

# Kaasasündinud südamerikete geneetilised põhjused

Kai Muru<sup>1</sup>, Katrin Õunap<sup>1,3</sup>,  
Silvia Virro<sup>4</sup>, Ingrid Kalev<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ  
Kliinikumi ühendlabor, <sup>2</sup>TÜ üld- ja  
molekulaarpatoloogia instituut,  
<sup>3</sup>TÜ lastekliinik, <sup>4</sup>TÜ Kliinikumi  
kardioloogiakliinik

**Võtmesõnad:** kaasasündinud südamerikked,  
geneetika, sündroomid

**Kaasasündinud südamerike (KSSR) on üks levinum kaasasündinud arengurike, mille tekkes on oluline roll geneetilistel teguritel. Pärilikud KSSRid jaotatakse sündroomseteks ja mittesündroomseteks. Põhjused võivad olla nii kromosomaalsed (nt Downi sündroom, Williamsi sündroom), ühe geeni häired (nt Allagille'i sündroom) kui ka mitmetegurilised (pärilik eelsoodumus). Diagnostikaks on võimalik kasutada tsütogeneetilist uurinut, FISH-analüüsi, molekulaarseid teste geenimutatsioonide tuvastamiseks ning ka fenotüübi uuringut. Mittesündroomsed KSSRid on geneetiliselt väga heterogeensed. Seoses südamerikete esinemisega on avastatud umbes 20 erinevat geeni. KSSRi ravis võib rikke geneetilisest põhjustest sõltuda selle prognoos ja kliiniline kulg, hinnang kordusriskile, samuti vajadus perekonna teiste liikmete testimiseks ning sünnieelseks diagnostikaks.**

Kaasasündinud südamerike (KSSR) on südame struktuurne muutus, mis on olemas juba sünnil ning on põhjustatud südame arengu häirumisest looteperioodis.

Südame areng algab koos gastrulatsiooniga gestatsiooni 15. päeval väga lihtsast kihilisest struktuurist (1). Süda on imetajatel esimene elund, mis formeerub embrüos raseduse 12. nädalaks. Seoses teadmiste täienemisega südame normaalsest arengust on saadud mõndagi selgemaks südame arengurikete etioloogiast (2) (vt jn).

KSSR on üks sagedasemaid kaasasündinud arengurikkeid, sagedusega 4–10 juhtu 1000 elussünni kohta (3). Umbes 30% KSSRiga lastest vajavad elulistel näidustustel kirurgilist või kateetersekkumist juba esimesel eluaastal, osa neist isegi esimestel elupäevadel või nädalatel (nn kriitilised südamerikked). KSSR diagnoositakse 40%-l juhtudest esimese eluaasta jooksul ning see on oluline surmapõhjus imikueas (4). Esinemissagedus on püsunud aastaid samal tasemel ja erineb rahvastikurühmiti vähesel määral (5).

Kõige sagedamini esineb isoleeritud KSSR ("mittesündroomne" KSSR), samas võib KSSR olla just üks osa geneetilistest sündroomidest ("sündroomne" KSSR) (5). Enamikul juhtudel ei ole võimalik leida kindlat spetsiifilist tegurit, mis põhjustab KSSRi. Põhjuste seas eristatakse geneetilisi ja keskkonnategureid ning nende koostoimet (mitmeteguriline etioloogia) (vt tabel 1). Ühe ja sama rikke tekke põhjused võivad olla erinevad: kui ühel isikul on rike põhjustatud peamiselt keskkonnategurist (nt ema ravimid, krooniline haigus), siis teisel võib oluliseks põhjuseks olla viga ühes geenis ning kolmandal mitme erineva teguri koostoime. Seega, kui tegemist on südame struktuurse arengurik-

Stadium	Südame kaar	Lineaarne südame toru	Südame kaardumine ehk <i>looping</i>	Kambrite formeerumine	Maturatsioon/septatsioon
Hiir (embrüo vanus päevades)	7,5	8,5	9	10	12
Inimene (loote vanus päevades)	15	20	28	32	50 – sünd
Arenguetapid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• südame diferentseerumine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• migratsioon keskjoonele</li> <li>• südameoru formeerumine</li> <li>• AP muster</li> <li>• süda lööb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kambrite formeerumise algus</li> <li>• kaardumine ehk <i>looping</i> paremale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kambrid formeeruvad</li> <li>• trabekulatsioon</li> <li>• klapihõlmade moodustumine</li> <li>• väljavoolutrakti moodustumine</li> <li>• varajane juhtesüsteem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klappide formeerumine, septatsioon</li> <li>• areneb juhtesüsteem</li> <li>• suured veresooned</li> </ul>
Potentsiaalne rike	• ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>cardia bifida</i></li> <li>• lateraalsuse defektid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lateraalsuse defektid</li> <li>• hüpoplastiline vasak pool</li> <li>• hüpoplastiline parem pool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konotrunkaalsed defektid</li> <li>• klapi defektid</li> <li>• DORV</li> <li>• AV-kanali defektid</li> <li>• Fallot' tetraad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASD/VSD</li> <li>• DORV</li> <li>• AV-kanali defektid</li> <li>• Fallot' tetraad</li> <li>• Juhtehäired</li> </ul>

ot – väljavoolutrakt; v – primaarne vatsake; a – primaarne koda; sv – *sinus venosus*; lv – vasak vatsake; rv – parem vatsake; la – vasak koda; ra – parem koda; ao – aort; pa – kopsuarter; DORV – *double-outlet right ventricle* (nii kopsutüvi kui aort lähtuvad paremast vatsakesest); ASD – kodadevaheseina defekt; VSD – vatsakestevaheseina defekt.

**Joonis.** Ülevaade südame arengust. Skeemist ülal on südame peamised arenguetapid koos gestatsioonivanusega hiirel ja inimesel. Skeemist allpool on näidatud olulisemad sündmused igal arenguetapil ja südamerikete potentsiaalne teke. Nimekiri illustreerib erinevate defektide teket, kuid ei ole täielik (2).

**Tabel 1.** Kaasasündinud südamerikete põhjused

Pärilikud	
Sündroomsed	Downi sündroom Edwardsi sündroom Williamsi sündroom Noonani sündroom Turneri sündroom
Mittesündroomsed	DiGeorge'i sündroom jt mittesündroomsed ühe geeni rikked, nt perekondlik PDA AVSD, VSD, ASD
Mittepärilikud	
Emahäigused	diabeet epilepsia punetised fenüülketonuuria
Väliskeskonna mõjud	ravimid alkohol orgaanilised lahustid
Mitmetegurilised	
	keskkonnategurite ja geneetilise eelsoodumuse koostoime

PDA – avatud arterioosjuha; AVSD – atrioventrikulaarse vaheseina defekt; VSD – vatsakestevaheseina defekt; ASD – kodadevaheseina defekt.

kega, tuleb vastata mitmele erinevale küsimusele: kas tegemist on ainult KSSRiga; kas perekonnas on veel teisi isikuid, kellel on KSSR; kas anamneesis on KSSRi-riski suurendavaid tegureid (5).

Erinevate KSSRide korral on põhjuslikud tegurid identifitseeritud umbes 10–13%-l patsientidest ja ülejäänute põhjused on jäänud teadmata (6). Geneetiliste põhjuste olulisele rollile viitab esiteks haiguse kordumine samas perekonnas, mis suure tõenäosusega võib olla põhjustatud mutatsioonist ühes geenis (3–5% juhtudest) (7) (vt tabel 2). Kaasasündinud südamerikke perekondliku vormi korral on laste haigestumiskord kuni 50% (8). Teiseks kaasuvad südamerikked spetsiifiliste kromosoomihäiretega (nt Downi sündroom) ning esinevad sageli düsmorfsete sündroomide korral (nt Williamsi sündroom, Noonani sündroom) (7, 8). Kolmandaks kinnitavad hüpoteesi kaksikute uuringud, mis näitavad

**Tabel 2.** Empiiriline kordusrisk KSSRi korral

	risk (%)
Rahvastiku üldrisk	0,5–1
Risk õdedele-vendadele isoleeritud juhu korral	2–3
Risk teise astme sugulastele	1–2
Risk lapsele, kui emal diagnoositud KSSR	5–6
Risk lapsele, kui isal diagnoositud KSSR	2–3
Risk lastele, kui peres kahel isikul on diagnoositud KSSR	ca 10
Risk lastele, kui peres on enam kui 2 isikul diagnoositud KSSR	ca 50

suurt konkordantsust monosügootsete kaksikute vahel (5).

### GENEETILISED UURINGUD KSSR-I DIAGNOSTIKAS

Kliinilises praktikas on erinevaid geneetilisi teste, mida saab kasutada KSSRi korral diagnoosi täpsustamiseks või kinnitamiseks-välistamiseks.

#### 1. KROMOSOOMIANALÜÜS

Tsütogeneetilised uuringud võimaldavad identifitseerida muutusi kromosoomide arvus ning suuremaid ehituslikke muutusi. KSSRiga lastel leitakse kromosoomianalüüsil kromosoomi aberratsioon 8–13%-l uuritutest (9). Tänu tehniliste võimaluste paranemisele (molekulaarsed tehnikad) arvatakse, et kromosoomi aberratsioonide esinemine KSSRiga lastel on tunduvalt sagedasem (10). Samas võib teatud kromosoomianomaaliate korral KSSR esineda kuni 100%-l patsientidest (nt Edwardsi sündroom). Seetõttu on kromosoomiuuring KSSRi korral alati näidustatud.

#### 2. FISH-TEHNOLOOGIA (FLUORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION TECHNOLOGY)

FISH-analüüs on meetod, kus fluorestseeruva märgisega kontroll-DNA proov kindla kromosoomi piirkonna jaoks hübridi-seeritakse kromosoomidele. Mikroskoobis nähtavate fluorestseerivate signaalide arv näitab, kas tegemist on vastavalt piirkonna deletsiooni (1 signaal), normaalse leiu (2 signaali) või duplikatsiooniga (3 signaali). Selle meetodiga on võimalik täpsustada

mikrodeletsiooni sündroomi, nt Williamsi sündroom ja CATCH (*cardiac abnormality, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypoparathyreosis*) fenotüüp.

#### 3. MUTATSIOONIANALÜÜS

Teatud haiguste (sündroomide) korral esinevad muutused ühes geenis ning nende diagnoosimiseks on vajalikud molekulaarsed meetodid.

Geenid on kompleksed struktuurid, mis ei sisalda ainult valku kodeerivaid regioone, vaid ka piirkondi, mis osalevad geeni regulatsioonis. Kodeerivat ala saab uurida geeni sekveneerimisega (nukleotiidse järjestuse lah-tikirjutamisega). Mutatsioonianalüüs avastab DNA kodeerivas ahelas muutusi – nukleotiidide deletsioone, insertioone või substituutsioone –, mis mõjutavad aminohapete järjestust ning seega valgu struktuuri.

Kui on avastatud järjestuse muutus, on oluline välja selgitada, kas see muutus on ka haigusega seonduv ning milline on mutatsiooni bioloogiline tähendus. Kuni viimase ajani on suhteliselt vähem uuritud südame normaalse arengu ja funktsiooniga seotud geenide produkte ehk valke. On teada juhuseid, kus tänu mutatsiooni avastamisele tuvastati geeni osalus südame arengus (nt Alagille'i sündroom, mille põhjuseks on mutatsioon JAG1 geenis) (3).

#### 4. UUTE HAIGUSSEOSELISTE GEENIDE

##### AVASTAMINE – POSITSIOONILINE KLONEERIMINE, KANDIDAATGEENI UURINGUD VÕI NENDE MEETODITE KOMBINEERIMINE

Molekulaarsete meetodite kasutuselevõtu algetappidel uuriti genee valkudest lähtudes. Huvipakkuv polüpeptiid isoleeriti, sekveneeriti ja aminohappelise järjestuse alusel klooniti valku kodeeriv geen. See meetodika töötas hästi häirete korral, kus valgu funktsioon oli teada ja hõlbustas geeni tuvastamist. Tänapäeval uuritakse haigusseoselisi genee, kasutades positsioonilist kloneerimist, kandidaatgeeni uuringuid või kombineerides neid meetodeid. Positsioonilisel kloneerimisel identifitseeritakse haigestunud indiviidi-

dega perekondadest aheldusanalüüsi käigus kromosoomilõik, mis sisaldab haigusgeeni.

Seejärel kasutatakse kloonimist, et mingis kromosoomiregioonis asuvate geenide hulgas tuvastada konkreetne haigusseoseline geen. Selle strateegia tulemusel avastati NKX2.5 geen (11). Mõned uurijad on positsioonilist kloonimist kasutanud edukalt ka ühe geeni muutusega seotud sündroomsete haiguste korral.

Seesugune meetodika ei sobi aga haigusgeeni otsimiseks kompleksse pärilikkusmustriga või heterogeensete haiguste korral, näiteks avatud arterioosjuha puhul. Sellisel juhul eelistatakse kasutada kandidaatgeeni uuringut: uuritakse mutatsioonide esinemist geenides, mis on teadaolevalt seotud südame tekke ja arenguga (nn kardiogeensed geenid) või reguleerivad seda. Sobiva kandidaatgeeni leid-

misel on seda võimalik uurida erinevate mutatsioonide suhtes.

**KSSRI GENEETILISED PÕHJUSED**

Pärilikke kaasasündinud südamerikkeid saab jaotada sündroomseteks ja mittesündroomseteks. Sündroomsete rikete korral lisandub südamerikkele teiste elundisüsteemide haaratus. Põhjused võivad olla nii kromosomaalsed (nt Downi sündroom) kui ka ühe geeni muutused (nt Holti-Orami sündroom), kuid põhjus võib olla ka mitmeteguriline (vt tabel 1). Mittesündroomsed KSSRid esinevad iseseisvatena ehk isoleerituna ja on geneetiliselt väga heterogeensed. Tänapäeval on avastatud seoses südamerikete esinemisega muutusi umbes 20 erinevas geenis (nt TBX5, GATA4, NKX2-5, CRELD1, TBX1, CFC1, Connexin-43) (3). Pärandumisviisi nii sündroomsetel kui ka mitte-

**Tabel 3.** Geenid, mis on identifitseeritud seoses kaasasündinud südamerikete ja nendega seotud sündroomidega

	Pärilikkus	Geen	Lokalisatsioon kromosoomis
<b>Sündroom</b>			
Holti-Orami sündroom	AD	TBX5	12q24
Alagille'i sündroom	AD	JAG1	20p12
Chari sündroom	AD	TFAP2B	6p12
Noonani sündroom	AD	PTPN11	12q24
		SOS1	2q21
		KRAS	12p1.21
CHARGE-sündroom	AD	CHD7	8q12
Ellise - van Creveldi sündroom	AR	EVC, EVC2	4p16
Marfani sündroom	AD	FBN1	15q21.1
Kardio-fatsio-kutaanne sündroom (CFC)	AD	KRAS	12.p1.21
		BRAF	7q34
		MEK1	15q21
		MEK2	7q32
Costello sündroom	AD	HRAS	11p15.5
<b>Kaasasündinud südamerike</b>			
Perekondlik südamerike (ASD, A-V-blokaad)		NKX2.5 (CSX)	5q34-q35
TGA, DORV		CFC1	2q21
TGA		PROSIT240	12q24
Fallot' tetraad		ZFPM2/FOG2	8q23
		NKX2.5 (CSX)	5q34-q35
		JAG1	20q12
AVSD		CRELD1	3p21
ASD/VSD		GATA4	8p23
Heterotaksia ehk <i>situs inversus</i>		ZIC3	Xp26
		CFC1	2q21
		ACVR2B	3p21.3-p22
		LEFTYA	1q42.1
Supravalvulaarne aordiklapistenoos		ELN	7q11

AD – autosoom-dominantne; AR – autosoom-retsessiivne; ASD – kodadevaheseina defekt; TGA – suurte arterite ümberasetus; DORV – kopsutüve ja aordi väljumine südame paremast vatsakesest; AVSD – atrioventrikulaarse vaheseina defekt; VSD – vatsakestevaheseina defekt.

sündroomsetel haigusvormidel on samuti väga mitmekesine, olles nii autosoom-dominantne (AD) kui ka autosoom-retsessiivne (AR) (vt tabel 3).

## 1. FISH-MEETODIL IDENTIFITSEERITAVAD MIKRODELETSIIONI SÜNDROOMID

**CATCH fenotüüp** (vana nimetusega DiGeorge'i sündroom, velo-kardio-fatsiaalne sündroom või Takao sündroom) arvati esialgu olevat harva esinev lõpuskaarte süsteemi arengudefekt. Sündroomi iseloomustavad südame arengurike, tuumuse ja paratüreoidnäärmete hüpo- või aplaasia ning omapärane näo fenotüüp. FISH-analüüsil esineb mikrodeletsioon 22. kromosoomi pikal õlal (q) kuni 90%-l kliiniliselt diagnoositud juhtudel. Mikrodeletsiooni esinemissageduseks hinnatakse 1 juht 5950 sünni kohta (12). Kliiniline pilt on 22q11.2 deletsiooni korral väga varieeruv isegi ühes ja samas perekonnas. Kõige sagedasemad tunnused on südame arengurike, suulae anomaaliad, kõnedefektid ja õppimisraskused. Harvemini esineb neeru arengudefekte, hüpokaltseemiat, immunodefitsiitsust, skeleti anomaaliad ning kasvuhormooni puudulikkust. 22q11.2 deletsioon pärandub autosoom-dominantselt (6–28%-l juhtudel esineb mutatsioon ka ühel vanematest), paljudes perekondades avastatakse perekondlik vorm alles pärast haige lapse sündi (13). Sagedasemad südamerikked, mis on seotud 22q.11.2-ga, on Fallot' tetraad, ühine arterioosne tüvi, vatsakestevaheseina defekt (VSD), aordikaare anomaaliad.

**Williamsi-Beureni sündroom** on autosoom-dominantselt päranduv haigus sagedusega 1 : 7500 (14). Seda iseloomustavad kaasasündinud südamerike, infantiilne hüperkaltseemia, skeleti ja neeru arenguanomaaliad, kognitiivne käitumishäire ning omapärane fenotüüp. Enamikul juhtudest on tegemist *de novo* tekkinud mikrodeletsiooniga 7. kromosoomi pika õla regioonis 11.23. Umbes 90%-l kliinilise diagnoosiga patsientidel on olnud võimalik diagnoos kinnitada ka FISH-meetodil – deletsiooni

esinemine 7q11.23 regioonis, kus asub ELN geen (3). Kliinilises pildis esineb suur varieeruvus.

Südameriketest esineb kõige sagedamini aordi supravulvaarset stenoosi, sageli koos kopsuarteri supravulvaarse ja perifeerse stenoosiga. Geno-fenotüübi korrelatsiooni uuringutel on leitud, et mida suurem on deletsioon, seda väljendunum on kliiniline pilt. Kuna kõik sündroomile iseloomulikud sümptomid ei avaldu väikelapseas, kui diagnoositakse südamerike, siis on oluline testida supravulvaarse aordistenoosiga lapsi Williamsi sündroomi suhtes.

## 2. ÜHE GEENI HÄIRED

Viimase 15 aasta jooksul on toimunud kiire areng kaasasündinud südamerikete molekulaargeneetiliste põhjuste kindlakstegemisel. Tabeli 3 alumises osas on näidatud kaasasündinud südamerikked, mille puhul on leitud haigusega seondud geen (3). Teatud südamerikete korral on leitud seos rohkem kui ühe geeniga.

Samuti avastatakse järjest enam gene (muutusi geenides), mis on seotud erinevate geneetiliste sündroomidega (vt tabel 3). Järgnevalt on toodud illustreerimiseks kolm sündroomi, kus üks juhtiv sümptom on kaasasündinud südamerike.

**Alagille'i sündroom (AGS)** on autosoom-dominantne haigus, mida algselt defineeriti kui sapijuha puudumist, millega kaasnes 3 järgmist tunnust: kolestaas, südame, skeleti või silma arengurike ning omapärane fenotüüp. AGS on kõige sagedasem lapseas esineva kroonilise maksahaiguse põhjus esinemissagedusega 1 : 70 000 (15). Südame-veresoonkonna arengurikkeid esineb > 90%-l ASGiga patsientidest. Kõige sagedamini kirjeldatakse kopsuarterite perifeersete harude hüpoplaasiat, Fallot' tetraadi ja pulmonaalklapi stenoosi, samuti on kirjeldatud südame vasaku poole ning vaheseinte defekte. Tsütogeneetilisel uuringul on 3–7%-l patsientidest leitud deletsioon 20. kromosoomis lühikese õla regioonis 20p12 (16). Sellesse kromosoomi piirkonda on kaardistatud

geen JAG1. Rohkem kui 90%-l kliinilise AGS-diagnoosiga patsientidest on leitud spetsiifilisemal uuringul erinevaid mutatsioone JAG1 geenis (17).

**Noonani sündroom (NS)** on autosoom-dominantne haigus, mida iseloomustab väike kasv, tüüpiline näo düsmorfism, lai (tiibjätketega) kael, rindkere deformatsioonid ja südame arengurikked. Südame haaratus esineb 50–80%-l juhtudest, kõige sagedamini kirjeldatakse kopsuarteriklapi stenoosi ja hüpertroofilise kardiomiopaatia. Teistest südameriketest on kirjeldatud sekundaarset kodadevaheseina defekti (ASD), atrioventrikulaarset vaheseina defekti (AVSD), mitraalklapi anomaaliaid, aordi koarktatsiooni, Fallot' tetraadi. Esinemissageduseks hinnatakse 1 juht 1000–2500 elussünni kohta (18). NS on heterogeenne. Tänapäevaks on NSiga seotud mitmeid erinevaid mutatsioone neljas erinevas geenis: PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1 (19–22). Esimesena kirjeldati muutusi geenis PTPN11, mis lokaliseerub 12. kromosoomis. PTPN11 kodeerib valku türosiinfosfataasi – SHP-2. SHP-2-l on oluline roll paljude bioloogiliste protsesside signaali ülekandel, sealjuures ka semilunaarklappide formeerumisel. Mutatsioon PTPN11 geenis on tuvastatud 40–50%-l NS-patsientidest, sagedamini perekondlikel juhtudel ning patsientidel, kellel on diagnoositud pulmonaalklapi stenoos (18). Mutatsiooni esinemise korral on haiguse penetrantsus peaaegu 100%, kuid ka perekonnas esineb olulist fenotüübilist varieeruvust. Mutatsiooniga PTPN11 geenis on seotud lisaks NSile veel kaks sündroomi: Leopardi sündroom ning Noonani-sarnane hiidrakude kolde sündroom.

**Holti-Orami sündroom (HOS)** on autosoom-dominantselt päranduv “südamekäär” sündroom, mida iseloomustab kaasasündinud südamerike ja käe arengudefekt. Esinemissageduseks hinnatakse 1 : 100 000, ning kuigi haigus pärandub Mendeli seaduste alusel, on 85%-l juhtudest tegemist *de novo* mutatsiooniga (23). Kõikidel kirjeldatud patsientidel on diagnoositud preak-

siaalne radiaalne malformatsioon (nt trifalngiaalne, hüpoplastiline või puuduv põial ja/või kodarлуу düsplaasia). Kui on tegemist teiste käe arenguriketega, on HOS ebatüüpiline. Südameriketest on 75%-l juhtudel tegemist vaheseinte defektiga, millega võib kaasned atriioventrikulaarne juhtehäire. Harva on kirjeldatud kombineeritud südameriket. HOS on põhjustatud mutatsioonist TBX5 geenis (24). TBX5 on *T-box*'i transkriptsiooniteguri geen, mis asub 12. kromosoomis (pika õla regioonis 12q24.1). *T-box*'i geenid kodeerivad arengu regulatsioonis osalevaid transkriptsioonitegureid. Arvatakse, et geeni TBX5 valk osaleb südame arengus ja ülajäsemete identifikatsioonis.

Kui laiemas „südame-käär“ sündroomi rühmas (nt Rothmund-Thomsoni sündroom, Okihiro sündroom, VACTERL (*vertebral, anal, cardiovascular, tracheal, esophageal, rectal, limb buds*) assotsiatsioon) esineb geneetiline heterogeensus, siis arvatakse, et HOSi puhul seda ei esine. Mutatsioonianaaluüsigas on leitud muutused 75%-l patsientidest ning ülejäänutel on suure tõenäosusega tegemist mutatsiooniga geeni regulatoorses osas või on tegemist sellise mutatsiooniga, mida ei ole võimalik kasutusel olevate meetoditega tuvastada (25).

### 3. MITTESÜNDROOMSED ÜHE GEENI HÄIRED

Uuringud on näidanud, et ka mittesündroomse KSSRi korral võib tegemist olla mutatsiooniga ühes geenis.

Schott kaasautoritega (11) identifitseeris 1998. a mutatsiooni geenis NKX2.5 neljas erinevas perekonnas indiviididel, kellel oli diagnoositud **isoleeritud kodadevaheseina defekt (ASD) ja/või atrioventrikulaarne juhtehäire**. NKX2.5 valk on südame *homeobox* ehk koospetsiifiline transkriptsioonitegur. NKX2.5 geen asub 5. kromosoomis, osaleb südame morfogeenesi algetappidel ja ekspresseerub kõigis südame müotsüütides südame arengu kaudu (26). Geen kuulub geenide perekonda NK2 *homeobox*. *Homeobox*'i geenid on olulised koospetsiifiliste geenide ekspressiooni

regulatsioonil, olles vajalikud kudede diferentseerumisel (27). Eelnevates uuringutes on hiire puhul näidatud, et mutatsioonid NKX2.5 geenis peatavad südame arengu lingu moodustamise ehk *looping*'u etapis ja on embrüonaalselt letaalsed (28). Inimese südame patoloogiatest on NKX2.5 mutatsioonid seotud atriaalsete, ventrikulaarsete ja konotrunktaalsete septatsiooni defektidega, hõlmaste klappide moodustumisega ja atrioventrikulaarse juhtesüsteemi arenguga. On näidatud, et kodadevaheseina defektiga (ASD) patsientidel, kes kannavad NKX2.5 mutatsioone, on kogu elu kestev äkksurma risk (7, 11).

Garg kaasautoritega (29) identifitseeris 2003. a mutatsiooni GATA4 geenis kahes perekonnas, kus oli diagnoositud mittesündroomne **südamevaheseinte defekt**. GATA4 ehk "*GATA binding protein 4*" tähistab nukleotiidide G, A, T ja A järgnevust enamiku geenide ees asuvas promootori piirkonnas ehk GATA-motiivi, millele kinnitub GATA4 valk. Tegemist on 8. kromosoomis asuva transkriptsiooniteguri geeniga, mis kodeerib spetsiifilist *zink-finger*-valku. Arvatakse, et GATA4 poolt kodeeritud valk reguleerib embrüogeneesis ja müokardi diferentseerumises ning funktsioonis osalevaid gene, võimendades transkriptsiooni südames, gonaadides ja sooles (30). Seega on tegu südame varases arengus osaleva geeniga. GATA4 perekonna valgud on ainsad praegu teadaolevad valgud, mis ekspresseeruvad südame kõigis osades: endokardis, müokardis ja suurte veresoonte endoteelis (31). Mutatsioonid GATA4 geenis on inimesel seotud erinevate kaasasündinud defektidega geeni funktsioonikao tõttu (29).

Geenid GATA4, TBX5 ja NKX2.5 kodeerivad valke, mis on üksteisega funktsionaalselt seotud.

**Atrioventrikulaarse vaheseina defekti (AVSD)** korral on leitud seos geeniga CRELD1 ehk *Cysteine Rich with EGF-Like Domains 1*. CRELD1 kodeerib raku pinnal asuvat adhesioonimolekuli, mis ekspresseerub arenevas südames. Süda-

meriketest on CRELD1 geen seotud eelkõige osalise AVSDga, millega kaasneb kodadevaheseina defekt ja heterotaksia sündroom (*situs inversus*) (32).

Kirjanduses on näidatud mitmeid gene (ZIC-3, CFC1, LEFTYA) seoses **paremal vasaku telje determinatsiooniga** loomudelitel. Kõige sagedamini on kirjeldatud mutatsioone CFC1 geenis (33), mis kodeerib varases embrüogeneesis parem-vasak-determinatsioonis osalevat epidermaalset kasvutegurit Cripto (34). CFC1 on üks neljast EGF-CFC perekonna liikmest, mis arenevas hiire embrüos ekspresseerub sümmeetriliselt (35). CFC perekonna valgud on selgroogsete embrüogeneesi raku sisestes signalisatsiooniradades võtmeroll ja nad osalevad parem-vasak-sümmeetria tekkes. Mutatsioonid selles geenis võivad põhjustada autosoomset vistseraalset heterotaksiat (*situs inversus*) (33).

## KOKKUVÕTE

Kaasasündinud südamerikete tekkepõhused on heterogeensed, hõlmates nii keskonnategureid kui ka geneetilisi põhjusi. Geneetiliste tegurite toimet püütakse tänapäeval kindlaks teha molekulaarsete uuringutega ja kasutada saadud teadmisi uute juhtude ärahoidmiseks ning raviskeemide täiustamiseks. Teada on ligikaudu 20 erinevat KSSRidega seotud geeni, mis osalevad erinevate fenotüübiliste tunnuste kujundamisel, samas võib kindel fenotüüp kujuneda ka mitme erineva geeni koostoimel. Eri peredes ning rahvastikurühmades võivad ühe ja sama südamerikke põhjuslikud muutused olla erinevates geenides. See näitab, et KSSR võib olla põhjustatud mitme defektse geeni koostoimest, millest osa on veel leidmata. Võib oletada, et mittetäielik penetraantsus ja variaabel ekspressiivsus perekondlike KSSR-juhtude puhul on nende häirete päriliku olemuse alahindamise põhjuseks. Seepärast soovitatakse juhul, kui perekonna anamneesis on rohkem kui üks KSSR-juhtum, testida kõiki perekonnaliikmeid kliiniliselt ja vajaduse korral geneetiliselt (36).

Tänu kardiokirurgia arengule on aidatud elule aina rohkem lapsi, kellel on diagnoositud kaasasündinud südamerike. Erinevate autorite hinnangute alusel ületas KSSRiga täiskasvanute rahvastikurühm tõenäoliselt miljoni inimese arvu 2005. aastal (3). See tõstatab palju uusi väljakutseid meditsiinile, sealhulgas ka geneetikale.

Kuigi on tehtud edusamme diagnostikas ja ravis, on meie teadmised KSSRi põhjuste kohta veel piiratud. Et parandada südamerikete ravivõimalusi (nt südame vasaku poole hüoplaasia), tuleb täpsemalt teada KSSRi tekkepõhjuste bioloogilist baasi.

On vaja teada KSSRi geneetilisi põhjuseid, sest kaasatud võivad olla ka teised elundisüsteemid. Sellest aga sõltub prognoos ja kliiniline kulg. Täpne diagnoos on vajalik kordusriski hinnangu andmiseks perekonnale. Arenenud riikides liigutakse KSSRi molekulaarse diagnostika suunas (29, 32, 37).

#### **KSSRI MOLEKULAARSE DIAGNOSTIKA HETKESEIS EESTIS**

KSSRi tsütogeneetilise diagnostikaga tegeletakse Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuses 1990. aastast ning FISH-analüüs on võimalik alates 2000. aastast. 2006. aastal alustati Tartu Ülikoolis biotehnoloogia (TÜMRI) ja inimese bioloogia-geneetika õppetooli (ÜMPI) laborites uuringuid, et välja töötada DNA-diagnostika protokollid KSSRi-seoseliste geenide uurimiseks molekulaarsete meetoditega ning alustatud on KSSRi-patsientide,

esialgu peamiselt perekondlike juhtumite molekulaarset diagnostikat.

Milliseid patsiente me molekulaarselt uurime? Uuringurühma kaasatakse probandid, kelle perekonnas on rohkem kui ühel isikul diagnoositud KSSR. Geneetikakeskuses tehakse kõigile patsientidele eelnevalt sugupuu ja fenotüübi uuring, kromosoomianalüüs kromosoomianomaaliatega ja 22q11.2 mikrodeletsioonide välistamiseks. Kuidas leitakse kandidaatgeen? Kirjanduse ja andmebaaside infost lähtudes otsitakse uuritava fenotüübile sobiv kandidaatgeen. Välja on töötatud tööprotokollid 5 geeni uurimiseks: CRELD1, GATA4, CFC1, NKX2.5 ja PTPN11.

Projektis osalevad TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus, kardioloogiakliinik, lastekliinik, Tallinna Lastehaigla geneetikateenistus ja TÜ arstiteaduskond. Töö eesmärgiks on uurida KSSRi geneetilisi põhjusi ja tulemustele toetudes täiustada diagnostikavõimalusi. Uuringu teostamiseks on olemas Tartu Ülikooli inimuuringu- te eetika komitee luba nr 139/22.

Kaasasündinud südameriketega lapsed on oodatud geneetiku konsultatsioonile, kus on võimalik teha nii tsütogeneetilisi uuringuid kui ka näidustusel molekulaarseid uuringuid. Kõik uuringud on võimalik teha tasuta ETF teadusgrandi GARMF6573 raames.

Projekti rahastaja on ETF (grant nr 6573). 2006. a veebruarist augustini sihtfinantseeriti projekti grandist SF0182721s06.

*kai.muru@kliinikum.ee*

#### **KIRJANDUS**

1. Pelech AN, Broeckel U. Toward the etiologies of congenital heart diseases. *Clin Perinatol* 2005;32(4):825–44.
2. Bruneau BG. The developing heart and congenital heart defects: a make or break situation. *Clin Genet* 2003;63(4):252–61.
3. Pierpont MR, Basson CT, Benson DW Jr, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2007;115(23):3015–38.
4. Hoffman JJ. Autoregulation and heart rate. *Circulation* 1990;82(5):1880–1.
5. Brennan P, Young DI. Congenital heart malformations: aetiology and associations. *Semin Neonatol* 2001;6:17–25.
6. Matsuoka R. Study of the vertebrate MHC multigene family during heart development. *Adv Exp Med Biol* 2003;538:17–30.
7. Grossfeld PD. The genetics of congenital heart disease. *J Nuclear Cardiology* 2003;10(1):71–6.
8. Bernier FP, Spaetgens R. The geneticist's role in adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006;24:557–69.



9. Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, et al. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(3):756–63.
10. Johnson MC, Hing A, Wood MK, et al. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1997;70:292–8.
11. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998;281:108–11.
12. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101–7.
13. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003;63:308–13.
14. Stromme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002;17(4):269–71.
15. Krantz ID, Colliton RP, Genin A, et al. Spectrum and frequency of jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998;62:1361–9.
16. Krantz ID, Rand EB, Genin A, et al. Deletions of 20p12 in Alagille syndrome. Frequency and molecular characterization. *Am J Med Genet* 1997;70:80–6.
17. Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat* 2006;27:436–43.
18. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70:1555–63.
19. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465–8.
20. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:75–9.
21. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38:331–6.
22. Razaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:1013–7.
23. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 1994;330(13):885–91.
24. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997;15:30–5.
25. McDermott DA, Bressan MC, He JIE, et al. TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Ped Research* 2005;59(5):981–6.
26. Olson EN. A decade of discoveries in cardiac biology. *Nat Med* 2004;10(5):467–74.
27. Shiojima I, Komuro I, Inazawa J, et al. Assignment of cardiac homeobox gene CSX to human chromosome 5q34. *Genomics* 1995;27(1):204–6.
28. Lyons I, Parsons LM, Hartley L, et al. Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeo box gene Njx2-5. *Genes Dev* 1995;9(13):1654–66.
29. Garg V, Kathiriyai IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003;424:443–7.
30. Arceci RJ, King AA, Simon MC, et al. Mouse GATA-4: a retinoic acid-inducible GATA-binding transcription factor expressed in endodermally derived tissues and heart. *Mol Cell Biol* 1993;13(4):2235–46.
31. Kuo CT, Morrissey EE, Anandappa R, et al. Mouse GATA-4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev* 1997;11(8):1048–60.
32. Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, et al. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet* 2003;72:1047–52.
33. Bamford RN, Roessler E, Burdine RD, et al. Loss-of-function mutations in the EGF-CFC gene CFC1 associated with human left-right laterality defects. *Nat Genet* 2000;26:365–9.
34. Shen MM, Schier AF. The EGF-CFC gene family in vertebrate development. *Trends Genet* 2000;16(7):303–9.
35. Shen MM, Wang H, Leder P. A differential display strategy identifies Cryptic, a novel EGF-related gene expressed in the axial and lateral mesoderm during mouse gastrulation. *Development* 1997;124:429–42.
36. Benson DW, Sharkey A, Fatkin D, et al. Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. *Circulation* 1998;97:2043–8.
37. Sarkozy A, Esposito G, Conti E, et al. CRELD1 and GATA4 gene analysis in patients with nonsyndromic atrioventricular canal defects. *Am J Med Genet* 2005;139:236–8.

## SUMMARY

### Genetic basis for congenital heart defects

Congenital heart defect (CHD) is the most common birth defect, affecting 4–10/1000 of liveborn infants. There is strong evidence supporting a genetic etiology for most congenital heart defects in human beings. This is exemplified by the recurrence of CHD in the same family, associations with specific chromosomal abnormalities and high occurrence of heart defects occurring in dysmorphic syndromes, which are often due to a genetic etiology.

The commonest context for CHD is an infant with no other problems (“isolated” or “non-syndromal” CHD); however, CHD may be just one component of a number of genetics, teratogenic or idiopathic childhood malformation syndromes (“syndromal” CHD). There are a number of genetic tests that can assist in diagnosing genetic alterations in the child with CHD. These include cytogenetic techniques, fluorescence in situ hybridization

(FISH) and DNA mutation analysis. Research into the genetics and inheritance of CHD is progressing rapidly. Studies have shown that nonsyndromic CHD can result from single-gene defects, to date about 20 genes have been identified (e.g. TBX5, GATA4, NKX2-5, CRELD1, TBX1, CFC1, Connexin-43). This article presents a brief summary of some genetic syndromes including CHD and of the genes involving isolated CHD with a single-gene defect.

For the clinician managing a child with CHD, it is very important to determine whether there is an underlying genetic pattern (e.g. deletions, duplications or mutations), for the following reasons: there may be involvement of some other important organ system; there may exist prognostic information for clinical outcome; there may be important genetic reproductive risks that the family should know; and there may be other family members for whom genetic testing is appropriate.