

# Hungarian Medical Journal

## CONGENITALIS VITIUMOK GENETIKAI HETEROGENITÁSA ÉS KOMPLEXITÁSA

### --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	HMJ-D-18-00020R2
Full Title:	CONGENITALIS VITIUMOK GENETIKAI HETEROGENITÁSA ÉS KOMPLEXITÁSA
Secondary Full Title:	GENETIC HETEROGENEITY AND COMPLEXITY OF CONGENITAL HEART DEFECTS
Article Type:	Összefoglaló közlemény
Keywords:	congenitalis vitiumok; kromoszóma aneuploidia; kópiaszám-változás; monogénes öröklődés; poligénes öröklődés
Secondary Keywords:	congenital heart defects; chromosomal aneuploidy; copy number variation; monogenic inheritance; polygenic inheritance
Corresponding Author:	<b>Dóra Nagy, MD, PhD</b> Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szeged, Csongrád HUNGARY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	<b>Dóra Nagy, MD, PhD</b>
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	<b>Dóra Nagy, MD, PhD</b> <b>Márta Széll, Prof. PhD, habil, DSc</b>
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<b>A congenitalis vitiumok a leggyakoribb veleszületett rendellenességek, az összes fejlődési rendellenesség kb. egyharmadát alkotják. Klinikailag nagyon heterogén betegségcsoport, súlyosságuk, kezelhetőségük, prognózisuk széles skálán mozog, az egészen enyhétől, a fatális kimenetelig. A congenitalis vitiumok előfordulhatnak multiplex fejlődési rendellenességek részeként, pl. kromoszóma aberrációkban, microdeletios szindrómákban, monogénes betegségekben, vagy izoláltan, szindrómához nem társultan. A szindrómás vitiumok az összes veleszületett szívfejlődési rendellenesség 25-40%-át, míg az izoláltak a 60-75%-át alkotják. Hagyományos és újgenerációs molekuláris genetikai módszerek segítségével számos genetikai eltérést sikerült már azonosítani, döntően a szindrómához társult veleszületett szívhibák hátterében, a cardiogenesis szempontjából kritikus fontosságú, evolúciósan erősen konzervált transzkripció regulátorokat, signaling molekulákat és strukturális fehérjéket kódoló génekben. A genetikai okot azonban az izolált formák csak kb. 11%-ában sikerül kimutatni. A cardiovascularis betegségek prenatális, postnatalis diagnosztikájának, a mellkasi és szívsebészeti műtéteknél a jelentős fejlődésével a congenitalis vitiummal született betegek túlélési esélyei és életminősége jelentősen javult az elmúlt évtizedek során. Egyre több beteg éri el a felnőtt és reprodukív életkort. Éppen ezért a veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikájának pontosabb megismerése elengedhetetlenül fontosá válik mind diagnosztikai, prognosztikai, mind pedig a betegek pozitív családtervezésének szempontjából.</b>
Secondary Abstract:	<b>Congenital heart defects are the most common birth defects, they account for approximately one third of all cases. They are clinically heterogeneous, vary widely in severity, treatability and prognosis and may occur as part of multiple developmental disorders, such as chromosome aberrations, microdeletion syndromes and monogenic diseases, or as isolated defects. Syndromic forms account for 25-40%, isolated forms for 60-75% of all cases. With conventional cytogenetic and next generation molecular</b>

**genetic methods numerous genetic alterations have been identified in evolutionary highly conserved genes of transcriptional regulators, signalling molecules and structural proteins, which are critical to normal cardiogenesis, mostly in cases with syndromic congenital heart defects. On the other hand, the genetic cause can be detected only in around 11% of isolated heart defects. Survival rate and life quality of patients with congenital heart defects has improved significantly in the last decades thanks to marked development of prenatal, postnatal diagnostics, heart and thoracic surgery of cardiovascular diseases. Since the number of patients, living into adulthood and reproductive age is constantly increasing, better understanding of the genetics of congenital heart defects may be crucial for the diagnosis, prognosis and positive family planning of patients.**



**RÖVIDÍTÉSEK**

1		
2	AD	autosomalis domináns öröklődés
3		
4	AoS	aorta stenosis
5	AR	autosomalis recesszív öröklődés
6		
7	ASD	atrialis septum defectus
8		
9	AV-blokk	atrioventricularis ingerületvezetés zavara
10		
11	AVSD	atrioventricularis septum defectus, canalis atrioventricularis communis
12	BAV	bicuspidalis aorta billentyű
13		
14	CGH	összehasonlító genom hybridizatio (comparative genome hibridization)
15		
16	CHD	congenitalis vitium (congenital heart disease)
17		
18	CNV	kópiaszám-változás (copy number variation)
19		
20	CoA	coarctatio aortae
21		
22	DILV	kettős beáramlású jobb kamra
23	DORV	kettős kiáramlású jobb kamra
24		
25	EMT	endocardialis-mesenchymalis transformatio
26		
27	FISH	fluoreszcens <i>in situ</i> hybridizatio
28		
29	GUCh	felnőtt CHD-s betegek (grown-up congenital heart disease)
30		
31	hCMP	hypertrophiás cardiomyopathia
32		
33	HLHS	hypoplasiás balszívfél-szindróma
34		
35	iCHD	izolált congenitalis vitium
36	MLPA	multiplex ligatio-dependens próba amplificatio
37		
38	MP	mitralis prolapsus
39		
40	PA	pulmonalis atresia
41		
42	PAPVR	partialis tüdővéna-transpositio
43		
44	PDA	perzisztáló ductus arteriosus
45		
46	PS	pulmonalis stenosis
47		
48	TAC	truncus arteriosus communis
49		
50	TAPVR	teljes tüdővéna-transpositio
51		
52	TGA	teljes nagyér-transpositio
53		
54	TOF	Fallot-tetralogia
55	TPAVR	teljes tüdővéna-transpositio
56		
57	VSD	ventricularis septum defectus
58		
59	XL	X-kromoszómához kapcsolt öröklődés
60		

61  
62  
63  
64  
65

1 A congenitalis vitiumok (congenital heart disease – CHD) a leggyakoribb veleszületett  
2 rendellenességek, az összes fejlődési rendellenesség kb. 28%-át alkotják. Incidenciájuk  
3 átlagosan 8-9/1000 élveszületés. A halvaszületések kb. 10%-ában, a vetélésekben pedig  
4 ennél is nagyobb arányban fordulnak elő. Világszerte kb. 1,35 millió újszülött születik  
5 CHD-val. Van der Linde és munkatársai metaanalízist végeztek, hogy felmérjék a CHD-k  
6 gyakoriságát, megoszlását különböző populációkban, világviszonylatban. A  
7 gyermekvállalásban az anyai életkor növekedésével, illetve a diagnosztikus és  
8 szűrőmódszerek fejlődésének következtében, a CHD-k születéskori prevalenciája az 1930-as  
9 évektől kezdve fokozatosan növekedett (0,6%-ról 9,1%-re). Ez utóbbi érték állandósult  
10 1995 óta. [1,2].

11 A veleszületett szívfejlődési rendellenességek a csecsemőkori és kisgyermekkori  
12 morbiditásban és mortalitásban fontos szerepet töltenek be. Mivel klinikailag nagyon  
13 heterogén betegségecsoportot alkotnak, súlyosságuk, kezelhetőségük, prognózisuk széles  
14 skálán mozog, az egészen enyhe, évtizedekig tünetmentes és a fatális kimenetelű között [3].  
15 A nyolc leggyakoribb CHD közé tartozik a ventricularis septum defectus (VSD), atrialis  
16 septum defectus (ASD), perzisztáló ductus arteriosus (PDA), pulmonalis stenosis (PS),  
17 Fallot-tetralógia (TOF), coarctatio aortae (CoA), teljes nagyér-transpositio (TGA) és az  
18 aorta stenosis (AoS). Ezek prevalenciáját mutatja az 1. ábra [1].

19 A congenitalis vitiumok előfordulhatnak multiplex fejlődési rendellenességek részeként, pl.  
20 kromoszóma aberrációkban: Down-szindrómában, Turner-szindrómában, velocardiofacialis-  
21 szindrómában (DiGeorge-szindróma, CATCH22), Williams-Beuren-szindrómában; vagy  
22 izoláltan, szindrómához nem társultan (iCHD). A szindrómás CHD-k az összes CHD 25-  
23 40%-át, míg az izolált CHD-k a 60-75%-át alkotják [4]. Családi halmozódásuk, illetve az  
24 egy családon belüli súlyos és enyhébb formák együttes jelenléte alátámasztja, hogy  
25 kialakulásukban genetikai tényezőknek kiemelten fontos szerepe van, öröklődésükben több  
26 gén és környezeti hatás együttesen játszhat szerepet. Ezek alapján az iCHD-t korábban mint  
27 multifaktoriális betegséget tartották számon [5], ma azonban inkább olyan genetikai  
28 predispositionak tekintik, melyet befolyásolhatnak a környezeti tényezők. A genetikai  
29 predisposito pedig poligénes jellegű, sok kihatású genetikai variáns együttese alakítja ki,  
30 ritkán okozza csak egy locus, vagy egy gén eltérése [6].

31 Az utóbbi években a genetikai vizsgálatok tárházának növekedésével számos genetikai  
32 eltérésre derítettek fényt a CHD-k hátterében [2,4]. Ilyen genetikai vizsgáló módszerek  
33 lehetnek a hagyományos cytogenetikai vizsgálatok (kromoszóma-analízis és locus-  
34 specifikus FISH), kapcsoltsági tanulmányok és asszociációs vizsgálatok, kópiaszám-  
35

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

változást detektáló módszerek (pl. array-CGH, MLPA), újgenerációs szekvenálások (klinikai exom, teljes exom vagy teljes genom szekvenálás), valamint az *in vitro* kísérletek és CHD-s állatmodellek létrehozása [7-11].

Ezen módszerek segítségével számos genetikai eltérést már sikerült azonosítani, döntően a szindrómához társult CHD-k hátterében, a cardiogenesis szempontjából kritikus fontosságú, evolúciósan erősen konzervált, transcriptios regulátorokat, signaling molekulákat és strukturális fehérjéket kódoló génekben. A genetikai hátterét azonban az iCHD-k csak kb. 11%-ában sikerül kimutatni [4,12].

### **A magzati szív fejlődésének stádiumai és genetikája**

A magzati fejlődés során a myocardiogenesis egy komplex és szenzitív folyamat, mely az intrauterin élet harmadik hetétől indul meg. Az embrió feji végében található a szív telepe (cardiogen lemez), amely a fejlődés során először a hasi oldalra, majd a mellkas területére kerül. A szívcső hosszanti növekedése meghaladja a rendelkezésre álló tér növekedési ütemét, ezért a szívcsövön görbületek keletkeznek. A pitvarok kezdeményei (atrium commune) fokozatosan a közös kamra (ventriculus communis) fölé, a nagyartériák törzse (truncus arteriosus) pedig a közös pitvar elé kerül. A septatio során a pitvarok elülső és hátsó faláról induló képződmény alkotja a pitvari sövényt (rajta a magzati életben keringést biztosító foramen ovale-val) és a kamrák közötti sövényt pedig alulról felfelé növekvő sarló alakú redő alakítja ki, melynek felső kötőszövetes része, a pars membranacea, a nagy artériákat szétválasztó sövény kifejlődésében is szerepet játszik. A truncus arteriosusban egy spirális alakban kifejlődő sövény választja majd szét a truncus pulmonalist és az aortát. A szív megközelítőleg a 7-8. héten éri el végleges alakját. A billentyűk kialakulása az ún. endocardialis-mesenchymalis transformatio (EMT) során kezdődik, amikor az endocardium sejtek mesenchymalis fenotípusúvá válnak, proliferálnak, a hialuron mátrixot proteoglikánokkal, matricellularis és strukturális fehérjékkel átalakítva létrehozzák az endocardialis párnákat. Ezek a lumen felé növekedve és terjedve fogják kialakítani az atrioventricularis billentyűket [12-15].

Modellvizsgálatok igazolták, hogy ezen folyamatokban számos összetett jelátviteli útvonal térben és időben összehangolt működése játszik szerepet. Ilyen pl. a TGF $\beta$ /Wnt-, Bmp-útvonal, NOTCH-signaling, vagy a Ras/MAPK-útvonal [16-19]. Ezen útvonalakban résztvevő receptorok, ligandok, transcriptios faktorok, microRNS-ek és ezeket kódoló génekben történő változások az utóbbi években egyre inkább a vizsgálatok középpontjába kerültek [16,20]. Feltételezhető, hogy a signaling génekben bekövetkező mutációk szerepet

1 játszanak az iCHD kialakulásában. Ezek alapján sikerült számos hajlamosító gént (és azok  
2 variánsait) azonosítani különböző típusú iCHD-kban: pl. ASD-ben, VSD-ben a CITED2,  
3 GATA4, GATA6 géneket, TOF-ban a NKX2-5, GATA4, GATA6, JAG1, TBX1 géneket,  
4 hypoplasias balszívfél szindrómában (HLHS) a GJA1, NKX2-5-t, vagy aortabillentyű  
5 rendellenességekben az ELN, NOTCH1 géneket [12,20-24].  
6  
7  
8  
9  
10

### 11 **Nem genetikai tényezők hatása a myocardogenesisre**

12 A veleszületett szívfejlődési rendellenességek kialakulásában összefüggések mutathatók ki  
13 nemmel, razzsal és a graviditás során a magzatot ért hatásokkal [4]. Környezeti teratogén  
14 ágensek közül a dioxinokról, poliklórozott bifenilekről, rovarirtószerekről és szerves  
15 oldószerekről bizonyított, hogy a várandósság alatti expozíciójuk hozzájárul a CHD-k  
16 kialakulásához. Anyai tényezők közül pl. a gestatio diabetes, diabetes mellitus,  
17 fenilketonuria, hyperpyrexiaival járó anyai megbetegedések, fertőzések közül pl. a rubeola,  
18 gyógyszerek közül az A-vitamin származékok, thalidomid, antiepileptikumok szedése,  
19 valamint az alkoholfogyasztás, marihuána használata bizonyítottan növeli a CHD-k  
20 kialakulásának gyakoriságát, de az obesitas és a hypercholesterinaemia is rizikó faktorként  
21 szerepelnek [1,2,25].  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

### 33 **Genetikai tényezők a congenitalis vitiumok kialakulásában**

#### 34 ***Kromoszóma számbeli rendellenességekhez társuló szindrómás congenitalis vitiumok***

35 Az összes kromoszóma-rendellenesség kb. 30%-ában diagnosztizálható CHD [4].  
36 Legismertebb és legkönnyebben kimutatható kromoszóma-rendellenességek az aneuploidiák  
37 (számbeli eltérések), melyek a szindrómához és multiplex fejlődési rendellenességekhez  
38 társuló CHD-k kb. 3-18%-áért felelősek [8,26]. Ezek hagyományos, illetve nagy felbontású  
39 kariotipizálással detektálhatók. A leggyakoribb CHD-val társuló aneuploidiákat az 1a.  
40 táblázat mutatja.  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

#### 50 ***Kis és nagy kromoszóma szerkezeti rendellenességek, kópiaszám-változások szindrómás*** 51 ***congenitalis vitiumokban***

52 Kópiaszám-változásokról (CNV – „copy number variation”) akkor beszélünk, ha az  
53 autosomákon az adott genomi régió vagy kromoszóma locus a normális két kópia helyett  
54 ennél kevesebb, vagy ennél több példányban található meg. Hiány esetén deletioról, többlet  
55 esetén pedig duplicatoról beszélünk. Kis kromoszómaeltérésnek (microdeletio,  
56 microduplicatio) nevezzük az általában 5 megabázisnál (5 000 kilobázisnál) kisebb  
57  
58  
59  
60

1 szerkezeti eltéréseket. Nagyságukból adódóan ezeket hagyományos kariotipizálással ritkán  
2 lehet detektálni. Genetikai diagnózisuk teljes genom összehasonlító vizsgálattal (array-  
3 CGH), vagy fluoreszcensen jelölt próbák célzottan, locus-specifikus hibridizálásával (locus-  
4 specifikus FISH próba), esetleg multiplex ligatio-dependens próbák amplifikációjával  
5 (MLPA) lehetséges. Szindrómás congenitalis vitiumok esetén az eltérések döntően  
6  
7 microdeletiók. Általánosságban jellemző rájuk a pszichomotoros fejlődés késése, a  
8  
9  
10 különböző súlyosságú mentális retardatio, különböző szervek fejlődési rendellenességei,  
11  
12 skeletális eltérések és egy karakterisztikus, vagy akár többféle szívfejlődési rendellenesség  
13  
14 együttes kialakulása. A leggyakoribb microdeletios szindrómákat és a hozzájuk társuló  
15  
16 CHD-kat az 1b. táblázat foglalja össze [21,22,27-29]. Ezek közül kiemelendő a DiGeorge-  
17  
18 szindróma, Williams-Beuren-szindróma és az 1p36 deletio prevalenciájuk illetve CHD-val  
19  
20 való gyakori társulásuk miatt. A microdeletiók által okozott kórképekről általánosságban  
21  
22 elmondható, hogy klinikai megjelenésük nagyon változatos és különböző súlyosságú lehet  
23  
24 az érintett genomi régió nagyságától és a benne található génektől függően. A fenotípus  
25  
26 kialakulásához a kritikus régió deletiójának be kell következnie. Ez a régió („critically  
27  
28 deleted region”) általában az adott szerv, szervek normális fejlődéséhez szükséges  
29  
30 gént/géneket tartalmazza, melyek haploinsufficienciája, azaz a normális kettő helyett csak  
31  
32 egy példányban való jelenléte, a betegség kialakulását eredményezi. A kritikus régióban pl.  
33  
34 DiGeorge-szindrómában a TBX1 gén, Williams-Beuren-szindrómában az ELN gén  
35  
36 található. Az előbbi egy transzkripciós faktort kódol, mely számos szerv fejlődésében,  
37  
38 jelátviteli útvonalban játszik szerepet, míg az utóbbi az elasztin fehérjét kódolja, amely a  
39  
40 szervek, szövetek rugalmasságát befolyásolja. Tipikusan deletált régióknak azt nevezzük, ami  
41  
42 a betegek többségében előfordul, pl. DiGeorge-szindrómában ez egy kb. 3 megabázis  
43  
44 nagyságú régió a 22q11 locuson [30,31].  
45  
46 A microdeletios szindrómák általában sporadikus előfordulásúak és *de novo* keletkeznek a  
47  
48 probandben, de bizonyos típusaikban, különösen enyhébb fenotípusok esetén, családi  
49  
50 halmozódást is meg lehet figyelni autosomális domináns öröklődésmenettel. Ritkábban egy  
51  
52 kiegyensúlyozott szülői translocatio (olyan kromoszóma szerkezeti átrendeződés, mely a  
53  
54 kromoszóma dózisént nem változtatja meg) kiegyensúlyozatlanná válik, azaz az átrendeződés  
55  
56 következtében a magzatba bizonyos kromoszóma szakaszból a hiány vagy a többlet kerül  
57  
58 (pl. Wolf-Hirschhorn-szindrómában), vagy összetettebb kromoszóma szerkezeti  
59  
60 átrendeződések (pl. inverz duplicatio Cat-eye-szindrómában) eredményezhetik az adott régió  
61  
62 deletióját vagy duplicatioját (1b. táblázat).



### ***Monogénes betegségekhez társuló, szindrómás congenitalis vitiumok***

A fibrillin1 génben bekövetkező mutációk felfedezésével, a Marfan-szindróma volt az egyik első, genetikailag azonosított, jellegzetesen szívfejlődési rendellenességgel társuló monogénes szindróma, melyet ezt követően számos egyéb betegség - Holt-Oram, Alagille, Noonan-szindróma - is követett [4]. Ez utóbbi egy szélesebb spektrumot felölelő betegségcsoportba, a RASopathiák közé tartozik. Nevüket onnan kapták, hogy a RAS/MAPK-jelátviteli útvonal valamely pontját kódoló génben bekövetkező mutáció okozza a klinikai tüneteket. Ide tartoznak a Noonan-szindróma mellett a cardiofaciocutan-, Costello-, LEOPARD-, Legius-, Mazzanti-szindróma, vagy a neurofibromatosis 1-es típusa. Ez az útvonal a sejtciklus, sejtsztódás és növekedés szabályozásában játszik fontos szerepet. Egy-egy génjében bekövetkező mutáció hozzájárulhat daganatok kialakulásához (ld. neurofibromatosisban, Costello-szindrómában), vagy akár a szívizomzat hypertrophizáltságához (pl. hCMP Noonan-szindrómában). Az ismertebb és gyakoribb monogénes szindrómákhoz társuló CHD-k, valamint egyéb klinikai jellemzők összefoglalása a 2. táblázatban látható.

### ***Szindrómához nem társuló, izolált congenitalis vitiumok genetikai háttere***

Kópiaszám-változások a humán genom kb. 12%-át érintik [4]. Nagy betegpopulációkon végzett tanulmányok kimutatták, hogy a 250 kilobázisnál nagyobb CNV-k szignifikánsan nagyobb számban fordulnak elő különböző fejlődési rendellenességben szenvedőkben, így a CHD-s betegekben is, mint az egészséges populációban. A nagyobb, több (fehérje-kódoló) gént is tartalmazó és *de novo* keletkezett CNV-k nagyobb eséllyel pathogének, mint a kisebb, (fehérje-kódoló) gént nem tartalmazók és a populáció >1%-ában előfordulók [32]. Az esetek (congenitalis fejlődési rendellenességek, mentális retardatio, fejlődés elmaradás, autizmus, schizophrenia, stb.) kb. 15%-ában mutathatók ki CNV-k. A CNV-k izolált CHD-kban is előfordulhatnak, amikor extracardialis tünet nem található. Számos tanulmány vizsgálta a CNV-k előfordulását különböző típusú iCHD-kben, azonban ezek valódi pathogenitása nem minden esetben bizonyított. Izolált szívfejlődési rendellenességekben gyakrabban lehet microduplicatiokat detektálni, míg szindrómás, vagy extracardialis tünetekkel társuló congenitalis vitiumokban inkább a microdeletiók dominálnak. Az eddig ismert, gyakoribb CNV-k és iCDH-k összefoglalása a 3a. táblázatban látható [2,10,33,34]. A ritka CNV-k által lefedett régiókban található gének, illetve a pathomechanizmus alapján kandidánsnak tartott gének vizsgálatával lehetőség nyílik a hajlamosító, illetve kóroki gének azonosítására iCHD-k hátterében. Azonban eddig az izolált szívfejlődési

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
rendellenességekkel egyértelműen összefüggésbe hozható gének száma igen csekély és a betegek csak kis hányadában mutatható ki bennük mutáció. Ennek oka elsősorban az iCHD-k jelentős klinikai és genetikai heterogenitása [2-4,21]. Több tanulmány által is igazolt gének közé tartozik a GATA4 (ASD, VSD, AVSD, TOF), NKX2-5 (septum defectusok, TOF, balkamrai kiáramlási traktus obstructioval járó CHD-k) vagy a NOTCH1 (balkamrai kiáramlási traktus obstructioval járó congenitalis vitiumok). Az iCHD-kkal eddig összefüggésbe hozott, hajlamosító vagy már bizonyítottan kóroki gének összefoglalása a 3b. táblázatban látható.

## 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 **ÖSSZEFOGLALÁS**

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
A kutatási és diagnosztikai metodikák rohamos fejlődésével egyre több információt kapunk a veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikai hátteréről. Azonban nem csak klinikai változatosságuk, hanem genetikai heterogenitásuk miatt is ezen eredmények értelmezése nem egyszerű feladat. Hiszen ugyanak a génnek, ugyanazon mutációja két különböző fenotípussal is járhat és fordítva. A részletes genotípus-fenotípus összehasonlítások, nagyszámú eset-kontroll tanulmányok, a trio- (proband és szülők együttes genetikai analízise) és kiterjesztettebb családvizsgálatok segíthetnek a megértésükben.

32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
Bár ezen összefoglaló döntően csak a kódoló régiókban bekövetkezett változásokat ismertette, de a CHD-k komplexitásához ezen felül még hozzájárulnak a genom nem kódoló, regulátoros, intronikus, intergénikus szakaszain (pl. promoterekben, enhancerekben, supressorokban, insulatorokban, nem kódoló RNS-ekben) bekövetkező változások, valamint az epigenetikai módosulások (pl. metiláció, acetiláció), melyek szintén befolyásolják a végleges fenotípust [35-37]. Ezekről azonban még igen kevés információval rendelkezünk. Az új technológiai lehetőségek finomításával (array-CGH, teljes exom szekvenálás, teljes genom szekvenálás, transcriptom-analízis) és az ezekhez társuló bioinformatikai és biostatistikai módszerek fejlesztésével egyre több CHD-hoz kapcsolható genetikai eltérés felderítésére lesz lehetőség a jövőben.

51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
Korábban a congenitalis vitiumok miatti halálozások közel fele csecsemőkorban következett be. Azonban a cardiovascularis betegségek prenatális és postnatális diagnosztikájának, a mellkasi és szívsebészeti műtéteknél a jelentős fejlődésével a CHD-val született betegek túlélési esélyei és életminősége jelentősen javult az elmúlt évtizedek során [38]. Az első életévüket túlélő CHD-s gyermekek több mint 75%-a eléri a felnőtt, reprodukív életkort [2]. Így a felnőtt congenitalis vitiumos betegpopuláció (GUCH) folyamatos és stabil

növekedése figyelhető meg [39]. Éppen ezért a szívfejlődési rendellenességek etiológiájának pontosabb megismerése elengedhetetlenül fontossá válik. A genetikai ismeretek bővülése nem csak a diagnosztikában és prognosztikában segítheti a klinikust, de esetleg a későbbiekben terápiás célpontok azonosításához is hozzájárulhat és a betegek pozitív családtervezésében is fontos szerepet játszhat.

## References

1. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systemic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2241-2247.
2. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of Congenital Heart Disease – The Glass Half Empty. *Circ Res.* 2013; 112: 707-720.
3. Muntean I, Toganel R, Benedek T. Genetics of Congenital Heart Disease: Past and Present. *Biochem Genet.* 2017; 55: 105-123.
4. Richards AA, Garg V. Genetics of congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6: 91-97.
5. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37: 25-43.
6. Digilio MC, Marino B. What is new in genetics of congenital heart defects? *Front Pediatr.* 2016; 4: 120.
7. McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, et al. Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Gen.* 2009; 17: 811-819.
8. Trevisan P, Zen TD, Rosa RF, et al. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101: 495-501.
9. Dorn C, Grunert M, Sperling SR. Application of high-throughput sequencing for studying genomic variations in congenital heart disease. *Brief Funct Genomics.* 2013; 13: 51-65.
10. Sanchez-Castro M, Eldjouzi H, Charpentier E, et al. Search for rare copy-number variants in congenital heart defects identifies novel candidate genes and a potential role for FOXC1 in patients with coarctation of the aorta. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9: 84-94.

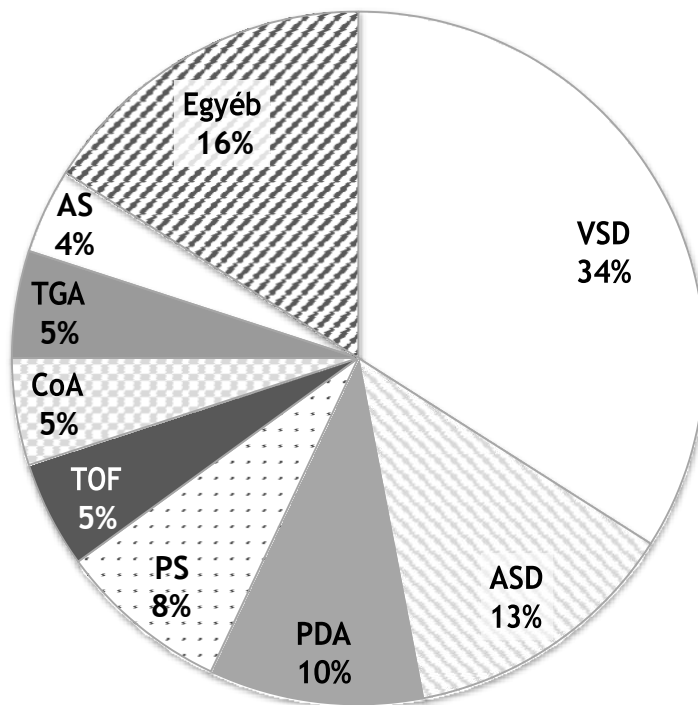
11. Tory K, Fekete Gy. Genetikai módszerek madártávlatból. *Gyermekgyógyászat*. 2016; 67: 200-202.
12. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008; 451: 943-948.
13. Sadler TW. (ed.) *Langman's Medical Embryology*. [Langman Orvosi Embryologia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999. [Hungarian]
14. Srivastava D, Olson AN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature*. 2000; 407: 221-226.
15. Lindsey SE, Butcher JT, Yalcin HC. Mechanical regulation of cardiac development. *Front Physiol*. 2014; 21: 318.
16. Dyer LA, Moskowitz I, Patterson C. *Molecular Basis of Cardiac Development*. In *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. Elsevier Inc. 2014; pp. 1-22.
17. Harmelink C, Jiao K. Bone Morphogenetic Protein Signaling Pathways in Heart Development and Disease. In: Syamasundar Rao P (ed.) *Congenital Heart Disease - Selected Aspects*. InTech. 2012; pp. 97-107.
18. Wang RN, Green J, Wang Z, et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014; 1: 87-105.
19. Gessert S, Köhl M. The Multiple Phases and Faces of Wnt Signaling During Cardiac Differentiation and Development. *Circ Res*. 2010; 107: 186-199.
20. Foffa I, Ait AL, Panesi P, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 44.
21. OMIM Database. Available from: <http://www.omim.org> [accessed: January 25, 2018].
22. Orphanet Database. Available from: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [accessed: January 25, 2018].
23. Human Gene Mutation Database. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> [accessed: January 25, 2018].
24. LaHaye S, Lincoln J, Garg V. Genetics of valvular heart disease. *Curr Cardiol Rev*. 2014; 16: 487.
25. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007; 115: 2995-3014.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58
26. Ujfalusi A. A Turner-szindróma genetikai háttere. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*. 2017; 22: 106-109. [Hungarian]
  27. GeneReviews. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> [accessed: January 25, 2018].
  28. GARD. Genetic and Rare Diseases Information Center. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases> [accessed: January 25, 2018].
  29. Genetics Home Reference. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition> [accessed: January 25, 2018].
  30. Kádár K. 22q11 deletions in conotruncal anomalies. [Conotruncalis szívfejlődési rendellenességekben igazolt 22q11 microdeletio]. *Orv Hetil*. 2005; 146: 363-366. [Hungarian]
  31. Till Á, Hadzsiev K, Lócsei-Fekete A, et al. Catch-22? Wide variety of phenotypes associated with the chromosome 22q11 deletion syndrome in two patients. [A 22-es csapdája? A 22q11 kromoszóma deletióis szindróma változatos klinikai megjelenése két eset kapcsán.] *Orv Hetil*. 2015; 156: 1834-1838. [Hungarian]
  32. Glessner JT, Bick AG, Ito K, et al. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circ Res*. 2014; 115: 884-896.
  33. Hanchard NA, Umana LA, D'Alessandro L, et al. Assessment of large copy number variants in patients with apparently isolated congenital left-sided cardiac lesions reveals clinically relevant genomic events. *Am J Med Gen*. 2017; 173: 2176-2188.
  34. Liu L, Wang HD, Cui CY, et al. Application of array-comparative genomic hybridization in tetralogy of Fallot. *Medicine*. 2016; 95: e5552.
  35. Postma AV, Bezzina CR, Christoffels VM. Genetics of congenital heart disease: the contribution of the noncoding regulatory genome. *J Hum Genet*. 2015; 61: 13-19.
  36. Grunert M, Dorn C, Cui H, et al. Comparative DNA methylation and gene expression analysis identifies novel genes for structural congenital heart diseases. *Cardiovasc Res*. 2016; 112: 464-477.
  37. Sucharov CC, Sucharov J, Karimpour-Fard A, et al. Micro-RNA expression in hypoplastic left heart syndrome. *J Card Fail*. 2015; 21: 83-88.
  38. Hartyánszky I, Varga S, Havasi K, et al. Perspectives in the management of congenital heart defects in adult patients [Perspektívák a veleszületett szívhibák felnőttkori sebészeti kezelésében.] *Orv Hetil*. 2015; 156: 92-97. [Hungarian]

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
39. Havasi K, Kalapos A, Berek K, et al. More than 50 years' experience in the treatment of patients with congenital heart disease in a Hungarian university hospital The basics of the CSONGRAD Registry. [Több mint 50 év tapasztalat a congenitalis szívbetegek ellátásában egy magyar egyetemi központban.] Orv Hetil. 2015; 156: 794-800. [Hungarian]
  40. Li YJ, Yang YQ. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. Expert Rev Mol Diagn. 2017; 17: 393-401.

# 1. ábra A gyakoribb congenitalis vitium típusok prevalenciája a világon

(n=24 091 867)



Az ábra van der Linde és munkatársai által végzett metaanalízis [1] eredménye alapján készült, összesen 24 091 867 CHD-s beteg adatainak értékelésével.

CHD: congenitalis vitium, VSD: ventricularis septum defectus, ASD: atrialis septum defectus, PDA: perzisztáló ductus arteriosus, PS: pulmonalis stenosis, TOF: Fallot-tetralógia, CoA: coarctatio aortae, TGA: teljes nagyér-transpositio, AS: aorta stenosis

**1a. táblázat Kromoszóma aneuploidiák congenitalis vitiumokban [2,8,22,26,29]**

Szindróma	Kromoszóma rendellenesség	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
<b>Down-szindróma</b>	21-triszómia	40-50	ASD, VSD, AVSD, TOF	brachycephalia, hypotonia, facialis dysmorphia, mentalis retardatio, 4 ujjas barázda	1:700
<b>Edwards-szindróma</b>	18-triszómia	90-100	ASD, VSD, PDA, TOF DORV, CoA, BAV	polyhydramnion, microcephalia, facialis dysmorphia, prominens occiput, hypertonia, ujjtartási rendellenesség, dongaláb, diaphragma hernia, omphalocele, súlyos mentalis retardatio	1: 6 000 - 8 000
<b>Patau-szindróma</b>	13-triszómia	80-100	ASD, VSD, PDA, HLHS	microcephalia, holoprosencephalia, súlyos mentalis retardatio, microphthalmia, polydactylia, cheilo-palatoschisis, omphalocele, urogenitalis traktus fejlődési rendellenessége	1: 8 000 - 15 000
<b>Turner-szindróma</b>	45,X0	25-50	CoA, BAV, AoS, HLHS	alacsony növés, pterygium colli, lábhát-kézfej oedema újszülöttkorban, lenőtt hajvonal, csíkgonádok, primer amenorrhoea	1: 2 500 lány
<b>Klinefelter-szindróma</b>	47,XXY	50	PDA, ASD, MP	magas növés, hypogonadismus, kisméretű testisek, késői pubertás, pszichomotoros fejlődés változó mértékű késése	1: 1 000 fiú

AoS: aorta stenosis, AVSD: atrioventricularis septum defectus, ASD: atrialis septum defectus, BAV: bicuspidalis aorta billentyű, CHD: congenitalis vitium, CoA: coarctatio aortae, DORV: kettős kiáramlású jobb kamra, HLHS: hypoplasiás balszívfél-szindróma, MP: mitralis prolapsus, PDA: perzisztáló ductus arteriosus, TOF: Fallot-tetralógia, VSD: ventricularis septum defectus.



1b. táblázat Kis és nagy kromoszóma szerkezeti eltérések szindrómás congenitalis vitiumokban [22,27-31]

Szindróma	Kromoszóma eltérés/ kópiaszám-változás	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
<b>DiGeorge-szindróma</b> (velocardiofacialis-szindróma, CATCH22)	22q11.2 microdeletio (általában 1,5-3 Mb), <i>de novo</i> vagy AD (6-28%)	>75	TOF, VSD, aortaív interruptio és egyéb aortaív anomáliák, TAC	thymus hiány és parathyroid hypoplasia, immundeficiencia, hypocalcaemia, gyakori infekciók, facialis dysmorphia, beszédfejlődés késése, tanulási nehézségek, tracheostenosis, vesefejlődési rendellenességek	1: 2 000 - 4 000
<b>1p36 microdeletio</b>	1p36 deletio, <i>de novo</i>	43-70	CMP, bal kamrai non-kompakt CMP, Ebstein-anomália, PDA	mentalis retardatio, epilepsia, facialis dysmorphia, halláskárosodás, microcephalia	1: 5 000 - 10 000
<b>Williams-Beuren-szindróma</b>	7q11.23 microdeletio (általában 1,5-1,8 Mb), <i>de novo</i> vagy AD (ritkán)	50-85	Supravalvularis AoS, perifériás PS	Csecsemőkori hypercalcaemia, "kobold-arc", pszichomotoros fejlődés késése, barátságos viselkedés, halláscsökkenés	1: 7 500 - 10 000
<b>Cri-du-chat-szindróma</b>	5p15.2/5pter deletio, <i>de novo</i>	10-55	VSD, PDA, ASD, TOF	facialis dysmorphia, súlyos pszichomotoros és mentális retardatio, epilepsia, macskanyávogásra hasonlító sírési hang	1: 20 000 - 50 000
<b>"Cat-eye"-szindróma</b>	22q11 inverz duplicatio/parciális 22-tetrasomia vagy trisomia, <i>de novo</i>	>50	TAPVR, TOF	iris coloboma, anus atresia, renalis malformatiok, periauricularis fibroma, fistula	1:50 000 - 150 000
<b>Wolf-Hirschhorn-szindróma</b>	4pter deletio (0,5-2 Mb), 50-60%-ban <i>de novo</i> , kb. 40%-ban kiegyensúlyozatlan translocatio a deletiot tartalmazza	50	ASD, VSD, PS, AoI, TAC, aortaív anomáliák, PDA	intrauterin és postnatalis növekedésbeli elmaradás, mentális retardatio, convulsiok, facialis dysmorphia: "görög sisak", microcephalia, hypotonia, cheilopalatoschisis, scoliosis, hallásvesztés	1: 50 000

<b>Jacobsen-szindróma</b>	11q23 deletio, <i>de novo</i> , AD	>50	HLHS, bal kamrai kifolyó traktus rendellenességek	növekedésbeli és pszichomotoros retardatio, trigonocephalia, strabismus, camptodactylia, isoimmun thrombocytopenia, facialis dysmorphia	1: 100 000
<b>1q21 microdeletio</b>	1q21.1 deletio (1,35 Mb), <i>de novo</i>	87	balszívfél obstrukció: CoA, AoS, BAV (40%), VSD (27%), conotruncalis anomáliák: (20%)	facialis dysmorphia, fejlődés késése	kb. 65 eset

AD: autosomalis domináns, AoI: aorta insuffitientia, AoS: aorta stenosis, ASD: atrialis septum defectus, BAV: bicuspidalis aorta billentyű, CHD: congenitalis vitium, CoA: coarctatio aortae, CMP: cardiomyopathia, HLHS: hypoplasiás balszívfél-szindróma, Mb: megabázis, PDA: perzisztáló ductus arteriosus, PS: pulmonalis stenosis, TAC: truncus arteriosus communis, TAPVR: teljes tüdővéna-transpositio, TOF: Fallot-tetralógia, VSD: ventricularis septum defectus.

2. táblázat Monogénes betegségekhez társuló congenitalis vitiumok [21,22,27-29]

Szindróma	Kóroki gén(ek) /öröklődésmenet/	CHD társulása (%)	Jellemző CHD	Egyéb klinikai tünetek	Gyakoriság (élveszületés)
<b>Noonan-szindróma</b>	PTPN11 (50%), SOS1 (13%), RAF1 (5%), RIT1 (5%), KRAS (<5%), NRAS, BRAF, MAP2K1 (<1%), SHOC2, PPP1CB, CBL, RRAS, LZTR1, SOS2 /AD, AR/	50-80	PS dysplasiás pulmonalis billentyűvel, VSD, AVSD, hCMP, CoA	alacsony növés, pterygium colli, pszichomotoros fejlődés késése, facialis dysmorphia, mellkasdeformitás, cryptorchismus	1: 1 000 - 2 500
<b>Marfan-szindróma</b>	FBN1 (95-98%), TGFBR1, TGFBR2 /AD/	>90	Aortagyök dilatatio és dissectio, MP	magas, astheniás testalkat, arachnodactylia, pectus excavatum/carinatum, scoliosis, ectopia lentis, spontán pneumothoraxra való hajlam, dura ectasia, striák	1: 5 000 - 10 000
<b>Heterotaxia-szindrómák</b>	ZIC3, CFC1, CITED2, GATA4, NKX2-5, LEFTY2, CRELD1, FOXH1 (összesen >60 gén) /AD, AR, XL/	~100	DORV, DILV, TGA, AVSD	intestinalis malrotatio, hypersplenia	1: 10 000
<b>CHARGE-szindróma</b>	CHD7, SEMA3E /AD/	75-80	ASD, VSD, billentyű defectus	coloboma, microphthalmia, choana atresia, somatomotoros fejlődés késése, fülfejlődési rendellenesség, urogenitalis fejlődési rendellenesség	1: 12 000 - 15 000
<b>Kabuki-szindróma</b>	KMT2D, KDM6A /AD/	31-55	VSD, ASD, TOF, CoA, PDA, TGA, jobb Tawara-szárblokk	postnatalis alacsony növés, mentális retardatio, facialis dysmorphia, gerinc deformitás, palatoschisis, rekurrens otitis media	1: 32 000
<b>Ellis-van Creveld-szindróma</b>	EVC, EVC2 /AR/	60	ASD	skeletalis dysplasia: rövid végtagok, rövid bordák, postaxialis polydactylia, köröm és fog dysplasia	1: 60 000 - 200 000

<b>Alagille-szindróma</b>	JAG1 (94%), NOTCH2 (2%) /AD/	90	PS, TOF, ASD, VSD, perifériás PS	epeút hypoplasia, cholestasis, facialis dysmorphia, pillangó-csigolyák, növekedés elmaradása, patkóvese, halláscsökkenés	1: 70 000
<b>Holt-Oram-szindróma</b>	TBX5 (>75%) /AD/	75	ASD, VSD, ASVD, progresszív AV-blokk	preaxialis radius malformatio, radialis dysplasia, hallux deformitás	1: 100 000
<b>Costello-szindróma</b>	HRAS (80-90%) /AD/	63	PS, hCMP, ingerületvezetés zavara	alacsony növés, pszichomotoros fejlődés késése, facialis dysmorphia, ritkás, finom, göndör haj, mentális retardatio, nasolabialis papillomák, macrocephalia, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma	1: 300 000 - 1 250 000
<b>Cardiofacio-cutan-szindróma</b>	KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2 /AD/	71	PS, ASD, hCMP	facialis dysmorphia, mentális retardatio, száraz, vékony, ritkás haj, keratosis pilaris, nevusok	kb. 200-300 beteg
<b>LEOPARD-szindróma</b>	PTPN11 (85%), RAF1, BRAF /AD/	80-99	PS, ingerületvezetés zavara	lentiginosis, hypertelorismus, növekedés késése, genitális fejlődési rendellenesség, sensoneuralis siketség	kb. 200 eset világszerte
<b>CHAR-szindróma</b>	TFAP2b /AD/		PDA	facialis dysmorphia, megrövidült 5. ujj, clinodactylia	néhány családban
<b>Adams-Oliver-szindróma</b>	ARHGAP31, RBPJ, DOCK6, EOGT, NOTCH1, DLL4 /AD, AR/	20	bal kamrai kifolyó traktus obstrukció: BAV, korai aortabillentyű calcificatio	fejbőr aplasia cutis congenita, végtagfejlődési rendellenesség: ujjanomáliák	nagyon ritka

AD: autosomalis domináns, AR: autosomalis recesszív, AV-blokk: atrioventricularis ingerületvezetési blokk, AVSD: atrioventricularis septum defectus, ASD: atrialis septum defectus, BAV: bicuspidalis aorta billentyű, CHD: congenitalis vitium, CoA: coarctatio aortae, DILV: kettős beáramlású jobb kamra, DORV: kettős kiáramlású jobb kamra, hCMP: hypertrophiás cardiomyopathia, MP: mitralis prolapsus, PDA: perzisztáló ductus arteriosus, PS: pulmonalis stenosis, TGA: teljes nagyér-transpositio, TOF: Fallot-tetralógia, VSD: ventricularis septum defectus, XL: X-kromoszómához kapcsolt öröklődésment

**3a. táblázat Kópiaszám-változások izolált congenitalis vitiumokban [2,10,33,34]**

Locus	Méret (Kb)	Kópiaszám változás	Locuson található gének száma	CHD típusa
1q21.1	400 - 4000	duplicatio, deletio	3 - 45	TOF, AoS, CoA, PA, VSD
3p25.1	175 - 12 000	duplicatio	2	TOF
3q22.1-3q26.1	680 - 32 000	duplicatio, deletio	300	DORV, TAPVR, AVSD
4q22.1	45	duplicatio	1	TOF
5q14.1-5q14.3	5 000 - 5 500	duplicatio	40 000	TOF
5q35.3	260 - 1 700	duplicatio	19 - 38	TOF
7q11.23	300	duplicatio	5 - 8	HLHS, Ebstein-anomália
8p23.1	67 - 12 000	duplicatio, deletio	≥ 4	AVSD, VSD, TOF, ASD, BAV
9q34.3	190 - 260	deletio	2 - 9	TOF, CoA, HLHS
10q24.32	25 - 150	duplicatio	1 - 2	TGA
11p11.2	100 - 470	duplicatio, deletio	1- 7	CoA, TOF
11p15.5	250 - 270	duplicatio	13	DILV, AoS
11q24.2 - 11q25	1 800 - 10 000	duplicatio, deletio		HLHS, CoA
13q14.11	550 - 1 400	duplicatio	≥ 7	TOF, TAPVR, VSD, BAV
15q11.2	230 - 2 200	duplicatio, deletio	≥ 4	CoA, BAV, ASD, VSD, TAPVR, összetett balszívfél rendellenesség
16p13.11	1 200 - 2 900	duplicatio, deletio	11 - 14	HLHS, CoA, BAV
18q11.1 - 18q11.2	300 - 6 100	duplicatio	1 - 28	VSD
19q13.3	52 - 800	duplicatio, deletio	1 - 34	TOF
20p12.2 - 20p11.1	34- 14 500	duplicatio	≥ 5	TOF, TGA
21q21.3	1 100	duplicatio		HLHS, CoA
Xp22.2	500 - 600	duplicatio	2 - 4	TOF, AVSD

AoS: aorta stenosis, AVSD: atrioventricularis septum defectus, ASD: atrialis septum defectus, BAV: bicuspidalis aorta billentyű, CHD: congenitalis vitium, CoA: coarctatio aortae, DILV: kettős beáramlású jobb kamra, DORV: kettős kiáramlású jobb kamra, HLHS: hypoplasiás balszívfél-szindróma, PA: pulmonalis atresia, TAPVR: teljes tüdővéna-transpositio, TGA: teljes nagyér-transpositio, TOF: Fallot-tetralógia, VSD: ventricularis septum defectus.

3b. táblázat Kóroki és hajlamosító gének izolált congenitalis vitiumokban [2-4,21,40]

<i>Receptorok, ligandok, signaling</i>		<i>Transzkripciós faktorok és kofaktorok</i>		<i>Strukturális fehérjék</i>	
<b>Gén</b>	<b>CHD típus</b>	<b>Gén</b>	<b>CHD típus</b>	<b>Gén</b>	<b>CHD típus</b>
ACVR1	AVSD	ALK2	AVSD	ACTC	ASD
ACVR2B	PS, DORV, TGA, dextrocardia	ANKRD1	TAPVR	ELN	izolált supraaortalis AoS, PS, AoS, (Williams-Beuren-szindróma)
ALDH1A2	TOF	CITED2	ASD, VSD	MYH6	ASD, hCMP, TA, AoS, TGA
BMPR2	ASD, VSD pulmonalis hypertensioval	CRELD1	AVSD	MYH7	ASD, Ebstein-anomália
CFC1	TOF, TGA, AVSD, ASD, VSD, DORV, aortaív interruptio	GATA4	ASD, VSD, PS, TOF, AVSD, PAPVR	MYH11	PDA, aorta aneurysma
CRELD1	ASD, VSD	GATA5	AVSD		
FOXH1	TOF, TGA	GATA6	ASD, VSD, PS, TOF, AVSD, PDA, kiáramlási traktus defectusa		
GDF1	TOF, TGA, DORV, heterotaxia	HAND1	TOF		
GJA1	ASD, HLHS, TAPVR, (oculodentodigitalis dysplasia)	HAND2	TOF		
JAG1	AoS, TOF, (Alagille-szindróma)	IRX4	VSD		
LEFTY2	TGA, AVSD, CoA, lateralitás defectusa	MED13L	TGA		
MED13L	TGA, DORV	NKX2-5	ASD, VSD, TOF, HLHS, CoA, TGA, aortaív interruptio, kiáramlási traktus defectusa		
NODAL	TGA, PA, TOF, DORV, TAPVR, AVSD, dextrocardia	NKX2-6	conotruncalis malformatiok		

NOTCH1	BAV, AoS, CoA, HLHS	PITX2	ASD, VSD, TGA, DORV, AVSD, (Axenfeld-Rieger-szindróma)
NOTCH2	PS, TOF	TBX1	TOF (DiGeorge-szindróma)
PDGFRA	TAPVR	TBX5	AVSD, ASD, VSD (Holt-Oram- szindróma)
SMAD6	BAV, CoA, AoS	TBX20	ASD, VSD,
TAB2	kiáramlási traktus defectusa	TFAP2B	PDA (Char-szindróma)
TDGF1	TOF, VSD	ZIC3	TGA, PS, DORV, TAPVR, ASD, HLHS, VSD, dextrocardia, lateralitás defectusa
VEGF	CoA, kiáramlási traktus defectusa	ZFPM2	TOF, DORV

AoS: aorta stenosis, AVSD: atrioventricularis septum defectus, ASD: atrialis septum defectus, BAV: bicuspidalis aorta billentyű, CHD: congenitalis vitium, CoA: coarctatio aortae, DORV: kettős kiáramlású jobb kamra, hCMP: hypertrophiás cardiomyopathia, HLHS: hypoplasiás balszívfél-szindróma, PA: pulmonalis atresia, PAPVR: parciális tüdővéna-transpositio, PDA: perzisztáló ductus arteriosus, PS: pulmonalis stenosis, TA: tricuspidalis atresia, TAPVR: teljes tüdővéna-transpositio, TGA: teljes nagyér-transpositio, TOF: Fallot-tetralógia, VSD: ventricularis septum defectus.

