia bekövetkeztét veleszületett vagy szerzett hosszú QT szindrómában. A repolarizáció térbeli diszperziójának megnövekedése mellett a repolarizáció időbeli variabilitásának (QT variabilitás) megnövekedését is kapcsolatba hozták a kamrai arrhythmiákra való fokozott hajlammal és az SCD kialakulásával számos kardiális kórképben. A QT távolság ütésről-ütésre számított, rövid távú variabilitása (QT-STV) egy olyan új EKG paraméternek tűnik, mely megbízhatóbb módon jelzi előre a súlyos kamrai ritmuszavarokat mind klinikai, mind experimentális adatok szerint.

1.3. PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS MYOCARDIUM ABLATIO HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

A HCM az esetek mintegy 25%-ban obstruktív formában jelentkezik, mely esetben nyomásgradiens detektálható a bal kamra kifolyótraktusában (left ventricular outflow tract, LVOT) a bal kamraüreg csúcsa és a subaortikus régió között. A LVOT nyomásgradiens következményeképp a bal kamrai végdiasztolés nyomás és bal kamrai falfeszülés nő, a diasztolés diszfunkció és a myocardialis ischaemia súlyosbodik. Bár a HCM-ben megfigyelhető obstrukció klinikai jelentőségét sokáig vitatták, legújabb adatok arra utalnak, hogy a LVOT obstrukció jelenléte prognosztikai jelentőséggel bír. Tekintettel arra, hogy az obstruktív HCM-es betegek gyakran optimális gyógyszeres kezelés ellenére sem válnak tünetmentessé, az

obstrukció csökkentésére alternatív megoldásokat dolgoztak ki. Az obstrukció sebészi úton, myectomyával való megszüntetése (Morrow műtét), mely során a gradiens morfológiai alapját képező hypertrophizált septum részt kimetszik, sokáig az obstruktív HCM kezelésének „gold standard”-ja volt.

A perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio (PTSMA) a kiáramlási obstrukcióval bíró HCM-es betegekben az LVOT gradiens csökkentésére napjainkra a sebészi myectomya alternatívájává vált. A beavatkozás során a hypertrophizált septalis myocardiumban az adott myocardium részt ellátó septalis artériába juttatott abszolút alkohollal művi nekrozist idéznek elő. A nekrotizált szívizomzat a későbbiekben fibrotizálódik, mely csökkenti a hypertrophia mértékét, ezáltal növeli az LVOT tágasságát, csökkenti a SAM-ot, a kiáramlási gradienst és a mitrális regurgitációt. Echocardiographiás vizsgálattal a bal kamrai remodelling jeleként a bal kamrai hypertrophia regresszióját lehetett kimutatni, mely nemcsak az ablált septális szegmenst, hanem az indukált nekrozistól távolabb eső bal kamrai szegmenseket is érintette. A beavatkozás következményeként normalizálódott a bal kamrai végdiasztolés nyomásérték, csökkent a systoles túlterhelés. A betegek funkcionális stádiuma szignifikáns mértékben javult, hasonlóképpen futószőnyeg terheléssel ill. spiroergometriával objektívizálható módon javult terhelhetőségük is.

A PTSMA hosszútávú sikerességének prediktorait sok tanulmány vizsgálta. A beavatkozás után közvetlenül észlelt gradiens csökkenés, valamint a létrejövő CK emelkedés csúcsértéke az egy éves utánkövetéskor észlelt hemodinamikai siker független prediktorai voltak egy korai vizsgálatban. A Mayo Klinikáról származó nemrég vizsgálat szerint az idősebb életkor (>65 év), alacsonyabb LVOT gradiens (<100 Hgmm), kevésbé súlyos septalis hypertrophia (≤18 mm) és kisebb bal pitvari átmérő (<40 mm) voltak a hosszú távú klinikai sikeresség prediktorai.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. ARRHYTHMOGÉN TÉNYEZŐK MORFOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

2.1.1. INTERCELLULÁRIS JUNKCIÓK ELTÉRÉSEINEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

Hypertrophias cardiomyopathiában a 'myofiber disarray' egyértelmű, kifejezett morfológiai elváltozásokhoz vezet a szívizom struktúrájában, de korábban még nem vizsgálták, hogy az intercelluláris junkciók remodellációja vagy mennyiségi változása társul-e ehhez a folyamathoz. Célkitűzésünk ezért az volt, hogy immunhisztokémia és konfokális mikroszkópos vizsgálat segítségével vizsgáljuk az intercelluláris junkciók elváltozásait 'myofiber disarray'-t mutató HCM-es szívekben, különös tekintettel a gap junction-ök elváltozásaira, melyek az esetleges pro-arrhythmiás szubsztrát kialakításában játszhatnak szerepet.

2.1.2. REPOLARIZÁCIÓS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

A korrigált QT távolság (QTc) megnyúlását és a QT diszperzió (QTd, a repolarizációs heterogenitás térbeli jellemzője) megnövekedését már igazolták HCM-es betegekben, de sem a QTc, sem a QTd nem bizonyult prediktívnek az SCD előre jelzése szempontjából. A QT távolság ütésről-ütésre számított, rövid távú variabilitása (QT-STV) egy olyan új EKG paraméternek tűnik, mely korábbi markereknél megbízhatóbb módon jelzi előre a súlyos kamrai ritmuszavarokat mind klinikai, mind experimentális adatok szerint. Tekintettel arra, hogy a QT-STV-t legjobb tudomásunk szerint korábban nem vizsgálták még HCM-es betegekben, vizsgálatunk célja az volt, hogy az EKG konvencionális repolarizációs paramétereinek mellett a QT-STV-t értékeljük HCM-es betegekben és egészséges kontrollokban, és hogy analizáljuk, hogy fennáll-e kapcsolat a QT-STV és a bal kamra hypertrophiát jellemző, echocardiographiás vagy MRI vizsgálatok útján jellemzett morfológiai paraméterek között.

2.2. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA FAMILIÁRIS ARRHYTHMOGÉN KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

2.2.1. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

Magyarországon először Klinikánkon indult el a hypertrophiás cardiomyopathiás betegek genetikai vizsgálata, és munkacsoportunk azonosította az első kóroki mutációkat magyar HCM betegekben. Tanulmányunkat megelőzően nem volt ismert a HCM betegekben leggyakrabban észlelt *MYBPC3* génmutációk előfordulási aránya, prevalenciája, eloszlása magyar HCM betegekben. Hasonlóképpen, nem volt hozzáférhető információ lehetséges specifikus genotípus-fenotípus összefüggésekről, penetrancia arányokról vagy specifikus expresszióról magyar HCM betegcsoportban.

Fentiek alapján célkitűzésünk az volt, hogy myozinkötő C fehérje gén (*MYBPC3*) mutációk azonosításával meghatározzuk a *MYBPC3* génmutációk előfordulási arányát magyar HCM betegpopulációban; a *MYBPC3* génmutációt hordozó betegek családjainak klinikai és genetikai analízisével elemezzük a magyar HCM betegpopulációban azonosított *MYBPC3* mutációk genotípus-fenotípus összefüggéseit, és jellemezzünk egyes, magyar HCM betegekben azonosított speciális *MYBPC3* génmutációkat.

2.2.2. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIA FENOKÓPIÁIBAN

Vizsgálatainkat megelőzően nem volt ismert a HCM fenokópiák előfordulási gyakorisága a magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegpopulációban. Tekintettel arra, hogy a HCM fenokópiák öröklődésének módja, a betegség természetes lefolyása és kezelése alapvetően eltér

a sarcomer mutációk által okozott HCM-es betegektől, ezért ezekben az esetekben az etiológiai diagnózis rendkívüli nagy jelentőségű. Utóbbi nemcsak a pontos diagnózis felállításához nélkülözhetetlen, de a genetikai tanácsadás, prognosztikus megítélés és a megfelelő klinikai kezelés szempontjából is alapvető fontosságú. Célunk ezért az volt, hogy olyan HCM-es betegeket vizsgáljunk, kiknél HCM fenokópiára utaló többszervi érintettség is megfigyelhető volt. Közvetlen célkitűzésünk az volt, hogy kóroki mutációkat azonosítsunk a lizoszóma-kapcsolt membránprotein-2 (*LAMP2*) génben Danon betegség gyanúja esetén; az α -galaktozidáz A (*GLA*) génben Fabry betegség gyanúja esetén; a transthyretin (*TTR*) génben felmerülő transthyretin amyloidosis gyanúja esetén; a mitochondriális genomban felmerülő mitochondriális cardiomyopathia esetén; valamint, hogy a *LAMP2*, *GLA* és *TTR* gének mutációit hordozó betegek családtagjainak klinikai és genetikai szűrésével genotípus-fenotípus összefüggéseket állapítsunk meg.

2.2.3. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA ÖRÖKLETES IONCSATORNA BETEGSÉGEKBE

Korábbi munkánkban munkacsoportunk elsőként azonosított kóroki mutációkat örökletes hosszú QT szindrómában szenvedő magyar betegeknél a *KCNQ1*, *KCNH2* és *KCNE1* génekben. Tekintettel a munkacsoportunk által szisztematikusan szűrt, regiszterben követett örökletes ioncsatorna betegeknél szenvedő magyar betegek nagy számára, lehetőségünk nyílt a betegpopuláció kiterjesztett vizsgálatára.

Fentiek alapján célkitűzésünk az volt, hogy kóroki mutációkat azonosítsunk ritka örökletes ioncsatorna betegségeknél és a mutációt hordozó betegek családtagjainak klinikai és genetikai szűrésével genotípus-fenotípus összefüggéseket állapítsunk meg, különös tekintettel mindezülig világszerte is ritkaságnak tartott kórképekben, úm. Andersen-Tawil szindrómában, Timothy szindrómában és familiáris bradycardiában.

2.3. MEGFIGYELÉSEK PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS MYOCARDIUM ABLATIOVAL (PTSMA) KAPCSOLATBAN HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

Az obstruktív HCM kezelésére alkalmazott kontraszt echocardiographia vezérelt PTSMA-t munkacsoportunk vezette be és alkalmazta először Magyarországon. A folyamatosan végzett beavatkozásoknak köszönhetően alkalmunk nyílt olyan egyedi megfigyelésekre, mint abnormis kollaterálisok kimutatása septalis ágak között és ennek az anatómiai variánsnak a kezelésére PTSMA alatt.

Fentiekén túl célunk volt a PTSMA közvetlen eredményességének megítélése olyan új metodikákkal, mint a myocardiális perfúzió csökkenésének kimutatása videodenzitometrián alapuló idő-denzitás görbe segítségével ill. a septalis strain változásának kimutatása három-dimenziós 'speckle tracking' echocardiographia alkalmazásával.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. ARRHYTHMOGÉN TÉNYEZŐK MORFOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

3.1.1. INTERCELLULÁRIS JUNKCIÓK ELTÉRÉSEINEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

3.1.1.1. Betegek és Módszerek

Hat, a Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézetében vagy a Haynal Imre Orvostovábbképző Egyetem Patológiai Intézetében kórboncolásra került szívet vizsgáltunk. Kor- és nemi eloszlásban egyező normál, szívbetegség által nem érintett, és aorta stenosis vagy hipertonia miatt hypertrophizált szívekből származó minták szolgáltak kontrollként. A dezmoszómák jelölésére dezmoplakin-ellenes, a gap junction-ök jelölésére a szívizomzat fő connexin fehérjéje, a connexin 43-ellenes polyclonális antitesteket használtunk. A dezmoszómák és gap junction-ök lokalizációjának vizsgálata egyes ill. kettős jelölésű immunhisztokémiával történt. A megfestett metszeteket konvencionális epifluorescens vagy konfokális mikroszkóppal vizsgáltuk.

3.1.2. REPOLARIZÁCIÓS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

3.1.2.1. Betegek és Módszerek

Harminchét konsekutív HCM-ben szenvedő beteget választottunk be a vizsgálatba. Harminchét kor- és nemi eloszlásban azonos, szívbetegségben nem szenvedő önkéntes szerepelt kontrollként a vizsgálatban. A betegeken öt perc időtartamú, folyamatos, 12-elvezetéses EKG regisztrálása történt fekvő állapotban. A repolarizációs paraméterek közül a következőket elemeztük: 1) a szívfrekvenciára korigált QT távolság (QTc); 2) QT diszperzió (QTd), 3) PQ és QRS intervallum; 4) a T hullám csúcsától a T hullám végéig számított T hullám terminális része (Tpeak-Tend) és 5) a QT intervallum rövid távú variabilitása (QT-STV). Az összes HCM betegben és kontrollban transthoracikus echocardiographia, minden HCM-es betegben szív mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat történt a bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass, LVM) meghatározása céljából.

3.2. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA FAMILIÁRIS ARRHYTHMOGÉN KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

3.2.1. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

3.2.1.1. Betegek és Módszerek

Negyvenöt, nem rokon hypertrophiás cardiomyopathiás beteget vizsgáltunk. Családszűrés során az index betegekben azonosított öt különböző, specifikus *MYBPC3* génmutációt hordozó [c.3697C>T (p.Gln1233Ter); c.821+1G>A; c.2864_2865delCT (p.Pro955ArgfsTer95); c.1776_1777delGT (p.Ser593ProfsTer11); c.3407_3409delACT (p.Tyr1136del)] proband családtagjait vizsgáltuk. Összesen 62 családtagot (30 férfi, 32 nő, életkor: 40±18 év) vizsgáltunk az öt családban. A genetikai analízis a *MYBPC3* gén teljes kódoló szekvenciájának (1-35 exonok) és szomszédos intronikus régióinak mutációanalízisével történt. A PCR produktumokat 'single strand conformation polymorphism' (SSCP) vagy 'denaturing high performance liquid chromatography' (DHPLC) chromatographiás mutációanalitikai módszerrel vizsgáltuk. Mindegyik abnormis chromatogramot mutató mintát megszekvenáltunk, az ABI PRISM 310 automata szekvenáló segítségével.

3.2.2. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIA FENOKÓPIÁIBAN

Munkánk ezen részében olyan betegeket vizsgáltunk, kiknél HCM fenokópia gyanúja merült fel.

3.2.2.1 *LAMP2* génmutációk azonosítása Danon betegség gyanúja esetén

3.2.2.1.1 Betegek és Módszerek

Két nem rokon beteget és családjukat vizsgáltuk, kiknél HCM morfológiai képe volt megfigyelhető és felmerült Danon betegség gyanúja (izomsorvadás jelei, mentális retardáció) is. A genetikai analízis a *LAMP2* gén kódoló 9 exonjának és szomszédos intronikus régióinak direkt szekvenálásával történt.

3.2.2.2 A *GLA* génmutációk azonosítása Fabry betegség gyanúja esetén

3.2.2.2.1 Betegek és Módszerek

Összesen 21 beteget szűrtünk, kikben a Fabry betegség gyanúja felmerült lehetséges szív érintettséget jelző kardiális fenotípus és együttesen fennálló, más szervi érintettségre (neurológia, vese, bőr) utaló tünetek alapján. A betegek közül 18 esetben a szív érintettség hypertrophiás cardiomyopathia vagy bal kamra hypertrophia formájában nyilvánult meg; míg

1-1 esetben restriktív ill. dilatatív cardiomyopathia képében. Egy esetben, ahol Fabry kórra jellemző cornea verticillata jelentette a szűrés indikációját, nem volt jelen lényegi kardiális érintettség. A cardiomyopathiák diagnosztizálása érvényben lévő diagnosztikai ajánlások alapján történt. A genetikai analízis a *GLA* gén kódoló exonjának és szomszédos intronikus régióinak direkt szekvenálásával történt. A szűrési protokoll során szelektált esetekben az alfa-galaktozidáz A enzim, illetve a betegség aktivitási markerének, a LysoGb3 szintjének meghatározása is megtörtént (CentoGene AG, Rostock, Németország).

3.2.2.3. A *TTR* génmutációk azonosítása transthyretin amyloidosis gyanúja esetén

3.2.2.3.1 Betegek és Módszerek

Két nem rokon beteget és családjukat vizsgáltuk, kiknél HCM morfológiai képe volt megfigyelhető és felmerült transthyretin amyloidosis gyanúja. A genetikai analízis a *TTR* gén kódoló exonjának és szomszédos intronikus régióinak direkt szekvenálásával történt.

3.2.2.4. Mitochondriális génmutáció azonosítása dominálónan hypertrophiás cardiomyopathia képében megjelenő szisztémás kórképben

3.2.2.4.1 Betegek és Módszerek

Egy észlelésekor 32 éves, kifejezetten alacsony termetű (140 cm) nőbeteget és családját vizsgáltuk, kiknél HCM morfológiai képe volt megfigyelhető és felmerült mitochondriális cardiomyopathia gyanúja (diabetes mellitus, hallászavar, retina dystrophia). A beteg genetikai vizsgálata cardiomyopathiát okozó gének irányában újgenerációs szekvenálás metodikájával történt. A mitochondriális m.3243A>G mutáció vizsgálata restriktív fragmens rost hossz polimorfizmus metodikával történt (HaeIII). A heteroplasmia arány a Quantity One Software (Bio-Rad Corp., Hertfordshire, UK) szoftver segítségével lett meghatározva.

3.2.3. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA ÖRÖKLETES IONCSATORNA BETEGSÉGEKBEN

3.2.3.1 Egy új *KCNJ2* génmutáció, Val302del, azonosítása és funkcionális jellemzése Andersen-Tawil szindrómában

3.2.3.1.1 Beteg és Módszerek

Egy észlelésekor öt éves, izomgyengeség okozta járás nehezítettség, emelkedett CK értékek és szívritmuszavar miatt észlelt kislányt vizsgáltunk. A mutációanalízis a legfőbb ioncsatorna gének újgenerációs szekvenálásával történt. Az azonosított variánsokat kapilláris szekvenálással validáltuk. A *KCNJ2* Val302del mutáció funkcionális analízise CHO sejtekben történt, ahol a heterológ módon kifejezett Kir2.1 ionáramokat teljes-sejt patch clamp technika voltage clamp módjával regisztráltuk. A vad típusú és mutáns Kir2.1 fehérje membrán

transzportjának vizsgálata immunhisztokémia és konfokális lézer pásztázó mikroszkóp segítségével történt.

3.2.3.2 Timothy szindróma 1 genotípusának azonosítása syndactylia és lényegi extrakardiális manifesztációk nélkül

3.2.3.2.1 Beteg és Módszerek

Egy születést követő második napon bradycardiával, 2:1 -es atrioventriculáris (AV) blokkal és jelentős QTc prolongációval (600 ms) észlelt újszülöttet vizsgáltunk. A mutációanalízis a legfőbb ioncsatorna gének újgenerációs szekvenálásával történt. Az azonosított variánsokat kapilláris szekvenálással validáltuk. Az *ANK2* gén 37-es exonja, a *CACNA1C* gén 8A exonja, és a *KCNQ1* gén 1-es exonja került direkt-szekvenálásra. Az index betegben és mind a két szülőben a genetikai mozaicizmust is megvizsgáltuk az index páciensben a szájnyalakártyáról, hajszálból és urothelből, az apuka esetében spermából extrahált DNS-el.

3.2.3.3 Egy új ‘splice site’ *HCN4* génmutáció, c.1737+1 G>T, azonosítása csökkent szívfrekvencia-válással, alacsonyabb chronotrop kompetenciával és megnövekedett rövid távú szívfrekvencia variabilitással jellemzett familiáris bradycardia esetében

3.2.3.3.1 Betegek és Módszerek

Egy 28 éves korától sick sinus szindróma klinikai diagnózisával észlelt index beteget és családját vizsgáltuk. A mutációanalízis a legfőbb ioncsatorna gének újgenerációs szekvenálásával történt. Az azonosított variánsokat kapilláris szekvenálással validáltuk. Tekintettel a két generációban jelentős számban érintett családtagokra, lehető volt kapcsoltsági analízis elvégzése és LOD score kalkulációja. A szívfrekvencia válasz és szívfrekvencia variabilitás meghatározása céljából 24 órás Holter monitorizálás, futópadon végzett terheléses vizsgálat és 5 perces EKG regisztrátumok felvétele történt.

3.3. MEGFIGYELÉSEK PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS MYOCARDIUM ABLATIOVAL (PTSMA) KAPCSOLATBAN HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

3.3.1. ABNORMIS KOLLATERÁLIS ÖSSZEKÖTTETÉSEK SEPTALIS ÁGAK KÖZÖTT HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN PTSMA SORÁN

3.3.1.1 Beteg és Módszer

Egy 32 éves, obstruktív HCM miatt septalis alkoholos ablatiora kerülő férfibeteget észleltünk. A betegnél standard protokoll szerint PTSMA történt.

3.3.2. PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS ABLATIO EREDMÉNYÉNEK MEGÍTÉLÉSE ÚJ METODIKÁKKAL

3.3.2.1. Myocardiális perfúzió csökkenésének kimutatása videodenzitometrián alapuló idő-denzitás görbe segítségével PTSMA után

3.3.2.1.1 Beteg és Módszer

Egy 35 éves, obstruktív HCM miatt PTSMA-ra kerülő nőbeteget észleltünk. Az alkoholos septalis abláció előtt és után coronarographia történt, mely felvételekből fázis-társított digitális szubsztrakciós angiogram (DSA) készült off-line. A videodenzitometriás analízist a Klinikánkon kifejlesztett szoftver segítségével, érmaszkolás alkalmazásával végeztük el. A myocardium denzitometriás vizsgálatainak alapjául szolgáló DSA kép a PCI-t követő záró angiográfiás felvétel alapján készült. Az analízis során a vizsgálni kívánt régióban mértük le a rá jellemző idő-denzitás görbét. Utóbbi alapján az analízis során meghatároztuk az elért maximális denzitást (Gmax), illetve az annak eléréséhez szükséges időt (Tmax). A két paraméter hányadosát a myocardiális perfúzió jellemző paraméterének tekintettük. A Gmax/Tmax hányadost a septalis ág ellátási területének megfelelően határoztuk meg.

3.3.2.2. A septalis strain változásának kimutatása PTSMA után három-dimenziós 'speckle tracking' echocardiographia segítségével

3.3.2.2.1 Betegek és Módszerek

Két, obstruktív HCM miatt PTSMA-ra kerülő beteget észleltünk. A beavatkozás előtt 1 nappal és a beavatkozás után 3 nappal három-dimenziós 'speckle tracking' echocardiographiát (3DSTE) végeztünk, hogy az ablált területben létrejövő strain változásokat detektáljuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1 ARRHYTHMOGÉN TÉNYEZŐK MORFOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

4.1.1. INTERCELLULÁRIS JUNKCIÓK ELTÉRÉSEINEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

A desmoplakin (desmoszóma) és connexin 43 (gap junction) immunjelölés konzisztens és reprodukálható festődési mintázatot mutatott standard epifluorescens mikroszkópos vizsgálattal. A 'myofiber disarray' által érintett szívizom területeken a desmoszómák kifejezett eltéréseit lehetett megfigyelni. A legtöbb desmoplakin-jelzett discus megtartotta a rost hosszanti tengelyére merőleges orientációját. Mindazonáltal, az izomrostok 'myofiber disarray' miatti kaotikus elhelyezkedése következtében a desmoszómák globális elrendeződése

kifejezetten dezorganizált volt. A bizarr megjelenésű háromszög, vagy kereszt alakú myocyta struktúrákban a dezmoszómák intercalaris discusban való megjelenése konfluáló volt, hatalmas „megadiscus”-ok képződésével. Egy másik, a dezmoszómák elrendeződését érintő gyakori eltérés a többsíkú discusok kialakulása volt. Itt a prominens immunfestett discusokat kereszteződő struktúrákban lehetett megfigyelni. Hosszú, oldal-az-oldal-hoz formában megjelenő dezmoszómák szintén megfigyelhetők voltak egyes myocyták között. A 'myofiber disarray' által érintett szívizom területeken a gap junction-ök eloszlása szintén jelentős eltéréseket mutatott a normál mintákéhoz képest. A globális dezorganizáltság mellett a gap junction-ök elrendeződése eltérő volt a dezmoszómák eltéréseihez képest. A 'myofiber disarray' egyes területein a connexin 43 festődés nemcsak jól körülírtan az intercalaris discusok területén jelent meg, hanem eltérő mértékű diszperziót mutatva a myocyták felszínén is kimutatható volt. Egyes esetekben ez a myocyták teljes felszínén való megjelenést jelentette, míg más esetekben a gap junction-ök diszperziója nem volt ennyire kifejezett. Az intercelluláris junctionok mechanikai és elektromos komponenseinek feltűnő disszociációja leginkább kettős jelöléssel festett metszetekben volt megfigyelhető. A hosszirányban metszett myocyták között oldal-az-oldal-hoz jellegű kapcsolatok gyakran megfigyelhetők voltak és az abnormisan megnagyobbodott 'megadiscus'-ok hasonlóképp kifejezett connexin 43 festődést mutattak. Érdekes módon a 'myofiber disarray' területén megfigyelt, gyűrűszerűen kapcsolódó myocyta struktúrák szintén mutattak gap junction kapcsolatokat. Ezek a struktúrák sorozatmetszetekben megfigyelhetők voltak, ill. megfelelő orientáció esetén a gap junction-ökkel kapcsolt myocyta gyűrűk teljes egészükben nyomon követhetőek voltak.

4.1.2. REPOLARIZÁCIÓS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

A HCM betegekben szignifikánsan hosszabbak voltak az RR, PQ és QRS intervallumok. A QTc értéke szintén emelkedett volt a HCM betegekben, függetlenül a QTc korrekció módszertől. A T hullám terminális része, a Tpeak-Tend intervallum szintén jelentősen hosszabb volt a HCM betegekben. A QT diszperzió és rövid távú QT variabilitás hasonlóképpen emelkedettebb volt HCM betegekben. A legnagyobb, 41%-os relatív emelkedést, a rövid távú QT variabilitás értékét illetően tapasztaltuk a különböző paraméterek között.

A QTc megnyúlása szignifikánsan korrelált a Tpeak-Tend távolsággal, de nem a QRS szélességével, arra utalva, hogy a QTc megnyúlás, legalábbis részben, a T hullám terminális része megnyúlásának következménye. A rövid távú QT variabilitás relatíve szoros korrelációt mutatott a QTc megnyúlással és kisebb mértékben, a Tpeak-Tend intervallummal. A QT diszperzió egyik repolarizációs paraméterrel sem korrelált.

A repolarizációs paraméterek és a testtömegre normalizált vagy nem-normalizált bal kamra hypertrophia indexek (MRI-vel meghatározott maximális bal kamra fal átmérő és bal kamrai izomtömeg) közötti korreláció mértéke szinte minden korreláció esetén növekedett a normalizálás hatására. A rövid-távú QT variabilitás egy szignifikáns, bár mérsékelt korrelációt

mutatott mind a normalizált, mind a nem-normalizált bal kamra hypertrophia indexekkel. A Tpeak-Tend intervallum szintén szignifikánsan korrelált néhány hypertrophia paraméterrel, de nem korrelált a legmegbízhatóbb hypertrophia index-el, a testfelszínre korrigált LVM értékével.

4.2. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA FAMILIÁRIS ARRHYTHMOGÉN KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

4.2.1. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

A 45 vizsgált HCM-es betegben 6 (13%) különböző kóroki *MYBPC3* mutációt azonosítottunk. A hat mutáció közül egy nonszensz (stop kodon) mutáció volt a gén 33-as exonjában (c.3697C>T, p.Gln1233Ter). Egy splice site mutációt észleltünk a 7-es exon/intron határán (c.821+1G>A). Három mutáció két bázispárból álló mikrodéláció volt a 27-es, 18-as és 4-es exonban, melyek az olvasási keret eltolódásával („frameshift”) jártak [exon 27: c.2864_2865delCT (p.Pro955ArgfsTer95; exon 18: c.1776_1777delGT (p.Ser593ProfsTer11); exon 4: c.431_432delGT, (p.Gly144AlafsTer8)]. A hatodik mutáció egy, a 31-es exont érintő, három bázispárból álló mikrodéláció volt, mely az olvasási keretet nem toltta el, egy aminosav deletálódásával járt (c.3407_3409delACT, p.Tyr1136del). Mindegyik mutáció heterozigóta formában volt jelen. A mutációk közül három a szakirodalomban korábban már közölt mutáció (p.Gln1233ter, c.821+1G>A, c.2864_2865delCT), míg a másik három új, ‘novel’ mutáció.

Az index betegek 62 vizsgált családtagja közül 30 családtagban (48%) igazoltunk mutáció hordozó státuszt (p.Gln1233Ter: 3/7, c.821+1G>A: 7/20, p.Pro955ArgfsTer95: 15/30, p.Ser593ProfsTer11: 2/2, p.Tyr1136del: 3/3). Mindegyik családtagban heterozigóta formában fordult elő a mutáció. A 30 mutáció hordozó családtag közül, az index betegeket is beleértve, 10 (33%) családtagban lehetett klinikailag HCM meglétét igazolni.

A klinikailag is érintett mutáció hordozók közül legkorábban 27 éves korban, legkésőbb 76 éves korban állítottuk fel a HCM diagnózisát. Kilenc esetben 40 éves kor felett, hat esetben 50 éves kor felett diagnosztizáltuk a betegséget. A klinikailag is érintett mutációhordozó családtagok diagnóziskori átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt, mint a klinikailag nem érintett mutáció hordozó családtagok életkora (51±13 vs. 38±17 év, p=0.028). A klinikailag érintett 10 mutáció hordozóban a 10±8 éves (medián: 8 év) után követés során 6 haláleset történt, átlagosan 58±10 éves korban, átlag 9±4 évvel a diagnózis felállítása után. A 6 haláleset közül 4 esetben hirtelen szívhalál, 1 esetben stroke, ill. 1 esetben HCM-től független ok miatt (gyomorrák) következett be a halál. A klinikailag nem érintett 20 mutáció hordozó között haláleset nem történt.

A *MYBPC3* gén p.Gln1233Ter mutációját a későbbiekben két további (a már részletezett H 16 családdal együttesen összesen három), látszólag nem rokon családban is észleltük. A három

család klinikai és genetikai szűrővizsgálata a 19 vizsgált családtag között, a probandokat is figyelembe véve, 8 mutáció hordozó családtagot azonosított. A 8 mutáció hordozó családtag közül 5 családtagban a HCM klinikai diagnózisa egyértelműen felállítható volt. Érintettről-érintettre való transzmisszió a három család közül kétfőben volt igazolható. Haplotípus analízis nem igazolt 'alapító' effektust. A mutáció nem volt kimutatható 149 normál kontroll mintában (és további 218 dilatatív cardiomyopathiában, 97 további HCM-ben szenvedő betegben, összesen 928 kromoszómán).

4.2.2 KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIA FENOKÓPIÁIBAN

4.2.2.1 *LAMP2* génmutációk azonosítása Danon betegség esetén

Két új, korábban még nem azonosított *LAMP2* génmutációt azonosítottunk a két index betegben. Az 'A' család index betegében egy G-A tranzíciót azonosítottunk a gén 8. exonjában (c.962G>A), mely hatására a triptofánt kódoló TGG triplet, egy Stop kodont kódoló TAG tripletté változott a 321. pozícióban (p.Trp321Stop, nonszensz mutáció). A 'B' család esetén egy-bázispáros inszerciót igazoltunk, szintén a 8. exonban (c.973insC), mely frame-shift mutációt eredményezett. Predikciós analízis azt mutatta, hogy 24 extra aminosav épül be a fehérjébe az utolsó normális, 324. pozícióban lévő prolin aminosav után, majd az átírást egy korai Stop kodon állítja meg (p.Pro324fs+24X). A nukleotid cserék a megfelelő pozíciókban minden esetben megtalálhatók voltak a reverz szálon is. A két mutáció nem volt detektálható 200, ugyanabból a földrajzi térségből származó normál kontroll esetében.

Mindkét mutáció következtében csonkolt LAMP-2 fehérje jön létre, mely a transzmembrán domén teljes elvesztését, illetve a citoplazmikus farok rövidülését eredményezi. A fehérje ezen részei jól konzerváltak a különböző fajokban, illetve a különböző humán *LAMP2* gén splice variánsoknál, ezért a mutációk károsító hatása alaposan feltételezhető.

Összesen 11 családtagot vizsgáltunk a két családban, míg a genetikai analízis 9 családtag esetében történt meg. Nyolc családtag bizonyult a *LAMP2* génmutáció hordozójának. A nyolc mutációhordozó közül négy családtag nem volt klinikailag érintett (a cardiomyopathia megjelenését figyelembe véve). A 4 tünetmentes családtag mellett DNS diagnózissal két családagnál igazoltuk a mutációt, kiknél a betegségre utaló tünetek is jelentkeztek. Ez azt jelenti, hogy összesen a két családban 6 mutációhordozót találtunk, akik bizonyítottan betegek voltak. A betegség megjelenésekor átlagos életkor 21 ± 12 év volt, mely láthatóan alacsonyabb volt férfiakban, mint nőkben (16 ± 5 vs. 31 ± 18 év, statisztikai összehasonlítás az alacsony elemszám miatt nem történt). A szív-specifikus megjelenés hypertrophiás cardiomyopathia volt minden esetben, a női hordozókat is beleértve. Pitvarfibrilláció 4 esetben jelentkezett, pitvari flutter egy non-penetráns esetben. Tartós vagy nem-tartós supraventricularis tachycardia szinten minden esetben jelen volt. Pace-maker implantációra 2 esetben került sor, magas fokú

AV blokk miatt. ICD beültetés 2 esetben történt egy esetben primer, egy másik esetben szekunder prevenciós célzattal. A 6 klinikai tünetet mutató beteg közül négy beteg (67%) halt meg, átlagosan 35 ± 18 éves korban. A halálozáskori átlagéletkor láthatóan alacsonyabb volt férfiakban, mint nőkben (27 ± 10 vs. 42 ± 25 év). Az átlagos túlélési idő a diagnózis felállításától 10 ± 5 év volt. A halál oka szívelégtelenség volt három esetben, és hirtelen szívhalál egy esetben. Abortált szívhalál egy másik esetben is történt.

4.2.2.2 *GLA* génmutációk azonosítása Fabry betegség esetén

A 21 beteg közül négy esetben (4/21, 19%) tudtunk *GLA* génmutációt igazolni [p.Ile239Met (c.717A>G); p.Tyr397Stop (c.1191T>G), c.548-57_-56dupTA; p.Glu358Lys (c.1072G>A)]. Mind a négy észlelt beteg nőbeteg volt, átlagéletkoruk 49 ± 15 év volt. A bal kamra hypertrophia vagy hypertrophiás cardiomyopathia fenotípusával jellemzett 18 betegben fordult elő a 4 azonosított mutáció közül 3 mutáció, mely szerint ebben az alcsoportban a *GLA* génmutáció előfordulási aránya 17% volt (3/18). A negyedik mutációt (p.Glu358Lys), egy lényegi kardiális fenotípus nélküli nőbetegben észleltük, kiben cornea verticillata indikálta a szűrést.

A *GLA* gén p.Ile239Met mutációját egy nagy családban észleltük, ahol az index betegnél dialízist igénylő veseelégtelenség, hypertrophiás cardiomyopathia és pace-maker implantatit igénylő intermittáló fix 2:1 AV blokk igazolódott. A beteg lyso-Gb3 szintje kórosan emelkedett (10,6 ng/ml, norm: <1,8 ng/ml). A beteg három-generációs családjában összesen 12 családtagot (5 nő, 7 férfi, átlag életkor: 45 ± 17 év) vizsgáltunk klinikai és genetikai szűréssel. Három családtagnál, beleértve az index beteget is észleltük hypertrophiás cardiomyopathia morfológiai képét (maximális bal kamra falvastagság ≥ 15 mm). A szív hypertrophia mértéke és eloszlása nagyon változatos volt; az index beteg esetében a legkifejezettebb az interventricularis septumban volt, még a fia esetében leginkább az inferior septumot és a bal kamra infero-postero-laterális falát érintette. Két családtagnál bal kamra hypertrophiát diagnosztizáltunk (max. bal kamra fal vastagság ≥ 12 mm). Az echocardiographia alapján bal kamra hypertrophiát mutató betegekben bal kamra hypertrophia és a repolarizációs eltérések EKG jelei is megfigyelhetők voltak. Mind a 12 családtagot genotipizáltuk az index betegben észlelt *GLA* p.Ile239Met mutációra. Hat családtag hordozta a mutációt (5 nő, 1 férfi, átlag életkor: 55 ± 16 év). A hypertrophiás cardiomyopathia, balkamra hypertrophia vagy az emelkedett lyso-Gb3 szint jelenlétét tekintve érintettségek, az összes érintett családtag hordozta a mutációt, még a nem-érintett családtagok egyike sem bizonyult mutációhordozónak. A család két-pontos linkage analízise 2.01-es LOD score értéket adott az érintettségi státusz és a p.Ile239Met *GLA* mutáció között, mely erős kapcsoltságot jelez. A lyso-Gb3 szint emelkedett volt minden mutációhordozó családtag esetében (2.4-13.8 ng/mL; a normál érték felső határa +2STD: ≤ 1.8 ng/mL). A *GLA* enzim szintje kifejezetten csökkent volt az érintett férfi családtagban (< 0.2 $\mu\text{mol/L/óra}$; a normál érték felső határa $\pm 2\text{STD}$: ≥ 2.6 $\mu\text{mol/L/óra}$).

4.2.2.3 *TTR* génmutációk azonosítása transthyretin amyloidosis esetén

A két betegben két non-szinonim *TTR* gén variánst azonosítottunk. Az 'A' beteg esetében egy A-G tranzíciót detektáltunk a gén 3. exonjában (c.323A>G), mely következtében a hisztidint kódoló CAT tripletből arginint kódoló CGT triplet lesz a 108. kodon pozícióban (p.His108Arg, missense mutáció). A proband elsőági családtagjai közül a beteg 85 éves korában, szívelégtelenségben elhunyt édesanyja vérmintájának genetikai vizsgálatára volt lehetőség, mely mutáció hordozó státuszt igazolt. A 'B' beteg esetében egy G-A tranzíciót észleltünk a gén 2. exonjában (c.76 G>A), mely a glicint kódoló GGT tripletet szerint kódoló AGT tripletre változtatta (p.Gly26Ser). Utóbbi mellett egy szinoním, az aminosav sorrendet nem megváltoztató polimorfizmust is detektáltunk (c.57G>A, Glu19Glu).

4.2.2.4 Mitochondriális génmutáció azonosítása dominálónan hypertrophiás cardiomyopathia képében megjelenő szisztémás kórképben

A szarkomer fehérjéit kódoló gének újgenerációs szekvenálásával 7 sarcomer génvariánst észleltünk, melyek közül egyik sem volt egyértelműen patogén. Mindössze a béta myozin nehéz lánc gént (*MYH7*) érintő p.Asp1450Asn variánsról van publikált adat, melyet nem HCM-es, hanem egy DCM-es betegcsoportban azonosítottak. Utóbbiak alapján fenti génvariánsok patogén szerepét a betegség kialakulásában nem lehet egyértelműen állítani, esetleg a fenotípus kialakulásában modifikátorként közreműködhetnek. Genetikai vizsgálata Fabry kórt okozó *GLA* mutációk irányában is negatív volt. A mitochondriális genom vizsgálata viszont a 3243. nukleoidnál egy A/G pontmutációt igazolt (m.3243A>G), 38%-os heteroplazmia arányban. Ezt a mitochondriális DNS mutációt leggyakrabban a MELAS szindrómával (mitochondriális encephalomyopathia, laktát acidózis és stroke-like epizódok) asszociáltan írták le.

4.2.3. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA ÖRÖKLETES IONCSATORNA BETEGSÉGEKBEN

4.2.3.1 Egy új *KCNJ2* génmutáció, Val302del, azonosítása és funkcionális jellemzése Andersen-Tawil szindrómában

A *KCNJ2* gén szekvenálásának eredménye egy három bázispár deléciót igazolt, mely a a *KCNJ2* gén kódoló régiójában a 905-907-es nukleotidokat érinti. A páciens heterozigóta volt a mutáns allélra nézve, ahogy azt az átfedő normál és eltolódott mutáns szekvencia jelezte. A mutáció a 302-es kodon utolsó két nukleotidját (TG) és a 303 (G) kodon első két nukleotidját érinti. A megmaradó első nukleotid a 302 (G) kodonon és az utolsó két nukleotid a 303 (AA) kodonnál ugyanazt a kódoló szekvenciát (GAA) adja, mint az eredeti 303-as kodon. A deléció következménye a 302-es kodon komplett in-frame elvesztése, mely egy valint kódol, míg az eredeti leolvasási keret megmarad. A *KCNJ2* Val302del génmutáció funkcionális jellemzése során azt észleltük, hogy a vad típusú (WT), a Val302del vagy a kettő keverékéből álló cDNS-ekkel transzfektált CHO sejtek fluoreszcens képe a Kir2.1 fehérje eloszlását hasonlónak

mutatta, erős fluoreszcens jellel a membrán régióban, míg küszöbérték alatti jellel a cytoplazma régióban, ezzel alátámasztva, hogy Val302del Kir2.1 fehérje membrán transzportja normális. A WT allélt expresszáló sejtek erős áramot mutattak kifejezett befelé egyenirányítással, míg a Val302del plazmiddal transzfektált sejtek nem mutattak az háttérzajon kívül más áramot, a mutáció 'loss of function' jellegére utalóan. A WT-vel és Val302del-el egyenlő arányban transzfektált sejteknek szignifikánsan csökkent az áram sűrűsége a legtöbb feszültségértéken, mutatva a Val302del Kir2.1 áramaira kifejtett domináns negatív hatását. A WT és mutáns plazmid különböző moláris arányban transzfektált sejtek vizsgálata a Val302del mutáns alegység Kir2.1 áramra kifejtett dózis dependens gátló hatására utalt.

4.2.3.2 Timothy szindróma 1 genotípusának azonosítása syndactylia és lényegi extrakardiális manifesztációk nélkül

Három különböző gén három heterozigóta variánsát azonosítottunk új generációs szekvenálással: p.Gly406Arg (c.1216G>A, rs79891110) a *CACNA1C* gén 8A exonjában; p.Tyr94Cys (c.281A>G, rs781717051) a *KCNQ1* gén 1-es exonjában; és p.Ile3252Thr (c.9755T>C, rs36210417) az *ANK2* gén 37-es exonjában. A *CACNA1C* gén 8A exonjában azonosított p.Gly406Arg variáns az 1-es típusú Timothy szindrómát okozó mutáció. A *CACNA1C* p.Gly406Arg variánsa jelen volt az index páciensünk száj nyálkahártyájából, uroepitheliumából, hajhagymából nyert DNS-ében is. A mutáns nukleotid szekvencia csúcsa hasonló nagyságú volt a különböző mintákban és azonos volt, mint a normál nukleotid csúcs nagysága. Az index páciens elsőfokú rokonait (édesanyja, édesapja és nővére) mind a három variánsra genotipizáltuk. A proband édesapja hordozónak bizonyult a *KCNQ1* gén p.Tyr94Cys variánsára, míg az édesanyja és a nővére nem hordozták sem a *KCNQ1*, sem az *ANK2* variánst. Sem a szülők, sem a testvér mintájában sem lehetett a *CACNA1C* p.Gly406Arg variánsát kimutatni, mely arra utalt, hogy a variáns 'de novo' keletkezett. Annak érdekében, hogy igazolni tudjuk, hogy a *CACNA1C* p.Gly406Arg mutáció valóban 'de novo' keletkezett a családban, illetve azt, hogy szülők nem rendelkeznek mozaicizmussal a mutációra nézve, elvégeztük a szájnálkahártyából (mindkét szülő esetében) és a spermából (az édesapa esetében) extrahált DNS genetikai analizisét. Egyik szövetből származó mintában sem volt jelen a *CACNA1C* p.Gly406Arg variáns, mely alapján genetikai mozaicizmus nem volt igazolható.

4.2.3.3 Egy új 'splice site' *HCN4* génmutáció, c.1737+1 G>T, azonosítása csökkent szívfrekvencia-válással, alacsonyabb chronotrop kompetenciával és megnövekedett rövid távú szívfrekvencia variabilitással jellemzett familiáris bradycardia esetében

Az újgenerációs szekvenálás során két különböző, heterozigóta genetikai variánst észleltünk: a *HCN4* gén 5. exon-intron határán található c.1737+1 G>T 'splice site' mutációt és az *ANK2* gén-t érintő p.Glu2378Lys (c.7132G>A, rs141191319) mutációt. A c.1737+1 G>T *HCN4*

variáns egy új, korábban még nem közölt variáns. A mutáció érinti és eltörli egy restriktációs nukleáz EcoNI felismerési helyét, ennek következtében a mutációt restriktációs fragment analízis segítségével is igazolni tudtuk. A mutáció nem volt megtalálható 374, azonos geográfiai területről származó kontroll kromoszóma egyikében sem.

Tekintettel arra, hogy a mutáció hordozókból nem tudunk szívizom szövetet nyerni, megkíséreltük a c.1737+1 G>T mutáció következményeit perifériás leukocytákban végzett expressziós vizsgálattal meghatározni. Utóbbihoz két érintett családtagtól és három normál, kontroll személytől vett perifériás vérből teljes RNS-t preparáltunk, majd reverz transzkripciót követően, a cDNS-t HCN4 specifikus primerekkel vizsgáltuk. Azonban a HCN4 gén expressziót nem sikerült kimutatnunk perifériás leukocytákban, így a mutáns HCN4 gén produktumát egyértelműen azonosítani nem lehetett. Mivel nem tudtuk meghatározni a mutáció konkrét hatását, a c.1737+1 G>T mutáció legvalószínűbb hatását becsültük meg. A mutáció egyik legvalószínűbb következménye 'exon skipping', azaz a 5. exon kiesése, amely eredményeképpen a mutáns fehérje 49 aminosavval rövidebb, mint a vad típus [p.(Tyr531_Glu579del)]. A másik lehetséges hatás az 'intron retention', azaz a 5. intron átíródása a fehérjeláncba, amely a vad típusnál 34 aminosavval hosszabb mutáns fehérjéhez vezet [p.(Glu579_Glu580ins34)]. Mindkét esetben a feltételezett inzerció vagy delécio a fehérje C-linker részét érintette, amely közel található a cAMP kötő domain-hez (CNBD). Ezzel összhangban, a c.1737+1 G>T mutáció legnagyobb valószínűség szerint a HCN4 fehérje C-linker részében okoz konformációbeli változásokat, nagyon közel a CNBD-hez, és ezáltal hatással lehet a cAMP kötődésére a CNBD-hez.

A nyugalmi EKG-n észlelt <60/min frekvenciát definiáltuk klinikailag érintett állapotnak. A 22 családtagból 12-en bizonyultak (4 férfi, 8 nő, átlagéletkor 36±16 év) klinikailag érintettnek, és 10 családtag (5 férfi, 5 nő, átlagéletkor 30±15 év) nem volt érintett. Az érintett és nem érintett családtagok nem különböztek lényegesen kor- vagy nem eloszlás tekintetében. A családtagok genetikai vizsgálata azt igazolta, hogy mindegyik klinikailag érintett családtag hordozta a c.1737+1 G>T *HCN4* mutációt, míg a klinikailag nem érintett családtagok nem voltak hordozók. A család LOD score számítása során a kétpontos LOD score 4,78-as ($\theta=0$) értéket adott a mutáció jelenléte és az érintettség státusz közötti, ezáltal jelentős kapcsoltságot jelezve.

Holter adatok

A mutáció hordozókban a minimum szívfrekvencia, a teljes 24-órás mérés időtartamára átlagolva lebontva, szignifikánsan alacsonyabb volt a nem hordozókhöz képest (36±7 vs. 47±5 ütés/perc; $p=0,0087$). A minimális szívfrekvenciához hasonlóan a 24 óra alatt mért átlag szívfrekvencia is szignifikánsan alacsonyabb volt a mutáció hordozókban (62±8 vs. 73±8 ütés/perc; $p=0,0168$). A vizsgált 6 órás időtartamú napszakok közül csak a 12-18 óra közé eső napszakban, melyben jellemző volt a magasabb szívfrekvencia, nem volt szignifikánsan alacsonyabb az átlagos szívfrekvencia a mutáció hordozókban. A maximális szívfrekvencia, az egész 24 órás felvétel teljes időtartamára átlagolva nézve, nem volt szignifikánsan különböző a két vizsgált csoport között (122±18 vs. 140±17 ütés/perc, $p=0,0632$).

Terheléses vizsgálat adatai

A terhelési kapacitás (12.4 ± 2 vs. 13.6 ± 3 MET; $p=0,322$) és a terhelési időtartam (616 ± 143 vs. 723 ± 251 sec; $p=0,296$) nem különbözött a hordozók és a nem hordozók között. A vizsgálat előtti (64 ± 12 vs. 83 ± 13 ütés/perc; $p=0,010$) és hasonlóan a vizsgálat alatt elért maximális szívfrekvencia (150 ± 27 vs. 181 ± 27 ütés/perc; $p=0,024$) szignifikánsan alacsonyabb volt a mutáció hordozókban. A szívfrekvencia rezerv (HRR) százalékos értéke is szignifikánsan alacsonyabb volt [80 ± 10 vs. 97 ± 10 %, $p=0,008$] a mutáció hordozókban. Hasonlóképpen a HRR-hez, a korrigált szívfrekvencia rezerv (cHRR) (71 ± 14 vs. 94 ± 18 %, $p=0,010$) százalékos értéke is alacsonyabb volt a hordozókban. A chronotrop kompetenciát a HRR legalább 80%-át elérő maximális szívfrekvenciaként definiálva azt találtuk, hogy a hordozók egy kisebb számú csoportja mutatott chronotrop kompetenciát, habár a különbség nem volt statisztikailag különböző ($4/9$ vs. $6/7$, $p=0,102$). Amikor a chronotrop kompetenciát az elért cHRR $>80\%$ -ként definiáltuk, szignifikánsan kevesebb hordozó esetében volt chronotrop kompetencia ($1/9$ vs. $6/7$; $p=0,004$) megfigyelhető.

Szívfrekvencia variabilitás adatok

Mivel csaknem az összes HRV paraméter szignifikáns összefüggést mutatott az 5 perces és a 24 órás felvételek során mért szívfrekvenciával, a HRV paramétereket nem-normalizált és normalizált formákban is vizsgáltuk, azaz az RR távolságra való normalizálás után (idő-domain és nem-lineáris HRV paraméterek esetén) vagy az RR távolság négyzetére való normalizálása után (a HRV frekvencia domain paraméterei esetén). A 24 órás mérésekből számolt nem-normalizált paraméterek közül majdnem az összes HRV érték szignifikáns növekedést mutatott, míg az 5 perces mérésekből számolt paraméterek esetén ez nem volt megfigyelhető. A szívfrekvenciára való normalizálás után, egy relatív, 68%-os szignifikáns növekedést figyeltünk meg az rMSSD paraméter esetében ($0,096 \pm 0,02$ vs. $0,057 \pm 0,03$; $p=0,011$) és egy relatív, 71%-os szignifikáns növekedést a pNN50% paraméter ($0,036 \pm 0,01$ vs. $0,021 \pm 0,01$; $p=0,034$) esetében, a hordozó családtagokban. Hasonló mértékű növekedés, 63%-os relatív növekedés az rMMSD paraméter, és egy relatív 57%-os növekedés a pNN50% paraméter esetében, volt megfigyelhető az 5 perces mérésekből számított HRV paraméterek esetében, de a különbség nem érte el a statisztikai különbség mértékét (feltehetően a kisebb minta méret, azaz alacsonyabb ütésszám miatt).

4.3. MEGFIGYELÉSEK PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS MYOCARDIUM ABLATIOVAL (PTSMA) KAPCSOLATBAN HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

4.3.1. ABNORMIS KOLLATERÁLIS ÖSSZEKÖTTETÉSEK SEPTALIS ÁGAK KÖZÖTT HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN PTSMA SORÁN

Szubszelektív septalis angiographia során meglepő módon azt észleltük, hogy a II. septalis ágba juttatott kontrasztanyag retrográd módon, abnormis kollaterálisok útján feltöltötte az I. septalis

ágot is, és a LAD-ban is megjelent. Tekintettel arra, hogy a későbbiekben bejuttatott alkohol hasonlóképpen átjuthatott volna a LAD-ba, ott jelentős distalis nekrozist okozva, egy második dróton keresztül, egy második ballonnal okkludáltuk az I. septalis ágat. Az ismételt szubszelektív angiographia a II. septalis ágban immár nem mutatott telődést az I. septalis és LAD felé. Lassan 2.5 ml alkoholt juttatunk be a II. septalis ágba, echocardiographiával ellenőrizve az alkohol infiltráció korrekt pozícióját. A záró angiographia a II. septalis ág nekrozisát mutatta, a többi érág sérülése nélkül. A beavatkozás végén a nyugalmi gradiens 0 Hgmm-re; a provokálható 5 Hgmm-re csökkent. A laborokban 1207 U/l kreatin foszfokináz (CK) csúcsot észleltünk (normál: <220 U/l), mely típusos enzimkinetikát mutatva lecsengő tendenciát mutatott. A beavatkozás után végzett 24 órás Holter monitorizálás major kamrai ritmuszavart nem detektált. A beavatkozás után 1, 3 és 6 hónappal kontroll vizsgálatokat végeztünk. A beteg terhelhetősége NYHA I-II funkcionális stádiumig javult, syncope nem fordult elő. Új EKG eltérés nem jelent meg, TTE vizsgálattal az interventricularis septum ablált területein a septum átmérőjének csökkenését, az érintett septum terület hypo-akineziát lehetett kimutatni. TTE alapján a LVOT gradiens csökkent (19/58 Hgmm nyugalmi/terheléses gradiens). Holter monitorizálás kamrai ritmuszavart nem mutatott. Terheléses vizsgálatok a terhelhetőség objektív javulását igazolták (75 Watt-ról 125 Watt-ra).

4.3.2. PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS ABLATIO EREDMÉNYÉNEK MEGÍTÉLÉSE ÚJ METODIKÁKKAL

4.3.2.1. Myocardiális perfúzió csökkenésének kimutatása videodenzitometrián alapuló idő-denzitás görbe segítségével PTSMA után

A Gmax (mely a TDC maximális amplitúdója) és a Tmax (mely a Gmax eléréséig tartó idő) hányadosa csökkentnek bizonyult az alkoholos abláció után (1,33) a beavatkozás előtti (3,21) értékekhez képest, az ablált septalis area csökkent perfúziójára utalóan.

4.3.2.2. A septalis strain változásának kimutatása PTSMA után három-dimenziós 'speckle tracking' echocardiographia segítségével

A septum bazális, mid-ventrikuláris, és apikális szegmensét jellemző radiális, cirkumferenciális valamint longitudinális és 3D strain görbék szignifikáns változásokat mutattak a septum bazális szegmensében (fehér nyilak). A beavatkozás után készült szív MRI felvételek (GE Medical Systems, Milwaukee WI, USA) megerősítették a célzott septalis területben létrejött hegképződést.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 ARRHYTHMOGÉN TÉNYEZŐK MORFOLÓGIAI ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

5.1.1 INTERCELLULÁRIS JUNKCIÓK ELTÉRÉSEINEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

Nagy specificitású antitestek immunhisztokémiai alkalmazásával és nagy felbontású konfokális lézer pásztázó mikroszkópia használatával munkánkban azt találtuk, hogy 'myofiber disarray'-t mutató HCM-es szívizomzatban az intercelluláris junkciók eloszlásának jelentős elváltozásai mutathatóak ki. Mind a mechanikus kapcsolódásért felelős dezmoszómák, mind az elektromos kapcsolódásért felelős gap junction-ök kifejezett dezorganizációt mutattak. A myocyta hálózat nagy területeket érintő globális eltérései mellett lokalizált, egyes sejtek között kimutatható eltérések is jelen voltak. Az intercalaris discusok dezorganizációja a 'myofiber diarray' által érintett területeket érintette, a HCM-es szívek egyéb területei normális immunfestődést mutattak. Ez utóbbi azt támasztja alá, hogy az intercelluláris junciók elváltozásai valós patológiai folyamatok következményei, nem pedig post-mortem elváltozás vagy procedúrális artefaktum következtében jöttek létre.

A dezmoszómák megfigyelt eltérései vélhetőleg hatással vannak a HCM-es myocardium passzív elasztikus jellemzőire és hozzájárulnak a HCM-ben megfigyelhető diasztolés diszfunkció fokozódásához. A hosszú, 'oldal-az-oldal'-hoz formában kialakuló dezmoszómális kapcsolatok, az egymás melletti myocyták plazmamembránját szorosan egymáshoz rögzítve, feltételezhetően fokozzák a myocardialis merevséget, gátolva a hatékony szívizomrost elernyedést. Fenti kényszerkapcsolatok a relaxáció finomabb aszinkronitását is továbbvihetik a myocardialis hálózaton keresztül.

A gap junction-ök elrendeződésében való kifejezett eltérések a szívizomrostok passzív elektromos jellemzőire lehetnek hatással. A gap junction-ök legkifejezettebb eltérése az intercalaris discusokban való lokalizáltság helyett a szívizomsejtek felszínén való diszperzió volt. A dezmoplakin és connexin 43 kettős festés azt mutatta, hogy a discus eredeti struktúrája intakt marad, mivel a dezmoplakin festődés változatlanul mutatkozott, csak a connexin 43 festődés mutatott laterális diszperziót. Nem tudni, hogy ezek az immunfestődést mutató struktúrák funkcionális gap junction-öket, vagy csak gap junction alegységeket jeleznek, melyek lateralizáció vagy internalizáció útján váltak szét. Bármelyik is igaz, fenti eltérés az egységes anizotrópia jelentős megváltozásához vezethet, mely arrhythmogén szubsztrát alapjaként szolgálhat. A gap junction-ök hasonló eltéréseit cardiomyopathiás hörcsögökben és gyógyult myocardialis infarktus széli zónáiba tartozó myocytáiban is leírták már, melyek re-entry alapú arrhythmiai kiindulási helyeként szolgálhatnak. A megfigyelt hosszú, 'oldal-az-oldal'-hoz megjelenést mutató gap junction-ök, melyek normál esetben nincsenek jelen, hasonlóképp csökkent anizotrópiához vezethetnek, széles elektromos összeköttetéseket nyitva

a szomszédos myocyták között, melyek az akciós potenciál terjedésének diszkrét inhomegenitáshoz vezethetnek. Más eltérések, mint a teljes kerületük mentén gap junction-ök által kapcsolt gyűrű-szerű myocytá struktúrák, szintén re-entry alapjául szolgálhatnak.

Jól ismert, hogy az emlős szívizomzat post-natális fejlődése során a gap junction-ök kezdeti diszpergált eloszlása (mely hasonlatos a 'myofiber disarray' területein látott elváltozásokhoz) a későbbiekben az intercalaris discus-okban való körülírt lokalizációvá változik. Hasonló folyamat megy végbe újszülöttekben is, melyet a normális celluláris elektrofiziológiai jellemzők, köztük az anizotrópiás vezetési jelleg alapjának tartanak. Jelenleg nem ismert, hogy az elektromechanikus junciók HCM-ben megfigyelt eltérései egy specifikus érési folyamat károsodásának következményei-e, vagy a korábbi normális myocardium remodelációja során alakulnak ki, és hozzájárulnak a neonatális periódusban megfigyelhető gap junction eloszlási formát. Fenti megfigyeléseinket későbbi vizsgálatok is megerősítették.

5.1.2 REPOLARIZÁCIÓS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

Munkánkban azt találtuk, hogy az EKG valamennyi repolarizációs paramétere, a szívfrekvenciára korrigált QT időtartam (QTc), a QT diszperzió (QTd), az ütésről-ütésre meghatározott rövid-távú QT variabilitás (QT-STV) és a T hullám terminális fázisa (Tpeak-Tend) szignifikánsan megnyúlt mértékű HCM betegekben. A paraméterek közül a QT-STV mutatta a legnagyobb relatív növekedést és a legszorosabb korrelációt a testfelszínre normalizált, vagy nem-normalizált maximális bal kamra fal vastagsággal vagy bal kamra izomtömeggel, mint a bal kamra hypertrophiát jellemző markerekkel.

A hypertrophiás cardiomyopathiát jellemző morfológiai és strukturális elváltozások, mint pl. bal kamra hypertrophia, myocardialis fibrózis, myofiber disarray és kísér betegség, mind arrhythmogén szubsztrátként szerepelhetnek a betegségben. A HCM-ben megfigyelhető remodelling egy progresszív folyamat, mely elektromos remodelációval társul. Utóbbi során a depolarizáló és repolarizáló ionáramokat vezető feszültség kapuzott ioncsatornák expressziója megváltozik, mely a cardiomyocyták csökkent repolarizációs képességéhez vezet. Fenti fokozott arrhythmogenezishez vezető elektromos remodelling részjelenségeit nem csak pangásos szívelégtelenségben és hypertrophiával járó kórképekben írták le, de HCM betegekben izolált cardiomyocytákon is. A HCM következtében kialakult csökkent repolarizációs kapacitás jelentősen beszűkült repolarizációs tartalékhoz és arrhythmia hajlamhoz vezet.

A csökkent repolarizációs tartalék és a repolarizáció időbeli instabilitása a rövid-távú, ütésről-ütésre mért QT variabilitással jellemezhető, mely az egymást követő QT intervallumok különbségeit jelzi. Ez a paraméter egy új, arrhythmogén betegségek pro-arrhythmia rizikóját jelző marker lehet, melyről igazolták, hogy a beszűkült repolarizációs tartalék miatti pro-arrhythmia rizikó megbízhatóbb prediktora a konvencionális EKG repolarizációs

paramétereivel szemben. A QT variabilitás megnövekedését korábbi vizsgálatok már igazolták HCM-ben. A normalizált QT variabilitási index (QTVI), Berger és mtsai. módszerével meghatározva, magasabb volt HCM-es betegekben, mint kontrollokban, és a legnagyobb mértékű emelkedést malignus HCM génmutáció hordozókban mutatták ki (beta myozin nehéz lánc gén p.Arg403Gln mutáció). Egy nemrég kiadott közleményben több repolarizációs paraméter, köztük a normalizált QT variabilitás (QTVN) és QT variabilitási index (QTVI), emelkedett voltát igazolták szív MRI-vel detektált késői gadolinium kontraszt (late gadolinium enhancement, LGE) jelenlétével és kiterjedtségével HCM-es betegekben. Mind a QTVN, mind a QTVI magasabb volt LGE-t mutató betegekben. Más paraméterek között az LGE kiterjedtsége és az SCD rizikó (a tradicionális SCD rizikó faktorok száma) prediktív volt a QTVI mértékére. Érdekes módon a bal kamrai izomtömeg szintén összefüggésben volt a QTVN-el. Mindazonáltal, a QTVI és QTVN a QT variabilitás egészének jellemzője, mely az adott EKG regisztrátum teljes tartamát jellemzi, és nem reflektálja a QT távolságok ütésről-ütésre történő variabilitását, ami hasonlóképp, vagy talán még inkább fontosabb.

Munkánkban a QT-STV korrelációt mutatott a bal kamra hypertrophia különböző index-eivel. A myocardialis hypertrophia a HCM lényegi jellemzője, melynek mértéke összefüggésben áll a HCM miatti nem kívánatos kardiális eseményekkel, az SCD-t is beleértve. A súlyos myocardialis hypertrophia, melyet >30 mm bal kamra fal vastagságban határozzunk meg, az SCD független prediktora HCM-ben és önmagában primer profilaktikus ICD implantáció indikációját jelentheti. Az MRI által meghatározott bal kamra izomtömeg még erősebb prediktora lehet a nem kívánatos kardiális eseményeknek, amint ezt egy nemrég kiadott közlemény is igazolta, ahol a bal kamrai izomtömeg a HCM miatti halálozás szenzitívebb prediktorának bizonyult a maximális bal kamra falvastagsággal szemben.

5.2 KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA FAMILIÁRIS ARRHYTHMOGÉN KARDIOLÓGIAI KÓRKÉPEKBE

5.2.1 KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

5.2.1.1 MYBPC3 génmutációk azonosítása magyar hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegekben

Irodalmi adatok szerint a *MYBPC3* gén a leggyakrabban érintett kóroki gén HCM-ben. Kezdeti vizsgálatok 13-26%-os prevalenciát állapítottak meg a *MYBPC3* gén mutációinak előfordulási gyakoriságát illetően HCM-es betegpopulációkban, majd későbbi tanulmányok nagyobb betegcsoportokon hasonló, 10-35%-os előfordulási arányt írtak le. Jelen munkánkban a *MYBPC3* génmutációk előfordulási arányát 13%-nak találtuk magyar HCM-es betegpopulációban, mely adat jól korrelál a nemzetközi irodalomban található adatokkal. Korábbi eredményeinket is figyelembe véve, mely szerint a béta myozin nehéz lánc gén

(*MYH7*) mutációk arányát magyar betegpopulációban kb. 5%-nak észleltük, troponin I (*TNNI3*) és troponin T (*TNNT2*) mutációt pedig nem találtunk mintegy 100 magyar HCM-es betegben, a *MYBPC3* gén a leggyakrabban érintett génnek tűnik a magyar HCM-es betegpopulációban.

Az általunk igazolt mutációk közül hármát korábban már közöltek a szakirodalomban (p.Gln1233Ter, c.821+1G>A, p.Pro955ArgfsTer95). Az további három mutáció korábban még nem közölt mutáció (p.Ser593ProfsTer11, p.Gly144AlafsTer8, p.Tyr1136del). Bár a p.Ser593ProfsTer11 mutációt korábban még nem publikálták, ismert a szakirodalomból utóbbi mutációval egy csaknem identikus, p.Val592fs mutáció is. Utóbbit több japán családban mutatták ki, és igazolták, hogy „founder” mutációról van szó. Érdekes módon, a mutációhordozó 30 manifeszt HCM-es beteg közül 23%-ban tapasztaltak végstádiumú, dilatatív formába való átmenetet. Az általunk észlelt p.Ser593ProfsTer11 mutációhordozó betegnél hasonlóképpen dilatatív fázisba való progressziót, pitvarfibrilláció kifejlődését és hirtelen szívhalál bekövetkeztét tapasztaltunk.

Myozinkötő C fehérje génmutációt hordozó hypertrophiás cardiomyopathiás családok vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy összességében a 62 szűrt családtag közül 30 betegben, az esetek 48%-ban sikerült mutációhordozó státuszt kimutatnunk, mely arány összhangban van az öröklődés autoszomális domináns jellegével. A mutációhordozók közül az index betegeket is beleszámítva, összesen 10 betegben, 33%-ban észleltük a HCM kialakulását. Betegcsoportunkban kifejezetten malignus megjelenést észleltünk a 10 klinikailag érintett mutációhordozót illetően, kik között 6 haláleset történt, átlagosan 58 éves korban. A 6 haláleset közül 5 volt HCM-hez köthető, 4 esetben hirtelen szívhalál, egy esetben stroke formájában. Két további betegben súlyos, HCM-hez köthető progresszív kórképet észleltünk dilatatív fázisba való átmenettel ill. endocarditis kifejlődésével. A 20 klinikailag nem manifeszt mutációhordozó panasz és tünetmentesnek mutatkozott, közöttük haláleset nem fordult elő. Utóbbi azt is jelzi, hogy nem maga a mutációhordozó státusz ténye, hanem a HCM klinikai megjelenése és jellemzői a meghatározóak a prognózis szempontjából.

Érdekes módon, a *MYBPC3* génmutációt hordozó betegekben viszonylag későn, 50 éves kor felett lehetett csak diagnosztizálni a HCM-et, mely elhúzódó klinikai manifesztációra vagy hosszú tünetmentes stádiumra utal. A *MYBPC3* génmutációk ezen késői manifesztációja jól dokumentált a szakirodalomban. Niimura és mtsai 16 család 212 mutációhordozó tagját vizsgálva azt találták, hogy 50 éves kor alatt a mutációhordozók 58%-ában lehetett csak HCM-et igazolni, és a mutáció penetranciája 60 év felett sem érte el a 100%-ot. Mindez éles kontrasztban volt a béta myozin nehéz lánc gén vagy troponin T génmutációk által okozott HCM-mel, ahol 30 éves korra már csaknem teljesen penetráns volt a betegség. Betegcsoportunkban mi is észleltünk 5 ötven év feletti és 2 hatvan év feletti mutációhordozó családtagot, kiknél a HCM még nem alakult ki; a legkésőbbi életkor, mikor is HCM-et diagnosztizáltunk, 76 év volt. Mindezek klinikai relevanciája az, hogy még fiatal felnőttkorban sem lehet kijelenteni azt, hogy egy családtag nem örökölte a betegséget, hiszen, ha *MYBPC3* génmutációt hordoz, lehet, hogy még később, esetlegesen idős korban manifesztálódik csak a

betegség. Utóbbi családtagokban 3-5 évente, ill. panaszok esetén javasolt a kardiológiai szűrővizsgálat megismétlése.

The *MYBPC3* p.Gln1233Ter mutáció kórokisága vitatott volt a szakirodalomban. A mutáció jelentőségét azon alapon kérdőjelezték meg, hogy érintettről-érintettre való átörökítést nem észleltek az eddig leközölt esetekben és bizonyos kontroll populációkban is észlelték előfordulását. Vizsgálatunkban a p.Gln1233Ter *MYBPC3* mutációt három általunk észlelt családban is azonosítottuk, és érintettről-érintettre való transzmisszió a három család közül kettőben volt igazolható. A mutáció nem volt kimutatható nagyszámú kontroll mintában, összesen 928 kromoszómán. Fentiek alapján valószínűsítettük, hogy a *MYBPC3* p.Gln1233Ter mutáció egy valódi kóroki mutáció HCM-ben, mert érintettről-érintettre való transzmisszió volt igazolható két családban is és a mutáció nem volt kimutatható nagyszámú kontroll mintában. Továbbá, a mutáció stop kodon jellege is kórokiságot valószínűsített. A korábbi vizsgálatok kontroll populációiban azonosított mutációhordozók valószínűsíthetően tünetmentes génhordozók lehettek, kikben még nem fejlődött ki a betegség. Utóbbi jelenséget mi is észleltük, hiszen a 8 mutációhordozó családtag közül háromban, 18–37 éves kor között még nem jelent meg a betegség.

5.2.2 KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIA FENOKÓPIÁIBAN

5.2.2.1 *LAMP2* génmutációk azonosítása Danon betegekben

HCM fenokópiákat vizsgálva munkánkban két novel, korábban nem közölt *LAMP2* génmutációt azonosítottunk, kifejezett koncentrikus hypertrophia és pre-excitáció jeleivel jellemzett Danon betegség esetében. Mindkét mutáció következtében csökkent LAMP-2 fehérje jön létre, mely a transzmembrán domén teljes elvesztését, illetve a citoplazmikus farok rövidülését eredményezi. Megfigyeltük, hogy a mutációk kifejezetten malignus hatásúak mindkét család esetében. A legjobb tudomásunk szerint az általunk vizsgált 'A' család az egyik legnagyobb az eddig közölt esetek közül, kiknél egyértelmű DNS diagnózis is rendelkezésre áll. Az általunk vizsgált két családban összesen 8 mutáció hordozót azonosítottunk, mely alapján egyértelmű következtetéseket lehetett levonni a betegség klinikai megnyilvánulását illetően. Mindkét esetben az index betegeknél a Danon betegség tipikus klinikai manifesztációi voltak megfigyelhetőek, úgy mint extrém koncentrikus balkamra hypertrophia, pre-excitáció jelei az EKG-n, vázizom sorvadás vagy CK emelkedés és változatos mentális retardáció. A kardiális fenotípus az érintett családtagokban, beleértve a nőket is, hypertrophiás cardiomyopathia volt, az arrhythmia és bradyarrhythmia magas prevalenciája mellett. Négy, a betegséggel összefüggő haláleset történt a két családban, ahol az átlag életkor 35 ± 18 év volt, mely egyértelműen alacsonyabb volt a férfiaknál, mint a nőknél (27 ± 10 vs. 42 ± 25 év).

Az egyik azonosított mutáció, p.Trp321Stop, egy nonszensz mutáció, mely feltehetően egy korai Stop kodon kialakulásához vezet a 321. pozícióban. A másik észlelt mutáció, p.Pro324fs+24X, egy egy bázispáros mikorinszerció, mely a leolvasási keret eltolódásához vezet és 24 extra aminosav beépülését eredményezi, mielőtt egy rejtett Stop kodon megállítaná az átíródást. Egyik mutáció sem volt korábban közölve.

5.2.2.2. A *GLA* génmutációk azonosítása Fabry betegekben

Munkánk ezen részében szív-, de egyidejűleg feltételezett egyéb szervi manifesztációval járó Fabry betegség gyanúja esetén végeztünk szűrővizsgálatot Fabry betegség irányában. A 21 vizsgált beteg közül 4 esetben detektáltunk *GLA* gén mutációt, mely alapján a Fabry betegség előfordulási aránya vizsgálat betegcsoportunkban 19%-nak adódott (4 nő, átlag életkor 49 ± 15 év). Amennyiben csak a bal kamra hypertrophiával/hypertrophiás cardiomyopathiával járó alcsoportot vesszük figyelembe, a *GLA* mutációk 17%-ban fordultak elő. Utóbbi, korábbi vizsgálatoknál magasabb előfordulási arányt az magyarázza, hogy jelen vizsgálatba olyan módon választottuk be a betegeket, hogy ne csak izolált szív, hanem utóbbi mellett egyéb feltételezett szervi manifesztációra (neurológiai, nephrológiai, bőr, stb.) utaló jelek is jelen legyenek. Korábbi vizsgálatok „típusos” HCM esetén a Fabry betegség előfordulási arányát alacsonynak, kb. 0.5-1%-nak találták. Fenti adatok összességében jól jelzik, hogy ha a HCM mellett egyéb lehetséges szervi manifesztáció is jelen van, a Fabry betegség fennállásának esélye jelentősen megnő.

A négy általunk észlelt *GLA* mutáció közül egy már ismert, míg három korábban nem közölt, novel génmutáció. Külön kiemelendő a p.Ile239Met mutáció, ahol az elérhető családtagok nagy száma miatt lehetőségünk volt részletes fenotípus-genotípus analízisre és linkage analízisre. A mutáció által kialakított betegség elsősorban hypertrophiás cardiomyopathia, bal kamra hypertrophia és EKG eltérések formájában megnyilvánuló kardiális manifesztációt mutatott az összes felnőtt mutáció hordozó családtag esetében, míg vesetranszplantációt igénylő progresszív veseelégtelenség egy érintett családtagban alakult ki. A betegség biomarkere, a lyso-Gb3 szint minden érintett családtag esetében emelkedett volt és a *GLA* enzim szintje kifejezetten csökkent volt a mutáció hordozó férfi családtag esetében. A jelenlegi ajánlásokat alapul véve az általunk detektált p.Ile239Met *GLA* variáns teljes mértékben megfelel a 'patogén' kritériumoknak.

5.2.2.3. A *TTR* génmutációk azonosítása transthyretin amyloidosisos betegekben

Az általunk az 'A' betegben észlelt p.His108Arg *TTR* génmutációt korábban egy svéd családban is leírták már. A 65 éves index betegben bi-ventrikuláris szívelégtelenséget észleltek, globálisan megvastagodott kamra falakkal (IVS: 21 mm), bal kamrai hypokinezissel, emelkedett NT-pro-BNP értékekkel. A kardiális érintettség mellett gasztrointesztinális és polyneuropathiás tünetek álltak fenn. A beteg 5 éves után követés után 70 éves korában halt

meg. A család szűrővizsgálata további hat érintett családtagot igazolt, kik közül öt családtagban manifesztálódott a betegség, dominálónan késői életkorban (>50 év) jelentkező cardiomyopathia formájában. Genealógiai vizsgálatokkal egy 9-10 generációval korábban, a XVII. században élt közös őstre tudták visszavezetni az 'alapító' mutáció kialakulását.

A transthyretin fehérje 108-as pozíciójában található hisztidin (His108) fontos feladatot tölt be a fehérje tetramer szerkezetének stabilizálásában. A Thr95, Trp99, His108, Ser132, Pro133 aminosav és három vízmolekula egy számos hidrogénkötésekkel jellemzett hálózatot alkot egy TTR fehérje monomeren belül. A His108 aminosav egy másik TTR alegység Thr138 aminosavjával együtt egy másik alegységet is érintő hidrogénkötésekből álló hálózatot is kialakít. A két hálózaton keresztül a His108 mind a dimer-dimer határfelülethez, mind a monomer-monomer felülethez kapcsolódik a TTR tetramerben. A TTR fehérje EF-helix-ét (95-101 aminosav) és az EF-hurkot (102-110 aminosav, ahol a 108His is található) érintő mutációk a TTR monomerek fibrillumá történő aggregációját eredményezik. Fentieken túl a hisztidin imidazol oldallánca egy egységes koordináló ligandként szerepel a metalloproteinekben, és a His108 a His110, Glu112 és egy vízmolekulával egy Zn^{2+} kötőhelyet alakít ki, mely lehetővé teszi, hogy a TTR metallopeptidázként működjön. A mutáció következtében a hisztidin helyére arginin kerül, mely jelentősen befolyásolja mind a TTR Zn^{2+} kötő tulajdonságát, mind a monomer-monomer kötő tulajdonságát, mely elméletileg kifejezett amyloidogén hatást vált ki.

A 'B' betegben azonosított variáns, Gly26Ser variáns irodalmi adatok szerint egy nem ritka variánsnak számít világszerte. Tekintettel a betegben immunhisztokémia vizsgálattal igazolt TTR lerakódásra, és a *TTR* génmutáció hiányára, a TTR infiltráció vad-típusú transthyretinnnek, és az eset szenilis amyloidózisnak felel meg.

5.2.3. KÓROKI MUTÁCIÓK AZONOSÍTÁSA ÉS FENOTÍPUS-GENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEK VIZSGÁLATA ÖRÖKLETES IONCSATORNA BETEGSÉGEKBE

5.2.3.1 Egy új *KCNJ2* génmutáció, Val302del, azonosítása és funkcionális jellemzése Andersen-Tawil szindrómában

Munkánkban egy új, Andersen-Tawil szindrómát okozó Val302del *KCNJ2* mutáció azonosítását és funkcionális karakterizálását végeztük el. A Val302del mutációt hordozó betegünknel az ATS teljes klinikai spektruma megfigyelhető volt, periódikus paralízissel, kamrai ritmuszavarokkal és fejlődési rendellenességekkel. Kardiológiai tünetei között enyhe QTc megnyúlás, prominens U hullámok, frekvens kamrai extrasystolék és bidirekcionális kamrai tachycardia volt jelen.

Legjobb tudomásunk szerint ez az első, a Val302del mutáció kóroki szerepét vizsgáló tanulmány. A Val302del mutáns Kir2.1 fehérje a 302-es pozíciójában hiányzik a valin aminosav, a *KCNJ2* gén fehérje kódoló régiójának 905 és 907-es pozícióban lévő három bázispár deléciójának következtében. A Val302del az első olyan ATS-asszociált micro-deléció,

mely a Kir2.1 csatorna komplex cytoplazmatikus G-loop régiójához közel helyezkedik el és tudomásunk szerint ez az egyetlen olyan, ami csupán egy aminosavat érint. Heterológ módon expresszált Val302del mutáns Kir2.1 fehérje szubcelluláris eloszlását vizsgálva azt találtuk, hogy a Kir2.1 fehérje membrán transzportját a Val302del mutáció nem érinti. Bár a Val302del Kir2.1 transzlációja és sejtmembránba transzportálása zavartalan volt, nem sikerült a háttérzajon kívül ionáramot detektálni a Val302del mutáns csatornával overexpresszált sejtekben. Továbbá, a WT és Val302del plazmida 1:1 moláris arányban co-transzfektált sejtek is markánsan csökkent áramsűrűséget mutattak a WT allélel transzfektált sejtekhez képest, mely egyértelműen igazolja a Val302del mutáns alegység erős, negatív domináns hatását a WT csatorna által vezetett áramra.

5.2.3.2 Timothy szindróma 1 genotípusának azonosítása syndactylia és lényegi extrakardiális manifesztációk nélkül

Munkánkban a Timothy szindróma egy variánsát írtuk le, melyet a TS1 specifikus *CACNA1C* gén 8A exonját érintő p.Gly406Arg mutáció okozott. A klinikai fenotípust a neonatális korban jelentkező 2:1 AV blokk és jelzett QT megnyúlás jellemezte. A páciensnél azonban nem alakultak ki a TS1-re jellemző elváltozások, elsősorban a syndactylia és a major extrakardiális jellegzetességek hiánya emelendő ki.

Syndactyliát a *CACNA1C* gén 8A exonának p.Gly406Arg mutációval rendelkező esetek mindegyikében közöltek. Syndactylia még azon betegek esetében is kialakult, akik a mutációt csupán szomatikus vagy csírvonalis mozaicizmus formájában hordozták. Számos magyarázat létezik az esetünkben megfigyelt syndactylia és az extrakardiális manifesztációk hiányára. Az egyik lehetőség, hogy a variáns fenotípus a *CACNA1C* gén 8A és 8-as exon expressziójának variabilitása miatt alakul ki a különböző szövetekben. A 8-as és 8A exonok egymást kölcsönösen kizáró exonok, melyek 6-os transzmembrán szegmentumot kódolják a I-es domain-ben (DI/S6). A 8A exon többféle felnőtt és magzati szövetben fejeződik ki, mint pl. a szív, agy, emésztőrendszer, tüdők, immunrendszer, simaizmok és a herék, mely arra utal, hogy a kardiális és neurális izoforma nem kizárólagos a *CACNA1C* esetében. Kimutatták továbbá, hogy a 8A exonnak a 8-as exonhoz képest szignifikánsan alacsonyabb a relatív expressziója a szívben és a központi idegrendszerben (23 vs 77%). A mutáns 8A exon izoforma kisebb mértékben van jelen a nem érintett szövetben, így a kisebb mértékű diszfunkció a $Ca_v1.2$ ioncsatornában kompenzálható a nem mutáns 8-as exon izoformával vagy egyéb mechanizmusok révén. Ezen felül nem zárható még ki a modifikáló gének szerepe sem, melyek sok betegség esetén megváltoztathatják a betegség fenotípusát.

Egy másik magyarázat lehet a variáns fenotípusra, hogy betegünknel szomatikus mozaicizmus áll fenn, mint az egy korábbi esetismertetésben is leírásra került, ahol egy TS1-es diagnózisú mozaik betegben egy, a miénkhez nagyon hasonló részleges fenotípust írtak le. A szomatikus mozaicizmus jelenlétének lehetőségét már TS2 esetében is leírták. Ezek alapján a mutáns $Ca_v1.2$ ioncsatornának hiányozni kellene a nem érintett szervekből (végtagok, agy) és alacsony szinten kellene lennie a betegünk érintett szerveiben (szív, hasnyálmirigy). Mindazonáltal négy

különböző szövetből (fehérvérsejtek, szájnyálkahártya sejtek, uroepitheliális sejtek, hajhagymák) is kimutatható volt a mutáció, mely alapján direkt bizonyíték a fenti magyarázatra nem áll fenn. Ennek ellenére a szomatikus mozaicizmust teljesen kizárni nem lehet, minthogy minták nem álltak rendelkezésre a TS-ben karakterisztikusan érintett szövetekből (pl.: agy és ujjak).

5.2.3.3 Egy új 'splice site' *HCN4* génmutáció, c.1737+1 G>T, azonosítása csökkent szívfrekvencia-válással, alacsonyabb chronotrop kompetenciával és megnövekedett rövid távú szívfrekvencia variabilitással jellemzett familiáris bradycardia esetében

Munkánkban a *HCN4* gén egy új, 'splice site', c.1737+1 G>T mutációját azonosítottunk egy nagy, familiáris bradycardiában szenvedő családban, amely a legjobb tudásunk szerint, az irodalomban eddig közölt második legnagyobb ilyen család. A számos érintett és nem érintett családtag jelenléte lehetővé tette, hogy a mutáció és a betegség fenotípusa közötti szoros kapcsolatot kapcsoltsági analízissel is igazoljuk, melyet a 4,87-es kétpontos LOD score érték támasztott alá. Tekintettel arra, hogy a szignifikáns kapcsoltság általánosan elfogadott kritériuma a >3,0-as LOD score érték, az esetünkben észlelt magas LOD score a mutáció patogenitásának független bizonyítékának tartható. Igazoltuk, hogy a mutáció csökkent szívfrekvencia válaszhoz, károsodott chronotrop kompetenciához és megnövekedett, rövid idejű szívfrekvencia variabilitáshoz vezet a mutáció hordozókban.

Habár a 'splice site' mutációk következményeit nem lehet nagy biztonsággal megjósolni, a *HCN4* c.1737+1 G>T mutáció valószínűleg egy in-frame inzercióhoz vagy deléciohoz vezet, 'exon-skipping'-en vagy 'intron-retaining'-en keresztül, amely a fehérje C-linker részét érinti, közvetlenül a CNBD mellett. Ennek megfelelően, a c.1737+1 G>T mutáció legnagyobb valószínűség szerint konformációbeli változásokhoz vezet a CNBD régió közelében, amely által a cAMP CNBD-hez való kötődését befolyásolhatja. Legalább két *HCN4* pont- (K530N, D553N) és egy csonkoló hatású mutáció (573X) ismert, melyek a *HCN4* fehérje C-linker részét érintik, és amelyek jól illusztrálják, hogy ennek a régiónak még egy pontmutációja is sinus csomó diszfunkcióhoz vezethet.

A szívfrekvencia választ és a chronotrop kompetenciát nem vizsgálták szisztematikusan korábbi, familiáris bradycardiában szenvedő betegek esetében. Eddigi megfigyelések mind egybehangzóan megtartott chronotrop kompetenciát írtak le ezekben a betegekben és csak egyetlen beteg esetében mutattak chronotrop inkompetenciát, akinek a csonkoló hatású mutációja (573X) a *HCN4* gén CNBD régióját is érintette. A c.1737+1 G>T mutációt hordozó betegekben az átlagos napi tevékenység hatására emelkedni tud a szívfrekvencia, hasonló mértékben, mint a nem mutáció hordozókban, amelyet jól szemléltetett az átlagos és maximális szívfrekvencia a 24-órás Holter monitorizálás során. Azonban a maximális terhelés alatt a hordozók szignifikánsan alacsonyabb HR-t értek el, mint a nem érintett családtagok. Ennek megfelelően, szignifikánsan alacsonyabb HR választ találtunk mind a korrigált és a nem korrigált szívfrekvencia rezerv esetében, és szignifikánsan magasabb számú hordozó családtag

mutatott chronotrop inkompetenciát (<80%-os korrigált szívfrekvencia válasz). Hogy meg tudjuk ítélni, hogy a károsodott chronotrop kompetencia kifejezetten az új c.1737+1 G>T mutáció jellegzetessége-e, a G480R, A485V, 695X, és 573X mutációkat közlő eredeti publikációkból extraháltunk nyers szívfrekvencia adatokat, melyeket összevonva vizsgáltunk. Az adatok elemzése szerint terhelés során a szívfrekvencia válasz mind a négy csoportban található hordozók esetében alacsonyabb volt, átlagban 9%-os (4-21%) relatív, szignifikáns különbséggel a vizsgált csoportban. A korrigált HRR (a Holter felvételek során mért átlag szívfrekvenciára korrigálva) még alacsonyabb volt a hordozókban mind a négy csoportban, egy átlagos relatív 13%-os (3-34%) szignifikáns különbséget mutatva. A chronotrop kompetenciát (<80%-os cHRR) tekintve mind a négy csoportban megtalálhatók voltak inkompetens hordozók (5/6 a G480R csoportban, 2/8 a A485V csoportban, 1/7 a 695X csoportban és 8/9 a c.1737+1 G>T csoportban). Ennek megfelelően a chronotrop inkompetencia ezen betegek esetében nem számít kivételes jelenségnek. Azonban az egyértelmű, hogy a hordozók és a nem hordozók szívfrekvenciái közti relatív különbségek alacsonyabb szívfrekvencia értékek esetén a legkifejezettebbek, (pl. a nyugalmi HR vagy minimális HR a Holter felvételen, és a szívfrekvencia növekedésével együtt csökkennek, tehát a *HCN4* mutációk hatása a magas szívfrekvencia értékekre kisebb mértékű. Emellett nyilvánvaló különbségek vannak az egyéni mutációk között ebben a tekintetben. A korrigált HRR az 573X mutáció esetében volt a legalacsonyabb (49%), ahol a teljes CNBD régió elveszett, míg a c.1737+1 G>T mutáció esetében is jelentős volt a csökkenés ($71\pm 14\%$), ahol a C-linker régió feltehetően erőteljesen károsodott. A pórus formáló G480R mutációt hordozók esetében is kifejezett cHRR csökkenést lehetett észlelni ($75\pm 10\%$), míg az A485V és 695X mutációk esetében enyhébb hatás volt megfigyelhető (habár a cHRR alacsonyabb ezen mutációkat hordozókban is).

Hasonlóan a chronotrop kompetenciához, a szívfrekvencia variabilitást sem vizsgálták szisztematikusan korábban familiáris bradycardiában szenvedő betegekben. Vizsgálatunk adatai arra utalnak, hogy a HRV rövid-távú paraméterei (rMMSD és pNN50%) a mutációhordozókban éppen, hogy megnövekedtek, még következetes, szívfrekvenciára való normalizálás után is, mind az 5-perces, mind a 24-órás EKG regisztrátumokban. Fenti megfigyelést mások is röviden megtették már, akik betegekben a Poincaré' plot kiszélesedett „csóva” alakját írták le, a megnövekedett HRV diszperzió jeleként. Fentiek arra utalhatnak, hogy a sinus csomó magában, bár képes a HR emelésére egy bizonyos határig „érzékenyebb” lehet a HR reguláló faktorok fluktuációjára. Az ütésről-ütésre mért HRV növekedését nem meghatározott okból kialakult sick sinus szindrómában szenvedő betegekben is megfigyelték már egy korábbi közlés szerint. Adataink megerősítik fenti megfigyelést egy homogén, genotipizált betegpopuláción.

5.3. MEGFIGYELÉSEK PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS MYOCARDIUM ABLATIOVAL (PTSMA) KAPCSOLATBAN HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN

5.3.1. ABNORMIS KOLLATERÁLIS ÖSSZEKÖTTETÉSEK SEPTALIS ÁGAK KÖZÖTT HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁBAN PTSMA SORÁN

Az alkoholos septum ablatio célja a bazális septum lokalizált nekrozisa, mely septalis akinezist és a kifolyótraktus gradiens következményes csökkenését okozza. Mindazonáltal, a septalis ágrendszer mérete és lefutása, valamint a bazális septum vérellátása nagy variabilitást mutat. Utóbbit jól mutatja Singh és munkatársai 2001-ben megjelent közleménye, melyben az első septalis ág méretét és eloszlását vizsgálták. A 10 boncolásra került szív közül kettőben fejlett (≥ 1 mm maximális átmérő), kettőben közepes méretű (0,5-0,9 mm), kettőben kis méretű (0,1-0,4 mm), és háromban csökevényes ($< 0,1$ mm) septalis ágat találtak. Egy szívben a septalis ág ostiuma nem volt azonosítható. Két betegben a septalis ág a jobb kamra szabad falához is adott ágakat. Négy betegben a septum bazális része inkomplett módon volt ellátva a septalis ág által. A PTSMA-ra került HCM-es betegek közül két betegben ≥ 2 mm átmérőjű, 4 betegben 1-2 mm átmérőjű, és 2 betegben < 1 mm átmérőjű septalis ágat észleltek. A septalis ágak közötti kollaterális áramlás kialakulása HCM betegekben észlelésünk előtt csak feltételezés volt, vagy távoli területek nem kívánt infarktusa után kialakulóan írták le. Az első ilyen közleményben a bal kamra csúcsához futó kollaterális áramlást dinamikus jelenségnek tartották, mely a septalis ág okklúziója után lépett fel és az alkohol injekció ideje alatt tartott. Egy másik közleményben az alkohol második bólusa, ismételt kontraszt echocardiographia után jutott feltételezett kollaterálisok útján a distalis LAD-ba. Betegünkben az alkohol beadása előtt észleltük a két septalis ágat összekötő kollaterálisat. Mindenféleképpen megjegyzendő, hogy a II. septalis ágon keresztül elvégzett kontraszt echocardiographia nem mutatott opacifikációt a bazális septum területét kivéve. Lehetséges, hogy a kollaterális keringés csak egy kis idővel az ischaemia indukálása után jelenik meg, de egy erős szubszelektív septalis angiographiával láthatóvá tehető. Hangsúlyozni kell, hogy a kollaterális keringés potenciális kimutatása és annak észlelése az operátor részéről nagyfokú figyelmet és a standard metodika esetleges 'ad hoc' modifikációját teheti szükségessé.

5.3.2. PERKUTÁN TRANSZLUMINÁLIS SEPTALIS ABLATIO EREDMÉNYÉNEK MEGÍTÉLÉSE ÚJ METODIKÁKKAL

A PTSMA korai és késői klinikai sikerességének prediktoraival több vizsgálat foglalkozott. Chang és mtsai. közlése szerint 173 PTSMA-n átesett beteg közül 39 betegnek nem volt kielégítő az eredménye az első beavatkozás után. A nem kielégítő eredmény prediktorai a magasabb kiinduló LVOT gradiens, kevesebb ablált septalis ág, alacsonyabb csúcs CK érték, a kontraszt echokardiografián látott opacifikált kisebb septalis terület és magasabb reziduális gradiens voltak. A tünetek, septalis falvastagság, a mitrális regurgitáció súlyossága, és a BK funkció nem voltak összefüggésben a kimenetellel. Multivariáns analízissel a 25 Hgmm-nél

kisebbségi gradiens csökkentés és a 1300 U/L-nél kisebb CK érték voltak a nem kielégítő procedurális kimenetel független prediktorai. Keren és mtsai. vizsgálatai szerint a nem megfelelő klinikai eredményű betegekben a csúcs CK 500 U/L-nél kisebb volt, és 850 U/L-nél magasabb a sikeres esetekben. Az LVOT gradiens ismételt mérésével igazolták, hogy az LVOT gradiens csökkenése a 3. napon 27%-ban, a 7. napon 73%-ban jósolta meg a kedvező klinikai kimenetelt. Sorajja és mtsai publikációja szerint a PTSMA utáni klinikai siker legerősebb prediktorai az idősebb életkor, alacsonyabb LVOT gradiens, kisebb septum hypertrophia, és kisebb LAD átmérő voltak. A ≥ 3 kedvező prediktorral rendelkező betegek (≥ 65 év életkor, < 100 Hgmm gradiens, ≤ 18 mm septalis átmérő, < 4.0 mm LAD átmérő) 4 évvel a beavatkozás utáni klinikai státusza (halál ill. súlyos tünetektől való mentesség) kedvezőbb volt (90,4%), mint a két ilyen kedvező prediktorral (81,6%) vagy a ≤ 1 prediktorral rendelkezőké (57,5%).

Munkánkban két új módszert, a myocardialis perfúzió csökkenését jelző videodenzitometriát, ill. septalis strain változását kimutató három-dimenziós 'speckle tracking' echocardiographiát használtuk a PTSMA eredményességének kimutatására.

A videodenzitometria a myocardialis perfúzió röntgenteknikával rögzített angiográfias felvételek alapján kvantitatívan jellemzi a myocardialis perfúziót. A módszer legmegbízhatóbb paramétereinek az átlagos tranzit idő, a maximális denzitás eléréséhez szükséges idő, valamint az idő-denzitás görbe emelkedéséhez tartozó idő számítanak. Az AMI során létrejövő reperfúzió vizsgálatára több, videodenzitometrián alapuló vizsgálat történt. Korosoglou és munkatársai 124 konsekutív STEMI-n átesett betegben értékelték a myocardialis blush mértékét (myocardial blush grade, MBG) mind vizuálisan, mind a blush mértékének időbeli változását videodenzitometriával követve, a G_{max}/T_{max} meghatározásával. A sikeres reperfúzió kritériumának a 4-6 hónap után észlelt $> 50\%$ ejekciós frakciót tekintették. Utóbbi végpontot a vizuális MBG közepes szenzitivitással (65%) és specificitással (64%) jelezte előre. Mindazonáltal a G_{max}/T_{max} 3,1/s értéke szignifikánsan magasabb szenzitivitással (91%) és specificitással (96%) volt prediktív az utánkövetés során észlelt $> 50\%$ ejekciós frakcióra. A G_{max}/T_{max} értéke hasonlóképpen utóbbi legerősebb prediktora volt (4,6 relatív rizikó érték szemben a vizuális MBG 3,2 relatív rizikó értékével). Ungi és mtsai. 62, sikeres revaszkularizáción átesett STEMI beteget vizsgáltak. Adataik szerint a G_{max}/T_{max} értéke szignifikáns mértékben korrelált az enzimikus infarktus mérettel, az ST-szegmens rezolúció mértékével, és az ejekciós frakcióval. Egy hasonló alapelven működő, szabadon hozzáférhető szoftver (Quantitative Blush Evaluator, QBE) tesztelésére is sor került 51 sikeres primer PCI-n átesett STEMI betegben, kikben a STEMI után 4-7 napon belül szív MR történt az infarktus méretének és a myocardialis mentési indexnek meghatározására. A QBE értéke inverz módon korrelált az infarktus méretével és pozitívan korrelált a myocardialis mentési index-szel.

Fentiek alapján a myocardialis perfúziót a myocardialis blush videodenzitometrián alapuló mérése jól jellemzi. Azt a limitált esetszámon tett megfigyelésünket, hogy a PTSMA során a G_{max}/T_{max} értéke szisztematikusan csökken és ez összefüggésben áll a létrehozott nekrozis mértékével, az LVOT gradiens csökkenésével és a PTSMA hosszútávú kimenetelével, további

vizsgálatok tisztázhatják. Fenti azért is nagy jelentőségű lenne, mert ismert, hogy az interventrikuláris septum érellátottsága rendkívül komplex.

A globális és regionális bal kamra funkció parametrizált és reprodukálható vizsgálatát nagyban nehezíti a klinikai gyakorlatban használt 2D echokardiográfián alapuló módszerek számos limitáló tényezője (pl. TDI esetén a szögfüggés, ill. 2DSTE esetén csak a kép síkjába eső mozgás követhetősége). Mivel a BK egy három-dimenziós (3D) képlet, és az adott falrészletek mozgásai is három dimenziósak, a 3D speckle tracking echocardiographia (3DSTE) utóbbi problematikákat megfelelően tudja kezelni. A 3DSTE során a szív 3D mozgásának megfelelően longitudinális strain (LS), circumferentialis strain (CS), radiális strain (RS) és 3D strain (3DS) értékeket mérhetünk. Lehetőség van area tracking/area strain (AS) mérésére is, ilyenkor egy téglalap alakú area követése történik. Fenti értékek a bal kamra falmozgászavarainak szenzitív és specifikus paramétereinek bizonyultak ischaemiás vagy non-ischaemiás eredetű szívbetegségekben. Akut myocardialis infarktust követően a 3DSTE során kalkulált LS a szegmentális és globális BK-funkció fontos prediktív tényezőjének bizonyult. A myocardialis deformáció LS- és AS-értékei jól korreláltak az infarktus méretével ischaemiás eredetű bal kamra diszfunkció fennállása esetén. Tako tsubo cardiomyopathiában a falmozgászavarok gyors és pontos detektálására és tovább követésére is alkalmasnak bizonyult a módszer. 3DSTE adatok szerint a basoapicalis RS-gradiens ellentétes karakterisztikát mutat kardiális amyloidosisban HCM-mel szemben, míg a 3DSTE során számított RS alkalmasnak tűnt a kardiális sarcoidosis és a DCM elkülönítésére is. Fentiek alapján a 3DSTE ígéretes módszer lehet a PTSMA után létrejött falmozgászavar mértékének kvantifikációjára, melyet nagy esetszámú vizsgálat tisztázhat.

6. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS SAJÁT MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Kimutattuk, hogy mind a szívizomsejtek mechanikus kapcsolódásáért felelős dezmoszómák, mind az elektromos kapcsolódásért felelős gap junction-ök kifejezett morfológiai eltérései figyelhetők meg hypertrophiás cardiomyopathiás szívizomzat 'myofiber disarray' által érintett területein. Fentiek hozzájárulhatnak a HCM egyes patofiziológiai tényezőinek, ú.m. a diasztolés diszfunkció és fokozott arrhythmia hajlam kialakításához, annak súlyosbításához.

2. Igazoltuk, hogy az EKG repolarizációs paraméterei közül az ütésről-ütésre mért rövid-távú QT variabilitás (QT-STV) emelkedettebb a legnagyobb mértékben és mutatta a legjobb korrelációt az emelkedett SCD rizikóval ismerten társult bal kamra hypertrophia indexeivel. Eredményeink szerint a QT-STV egy új non-invazív SCD rizikó marker lehet HCM betegekben, melynek prognosztikus szerepét érdemes lenne tovább vizsgálni.

3. Munkánkban új és ismert myozinkötő C fehérje génmutációkat azonosítottunk magyar HCM-es betegekben. A 45 vizsgált magyar HCM betegben hat kóroki myozinkötő C fehérje génmutációt azonosítottunk. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan a mutációk többsége valószínűsíthetően a normálisnál rövidebb, csonkolt fehérje kialakulásához vezetett. A mutációk klinikai megjelenése heterogén volt, magas mortalitási aránnyal az index betegekben.

4. Megállapítottuk, hogy magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegpopulációban a myozinkötő C fehérje génmutáció 13%-ban, a HCM-et okozó génmutációk közül a leggyakrabban fordul elő. A 45 magyar betegben észlelt 6 kóroki *MYBPC3* mutáció 13%-os előfordulási aránynak felel meg magyar HCM betegpopulációban. Korábbi adatainkat figyelembe véve a magyar HCM-es betegek kóroki géneloszlásáról, a *MYBPC3* gén tűnik a leggyakrabban érintett kóroki gének magyar HCM betegekben.

5. Megfigyeltük, hogy a *MYBPC3* mutációk által okozott hypertrophiás cardiomyopathia idősebb korban manifesztálódhat és fiatalabb korban nem típusos a megjelenése. Amint kialakult a betegség, prognózisa a korábbi közlésekkel szemben nem jóindulatú, magas mortalitással, a hirtelen szívhalál és egyes esetekben a dilatatív formába való progresszió kifejezett rizikójával járhat. Adataink szerint a *MYBPC3* mutációk által okozott hypertrophiás cardiomyopathia főként idősebb korban manifesztálódik és fiatalabb korban nem típusos a megjelenése. Több betegben 40 éves életkor felett, nem egy esetben 50 éves életkor felett tapasztaltuk a betegség kialakulását. A már manifesztálódott HCM egyes esetekben kifejezetten malignus lefolyású lehet. Utóbbi azt is jelzi, hogy nem maga a mutációhordozó státusz ténye, hanem a HCM klinikai megjelenése és jellemzői a meghatározóak a prognózis szempontjából.

6. Valószínűsítettük, hogy a *MYBPC3* gén p.Gln1233Ter mutációja kóroki génmutációnak tartható, mert az általunk vizsgált három családban érintettről-érintettre való öröklődés volt kimutatható; és nagyszámú kontroll egyénben nem fordult elő. Vizsgálatunkban a p.Gln1233Ter *MYBPC3* mutációt három általunk észlelt családban is azonosítottuk, és

érintettről-érintettre való transzmisszió a három család közül kettőben volt igazolható. A mutáció nem volt kimutatható nagyszámú kontroll mintában, összesen 928 kromoszómán. Fentiek alapján valószínűsítettük, hogy a *MYBPC3* p.Gln1233Ter mutáció egy valódi kóroki mutáció HCM-ben.

7. Munkánkban két új, korábban még nem észlelt *LAMP2* génmutációt azonosítottunk Danon betegség esetén. Extrém mértékű koncentrikus balkamra hypertrophia, EKG-n észlelt pre-excitáció, izomsorvadás/CK emelkedés és változatos mértékű mentális retardációval jellemzett két Danon betegben és családtagjaikban a *LAMP2* gén két novel, p.Trp321Stop és p.Pro324fs+24X, mutációját azonosítottuk. Mindkét mutáció hatására feltehetően csonkolt LAMP-2 fehérje jön létre, mely feltételezhetően a transzmembrán és citoplazmikus domének hiányát eredményezi. Markánsan malignus fenotípust találtunk mindkét családban, a betegséghez köthető halálozás kifejezetten magas arányával.

8. Munkánkban új és ismert *GLA* génmutációkat azonosítottunk Fabry kóros betegekben. Kardiális és extrakardiális érintettség alapján felmerülő Fabry betegség gyanúja esetén ismert (p.Glu358Lys) és több novel (p.Ile239Met, p.Tyr397Stop, c.548-57_-56dupTA) *GLA* génmutációt azonosítottunk.

9. Igazoltuk, hogy a *GLA* gén p.Ile239Met mutációja kóroki mutáció Fabry betegségben. Részletesebben leírtunk egy családot, kikben egy novel, korábban nem közölt p.Ile239Met *GLA* génmutációt detektáltuk. A családban a kardiális manifesztáció elsősorban HCM, balkamra hypertrophia és EKG változások képében jelentkezett, illetve egy családagnál súlyos veseelégtelenség is megfigyelhető volt. Bizonyítottuk, hogy a p.Ile239Met *GLA* mutáció egy patogén *GLA* mutáció, mely Fabry betegség kialakulásához vezet és dominálónan késői kialakulású és elsősorban szívspecifikus érintő változatához a betegségnek.

10. A Fabry betegség prevalenciáját 17 %-nak találtuk olyan betegek körében, kiknél többszervi érintettségre utalóan, a hypertrophiás cardiomyopathia és bal kamra hypertrophia mellett más szervi manifesztációk is megfigyelhetők voltak. A *GLA* génmutációk által okozott Fabry betegség prevalenciáját 17%-nak találtuk olyan betegekben, kiknél felmerült a Fabry betegség gyanúja, figyelembe véve a kardiális (főleg hypertrophiás cardiomyopathia vagy balkamra hypertrophia) és extrakardiális (neurológiai, renális, szemészeti és bőrt érintő tünetek) manifesztációkat. Eredményeink arra utalnak, hogy ha ismeretlen eredetű balkamra hypertrophia vagy HCM mellett más szervi érintettség is észlelhető, akkor a Fabry betegség előfordulásának lehetősége magasabb.

11. Munkánkban *TTR* génmutációkat azonosítottunk transthyretin amyloidosisos betegekben. Két, nem-szinoním transthyretin gén variánst azonosítottunk két betegben, kiknél domináló hypertrophiás cardiomyopathia megjelenése volt megfigyelhető. Az első esetben egy korábban már közölt malignus misszensz mutációt (p.His108Arg) azonosítottunk az index betegben és édesanyjában, ezért az eset örökletes transthyretin amyloidosisnak felel meg. A második esetben vad típusú transthyretin lerakódása volt kimutatható, így ennél a betegnél szenilis szisztémás amyloidosis esete állt fenn.

12. Azonosítottuk a *KCNJ2* gén egy új, korábban nem közölt Val302del mutációját, Andersen-Tawil szindróma hátterében. Funkcionális vizsgálattal igazoltuk, hogy a Val302del mutáció a Kir2.1 fehérje membrán transzportját nem érinti, viszont erős, negatív domináns hatása van a csatorna által vezetett áramra.

13. A Timothy szindróma 1-es típusára specifikus *CACNA1C* gén 8A exonját érintő p.Gly406Arg mutációt mutattunk ki syndactylia és lényegi extrakardiális manifesztációk hiányával jellemzett Timothy szindróma variáns esetében. Esetünk a Timothy szindróma további fenotípus variánsaira hívja fel a figyelmet. Kiemelendő, hogy a syndactylia hiánya nem zárja ki az 1-es típusú Timothy szindróma genotípus jelenlétét.

14. A *HCN4* gén egy új, korábban nem közölt ‘splice site’, c.1737+1 G>T mutációját azonosítottunk egy nagy, familiáris bradycardiában szenvedő családban. A mutáció kórokiságát kapcsoltsági analízissel is igazoltuk, melyet a 4,87-es kétpontos LOD score érték támasztott alá. Igazoltuk, hogy a mutáció csökkent szívfrekvencia válaszhoz, károsodott chronotrop kompetenciához és megnövekedett, rövid idejű szívfrekvencia variabilitáshoz vezet a mutáció hordozókban.

15. Perkután transzluminális septalis myocardium abaltio (PTSMA) során abnormis kollaterálisokat figyeltünk meg septalis ágak között. Utóbbiak a beavatkozás során beadott alkohol nem kívánt irányba való terjedésével és távoli struktúrák nekrozisának kifejezett veszélyével járnak. Fenti anatómiai variánst a standard technika ‘ad hoc’ módosításával sikeresen kezeltük.

16. PTSMA után a myocardialis perfúzió csökkenését mutattuk ki videodenzitometrián alapuló idő-denzitás görbe segítségével, valamint septalis strain csökkenését észleltük három-dimenziós ‘speckle tracking’ echocardiographia segítségével. Fenti új metodikák segítséget nyújthatnak a PTSMA korai és késői eredményességének megítélésében.

Köszönetnyilvánítás

„Senki sem különálló sziget...”

Egy MTA Doktori Értekezésben összefoglalt kutatómunka minden esetben számos közreműködő közös eredménye. Jómagam is számtalan embernek tartozom hálával, mind a professzionális, mind a magánélet területén. Nekik köszönhető, hogy ez az értekezés egyáltalán megszülethetett.

A Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézetéből **Prof. Dr. Ormos Jenő** bátorítására kerültem ki Japánba, a Kagawa Medical School 2. sz. Patológiai Intézetébe, ahol **Prof. Hirotsugu Uda** és **Prof. Haruhiko Sakamoto** irányításával kapcsolódhattam be az ott folyó kutatómunkába. A patológia területén későbbiekben **Prof. Dr. Iványi Béla** professzionális segítségére mindig számíthattam. Mindezekért el nem múló hálával tartozom.

Japánból való visszatérésem után kerültem át a **Prof. Dr. Csanády Miklós** által vezetett SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központba. Tőle nem csak a klinikai kardiológia alapjait sajátíthattam el, de bekerülhettem az általa irányított cardiomyopathia kutatás rendkívül izgalmas világába. Ösztönző segítségével alakulhatott meg az a molekuláris genetikai laboratórium, ahol Magyarországon először indulhattak el molekuláris genetikai kutatások a cardiomyopathiák és ioncsatorna betegségek területén. Bölcs tanácsaira, hosszú konzultációinkra és éles meglátásaira mindig emlékezni fogok. A későbbiekben jelenlegi intézetvezetőm, **Prof. Dr. Forster Tamás** hathatós és baráti támogatására mindig támaszkodhattam, az eredményes kutató és klinikai munka minden feltételét biztosította számomra.

A londoni University College London-ban **Robert Gourdie** segítségét köszönöm. A St. Georges Hospital Medical School-ban töltött tanulmányutam alatt a cardiomyopathia kutatás legnagyobb szaktekinétye, **Prof. William McKenna** volt a mesterem. Ő tanított meg arra, hogy a kutatás nem metodika, hanem mindig betegközpontú kell, hogy legyen. Ez a szemlélet örökre beivódott a látásmódomba, melyért hálával tartozom. A padovai éveim alatt kutatómunkámat **Prof. Gian Antonio Danieli** és **Alessandra Rampazzo** irányította, mely meghatározó szakmai élményt adott. Az alkoholos septalis ablatio technikáját **Prof. Hubert Seggewiss**-től és **Dr. Angelos Rigopoulos**-tól sajátítottam el, kikkel nem csak gyümölcsöző tudományos együttműködés, hanem szoros emberi barátság is kialakult.

A szegedi II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központban a kezdetektől számtalan kolléga, asszisztensnő, és ápolónő volt segítségemre abban, hogy kutatómunkámat zavartalanul végezhessem. Külön kiemelem **Prof. Dr. Hőgye Márta**, **Dr. Ungi Imre**, **Dr. Sággy László**, **Dr. Dongó Ágnes**, **Dr. Jebelovszki Éva**, és **Dr. Gavallér Henriette** hathatós támogatását.

A számos együttműködő partner közül **Dr. Szabó Ildikó**, **Prof. Dr. Varró András**, **Dr. Pálincás Attila**, **Hegedűs Zoltán**, **Nagy István**, és **Ördög Balázs** nevét kell feltétlenül kiemelnem.

Végzett és jelenlegi PhD és TDK hallgatóim, **Dr. Blaszó Péter**, **Lidia Hategan**, **Tóth Tímea**, **Csányi Beáta**, **Dr. Borbás János**, **Dr. Tringer Annamária**, **Dr. Kákonyi Kornél** és **Dr. Szabó Lili** állandó inspirációt és motivációt jelentettek a kutatómunka során.

Köszönettel tartozom asszisztensnőimnek, **Varga Péterné Nellynek**, **Szendrényiné Macának** és külön kiemelve **Molnárné Klárinak**, hogy a laboratóriumi munka napi szintű irányításában nélkülözhetetlen segítségemre voltak és akik színvonalas közreműködése nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Végül, és egyáltalán nem utolsósorban, a legnagyobb hálával szeretteimnek tartozom. Nem tudom eléggé megköszönni **szüleimnek**, **testvéreimnek**, **Vikinek** és fiaimnak, **Kristófnak** és **Máténak**, hogy el nem múló szeretettel kísérték az élet folyamán, hogy erőt adtak, és hogy szerető segítségükre minden körülmények között támaszkodhattam.

Publikációs lista

A doktori értekezés alapját képző 'in extenso' saját közlemények

1. **Sepp R**, Severs NJ, Gourdie RG. Altered patterns of cardiac intercellular junction distribution in hypertrophic cardiomyopathy. *HEART* 76:(5) pp. 412-417. (1996)
2. Orosz A, Baczko I, Nagy V, Gavaller H, Csanady M, Forster T, Papp JG, Varro A, Lengyel C, **Sepp R**. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 93:(9) pp. 765-772. (2015)
3. Tóth T, **Sepp R**, Orosz A, Nagy V, Pálincás A, Hőgye M, Csanády M, Forster T. A myozinkötő C-fehérje gén (*MYBPC3*) mutációsűrűsége magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 39: pp. 318-324. (2009)
4. Tóth T, **Sepp R**, Orosz A, Nagy V, Pálincás A, Hőgye M, Csanády M, Forster T. Miozinkötő C fehérje (*MYBPC3*) génmutációt hordozó hypertrophiás cardiomyopathiás családok klinikai és genetikai analízise. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 63:(1) pp. 3540. (2010)
5. Toth T, Nagy V, Faludi R, Csanady M, Nemes A, Simor T, Forster T, **Sepp R**. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 153:(2) pp. 216-219. (2011)
6. Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, Hegedus Z, Nagy V, Racz K, Hogue M, Saghy L, Ivanyi B, Csanady M, Forster T, **Sepp R**. Identification of two novel *LAMP2* gene mutations in Danon disease. *CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* 32:(11) pp. 1355.e23-1355.e30. (2016)
7. Csányi B, Nagy V, Hategan L, Borbás J, Tringer A, Herczeg B, Forster T, **Sepp R**. Fabry-betegség szűrése többszervi érintettséget mutató hipertrófiás cardiomyopathia eseteiben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 46: pp. 158-164. (2016)
8. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, Borbás J, Tringer A, Eichler S, Forster T, Rolfs A, **Sepp R**. Identification of a novel *GLA* gene mutation, p.Ile239Met, in Fabry disease with a predominant cardiac phenotype. *INTERNATIONAL HEART JOURNAL* In press: Paper 10.1536/ihj.16-361. (2017)
9. Hategan L, Csányi B, Nagy V, Kis O, Kohári M, Ágoston G, Sággy L, Varga A, Iványi B, Forster T, **Sepp R**. Transthyretin génmutáció azonosítása hipertrófiás cardiomyopathia képében megjelenő amyloidosisban. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 46:(4) pp. 225-230. (2016)
10. Tringer A, Grosz Z, Nagy V, Gál A, Csányi B, Hategan L, Borbás J, Gavallér H, Pálincás E, Forster T, Molnár MJ, **Sepp R**. Mitochondriális génmutáció igazolása

- dominálóan hypertrophiás cardiomyopathia képében megjelenő szisztémás kórképben [Identification of a mitochondrial gene mutation in a systemic disease manifesting primarily as hypertrophic cardiomyopathy]. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 47: pp. 135-138. (2017)
11. Ordog B, Hategan L, Kovacs M, Seprenyi G, Kohajda Z, Nagy I, Hegedus Z, Kornyei L, Jost N, Katona M, Szekeres M, Forster T, Papp JG, Varro A, **Sepp R**. Identification and functional characterisation of a novel *KCNJ2* mutation, Val302del, causing Andersen-Tawil syndrome. *CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 93:(7) pp. 569-575. (2015)
 12. **Sepp R**, Hategan L, Bácsi A, Cseklye J, Környei L, Borbás J, Széll M, Forster T, Nagy I, Hegedús Z. Timothy syndrome 1 genotype without syndactyly and major extracardiac manifestations. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 173:(3) pp. 784-789. (2017)
 13. Hategan L, Csányi B, Ördög B, Kákonyi K, Tringer A, Kiss O, Orosz A, Sággy L, Nagy I, Hegedús Z, Rudas L, Széll M, Varró A, Forster T, **Sepp R**. A novel 'splice site' *HCN4* gene mutation, c.1737+1 G>T, causes familial bradycardia, reduced heart rate response, impaired chronotropic competence and increased short-term heart rate variability. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 17: Paper 30089-X. (2017)
 14. **Sepp R**, Pálincás A, Rigopoulos A, Ungi I, Nagy V, Ruzsa Z, Horváth T, Seggewiss H, Csanády M, Forster T. Kontraszt echokardiográfia vezérelt perkután transzluminális septalis myocardium ablatio (PTSMA) hipertrófiás cardiomyopathiában: Contrast echocardiography guided percutaneous transluminal septal myocardium ablation (PTSMA) in hypertrophic cardiomyopathy. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 37:(2) pp. 113-119. (2007)
 15. Rigopoulos A, **Sepp R**, Palinkas A, Ungi I, Kremastinos D Th, Seggewiss H. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Collateral vessel communication between septal branches. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 113:(2) pp. E67-E69. (2006)
 16. Nemes A, Kalapos A, Sasi V, Ungi T, Ungi I, Forster T, **Sepp R**. Videodensitometric time-density curve change after alcohol septal ablation of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *NETHERLANDS HEART JOURNAL* 23:(2) pp. 143-144. (2015)
 17. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Gavaller H, Forster T, **Sepp R**. Quantification of changes in septal strain after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy-cases from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path study. *ECHOCARDIOGRAPHY-A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUE* 30:(9) pp. E289-E291. (2013)

A doktori értekezés témakörében megjelent 'in extenso' saját közlemények

1. Blazsó P, Kákonyi K, Forster T, **Sepp R**. Cardiomyopathia és ioncsatorna-betegek regisztere: a szegedi CardioGen regiszter [Cardiomyopathy and ion channel diseases registry: the Szeged CardioGen Registry]. *ORVOSI HETILAP* 158:(3) pp. 101-105. (2017)
2. Domsik P, Kalapos A, Chadaide S, **Sepp R**, Hausinger P, Forster T, Nemes A. Three-dimensional speckle tracking echocardiography allows detailed evaluation of left atrial function in hypertrophic cardiomyopathy-insights from the MAGYAR-Path study. *ECHOCARDIOGRAPHY-A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES* 31:(10) pp. 1245-1252. (2014)
3. Gavaller H, **Sepp R**, Csanady M, Forster T, Nemes A. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with abnormal echocardiographic aortic elastic properties and arteriograph-derived pulse-wave velocity. *ECHOCARDIOGRAPHY-A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES* 28:(8) pp. 848-852.(2011)
4. Gavallér H, **Sepp R**, Csanády M, Forster T, Nemes A. Az aorta tágulékonyságának vizsgálata echokardiográfiával hipertrófiás cardiomyopathiás betegekben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 41:(1) pp. 8-12. (2011)
5. **Sepp R**. Hirtelen szívhalálhoz vezető öröklődő kardiológiai kórképek klinikai és molekuláris genetikája. In: Lengyel Csaba, Márton János , Török László (szerk.) Sportorvosi alapismeretek. Szeged: SZTE Általános Orvostudományi Kar, 2014. pp. 95-118. (ISBN:978-963-306-345-3)
6. **Sepp R**. Hosszú QT szindróma: az ioncsatornák hirtelen szívhalált okozó betegsége. *ORVOSTOVÁBKÉPZŐ SZEMLE* 18:(3) pp. 63-70. (2011)
7. **Sepp R**. Monogénesen öröklődő cardiovascularis betegségek. *ORVOSKÉPZÉS* 86:(2-3) pp. 107-109. (2011)
8. **Sepp R**, Tóth T, Nagy V, Sággy L, Carlo N, Józán-Jilling M, Silvia P, Csanády M, Forster T. Az első *KCNE1*-génmutáció azonosítása magyar hosszú QT-szindrómás betegben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 40:(3) pp. 197-202. (2010)
9. Nemes A, Balazs E, Soliman OI, **Sepp R**, Csanady M, Forster T. Long-term prognostic value of coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy: 9-year follow-up results from SZEGED study. *HEART AND VESSELS* 24:(5) pp. 352-356. (2009)
10. **Sepp R**. A szív ioncsatornáinak molekuláris biológiája. In: Fazekas T, Merkely B, Papp JGy, Tenczer J (szerk.) Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. 1120 p. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2009. pp. 47-75. (ISBN:978-963-05-8671-9)
11. Tóth T, Orosz A, Csanády M, Hőgye M, Forster T, **Sepp R**. Klinikai és genetikai szűrés veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathia által érintett családban. *BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTEŚITŐ* 82: pp. 92-94. (2009)
12. Csanády M, **Sepp R**, Tóth T, Orosz A, Nagy V, Hőgye M, Forster T. A myozin kötő C fehérje gén (*MYBPC3*) mutációjának azonosítása veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathiában. *BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTEŚITŐ* 81:(1) pp. 23-25. (2008)
13. Losonczi L, Kádár K, **Sepp R**, Csanády M, Fekete Gy. Hypertrophiás cardiomyopathia - genetikailag determinált szívbetegség a háziorvosi praxisban. *MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA* 1:(1) pp. 29-32. (2008)

14. Csanady M, Toth F, Höggye M, Vass A, **Sepp R**, Csanady M, Czigner J, Kiss JG, Jori J, Forster T. Hearing disturbances in hypertrophic cardiomyopathy. Is the sensorineural disorder neurogenic or myogenic? *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 116:(1) pp. 53-56. (2007)
15. **Sepp R**, Csanády M, Napolitano C, Pálincás A, Anastasakis A, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T. Az első *KCNQ1*-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 36: pp. 11-16. (2006)
16. Csanády M, **Sepp R**. The long QT syndrome from the bedside to molecular genetic laboratory. The history of the first described Hungarian family: A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analizisének története röviden. *ORVOSI HETILAP* 146:(39) pp. 2011-2016. (2005)
17. Csanády M, Höggye M. **Sepp R**, Forster T. A cardiomyopathiák diagnosztikája és genetikája. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 34: pp. 13-32. (2004)
18. Csanády M, Höggye M, **Sepp R**. Cardiomyopathiák. In: Kardiológiai Szakmai Kollégium (szerk.) Kardiológiai Útmutató 2004: Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Diagnosztikus és terápiás ajánlások kardiológiai kórképekben: a kardiológiai szakmai kollégium irányelvei. Budapest: Medition Kiadó, 2004. pp. 67-85.
19. Csanády M, **Sepp R**. A familiáris dilatatív cardiomyopathia és annak genetikája. *BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ* 77: pp. 137-140. (2004)
20. Höggye M, Mandi Y, Csanady M, **Sepp R**, Buzas K. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* 94:(2) pp. 249-251. (2004)
21. **Sepp R**, Csanády M, Napolitano C, Sággy L, Pap R, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T. Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 34: pp. 184-188. (2004)
22. **Sepp R**. Kóroki mutációk azonosítása örökletes kardiológiai betegségekben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 34: pp. E92-E97. (2004)
23. Anastasakis A, Karandreas N, Stathis P, Rigopoulos A, Theopistou A, **Sepp R**, Elliott PM, Panagiotakos DB, Stefanadis C, Toutouzas P. Subclinical skeletal muscle abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and their relation to clinical characteristics. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 89:(2-3) pp. 249-256. (2003)
24. Csanády M, **Sepp R**. Genetikai tényezők szerepe a hypertrophiás cardiomyopathia prognózisában és kezelésében. *BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ* 76: pp. 8-9. (2003)
25. Höggye M, Mándi Y, **Sepp R**, Borthaiser A, Csanády M. Jelentősen emelkedett interleukin-6 szint hipertrofiás cardiomyopathiában. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 33:(4) pp. 227-231. (2003)
26. Simor T, Tóth L, **Sepp R**, Csanádi M, Papp L, Repa I. Hipertrofiás kardiomiopátia, -MRI diagnosztika, esetismertetés. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 33:(2) pp. 117-118. (2003)
27. Nemes A, Forster T, **Sepp R**, Pálincás A, Thury A, Ungi I, Höggye M, Csanády M. A transoesophagealis echocardiographiával vizsgált coronaria áramlás jellegzetességei hypertrophiás cardiomyopathia eseteiben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 32:(4) pp. 203-209. (2002)
28. **Sepp R**, Pálincás A, Kertész E, Rampazzo A, Dongó Á, Jebelovszki É, Anastasakis A, Forster T, Danieli GA, Csanády M. Hypertrophiás cardiomyopathiát okozó génmutáció

- azonosítása a béta myozin nehéz lánc génben. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 30:(1) pp. 65-70. (2001)
29. **Sepp R**, Jebelovszki É, Borthaiser A, Dongó Á, Rampazzo A, Pálinkás A, Forster T, Anastasakis A, Danieli GA, Csanády M. A miozinkötő C fehérje gén új mutációjának azonosítása magyar hypertrophiás cardiomyopathiás családban. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 54: pp. 170-176. (2001)
 30. **Sepp R**, Csanády M. Molecular genetics of the long QT syndrome: clinical aspects: A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások. *ORVOSI HETILAP* 140:(47) pp. 2633-2638. (1999)
 31. **Sepp R**, Csanády M. Clinical and molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A hypertrophiás cardiomyopathia klinikai és molekuláris genetikája. *ORVOSI HETILAP* 139:(33) pp. 1965-1971. (1998)
 32. **Sepp R**. Mutációanalízis hypertrophiás cardiomyopathiában. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 26:(5. suppl.) pp. 15-18. (1997)
 33. Csanády M, **Sepp R**. Molekuláris kardiológia. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 49: pp. 239-240. (1996)

További, a doktori értekezés témaköréhez nem kapcsolódó 'in extenso' saját közlemények

1. Nyolczas N, Heltai K, Borbely A, Habon T, Jarai Z, Sziliczei E, Stadler P, Faludi R, Herczeg B, Papp E, Lakatos F, Nagy K, Katona A, Kovacs I, Tomcsanyi J, Nagy A, **Sepp R**. Magyar Szívelégtelenség Regiszter 2015–2016: Kezdeti eredmények [Hungarian Heart Failure Registry 2015–2016: Preliminary results]. *ORVOSI HETILAP* 158:(3) pp. 94-100. (2017)
2. **Sepp R**. A dilatatív cardiomyopathia és a hypokinetikus nem-dilatatív cardiomyopathia új definíciója - az ESC Szívizom- és Pericardium Betegségek Munkacsoportja állásfoglalása [Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practise: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Disease]. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 47: pp. 82-85. (2017)
3. Hógye M, Csanády M, Deák J, Terhes G, Kelle B, **Sepp R**, Iványi B, Forster T. Vírusgenomok kimutatása dilatatív cardiomyopathiában endomiokardiális biopsziás mintákból. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 45:(1) pp. 12-17. (2015)
4. Kovacs LG, Nyolczas N, Habon T, **Sepp R**, Piroth Z, Hajas A, Boncz I, Tomcsanyi J, Kappelmayer J, Merkely B. Natriureticus peptidek mérése szívelégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat [Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice]. *ORVOSI HETILAP* 156:(31) pp. 1235-1245. (2015)
5. Pap R, **Sepp R**, Sággy L. Termination of persistent perimitral atrial flutter by selective contrast injection into the vein of Marshall. *JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY* 1:(6) pp. 596-597. (2015)
6. Ruzsa Z, Ungi I, Horvath T, **Sepp R**, Zimmermann Z, Thury A, Jambrik Z, Sasi V, Toth G, Forster T, Nemes A. Five-year experience with transradial coronary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction. *CARDIOVASCULAR REVASCULARIZATION MEDICINE* 10:(2) pp. 73-79. (2009)

7. **Sepp R**, Forster T. Genetikai vizsgálat orális antikoaguláns- és clopidogrel-kezelés esetén. *KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓN ÉS REHABILITÁCIÓN* 2:(1) pp. 11-17. (2009)
8. Tarr A, Csanády M, Hőgye M, Sári Gy, **Sepp R**, Forster T. Korszerű kezeléssel elért eredményeink összehasonlítása a familiáris dilatatív és sporadikus dilatatív cardiomyopathiás betegeinkben. *BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ* 82: pp. 95-98. (2009)
9. Halmai L, **Sepp R**, Thury A, Gavallér H, Ungi I, Rudas L. Postpartum coronaria dissectio esete. *ORVOSI HETILAP* 149:(10) pp. 457-463. (2008)
10. Ungi I, Palinkas A, Nemes A, Ungi T, Thury A, **Sepp R**, Horvath T, Forster T, Vegh A. Myocardial protection with enalaprilat in patients unresponsive to ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 86:(12) pp. 827-834. (2008)
11. Ruzsa Z, Ungi I, Pálincás A, Thury A, **Sepp R**, Forster T. Successful closure of a coronary artery fistula with a stent graft. *EUROINTERVENTION* 2:(2) Paper case7. (2006)
12. Pálincás A, Nagy E, Varga A, Farkas A, Nemes A, **Sepp R**, Forster T. „In situ” thrombusképződés a fossa ovalisban nyitott foramen ovale nélkül: transoesophagealis echocardiographiás bizonyíték. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 35: pp. 227-229. (2005)
13. Ruzsa Z, Ungi I, **Sepp R**, Horváth T, Tóth K, Forster T, Pálincás A. Koronária fistula sikeres zárása stent graft alkalmazásával. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 35:(3) pp. 157-160. (2005)
14. Pálincás A, Varga A, Nyúzó B, Gruber N, Forster T, Nemes A, Horváth T, Fogas J, Boda K, **Sepp R**, Hőgye M, Vass A, Csanády M. A bal pitvari fülcsé áramlás szerepe a cardioversio rövid és hosszú távú sikerességének előrejelzésében nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció fennállásakor. *ORVOSI HETILAP* 143:(35) pp. 2035-2041. (2002)
15. Pálincás A, Varga A, Forster T, **Sepp R**, Ruzsa Z, Ungi I, Csanády M. Koszorúér szűkület diagnózisa transthoracalis echocardiographiával. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 32:(2) pp. 95-96. (2002)
16. **Sepp R**, Szabo I, Uda H, Sakamoto H. Rapid techniques for DNA extraction from routinely processed archival tissue for use in PCR. *JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY* 47:(4) pp. 318-323. (1994)
17. Szabo I, **Sepp R**, Nakamoto K, Maeda M, Sakamoto H, Uda H. Human papillomavirus not found in squamous and large-cell lung carcinomas by polymerase chain-reaction. *CANCER* 73:(11) pp. 2740-2744. (1994)
18. Kuwabara H, Miyaguchi M, Uda H, Krenacs T, **Sepp R**, Sakai S. Nucleolar organizer regions in human maxillary sinus squamous-cell carcinoma. *ACTA PATHOLOGICA JAPONICA (APJ)* 43:(1-2) pp. 18-21. (1993)
19. Kuwabara H, Katanaka J, Nagai M, Uda H, Hojo W, Yamada A, Miki H, Takeuchi H, Teranishi K, Matsuda K, Uchida Y, Nakashima K, Sasaki M, **Sepp R**. Human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy with pulmonary and cutaneous lesions. *JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY* 46:(3) pp. 273-275. (1993)