

A szívbetegségek genetikai örökletessége

Prof. Dr. Kárpáti Pál c. egyetemi tanár

A szerző szakirodalmi adatok alapján összefoglalja a genetikailag öröklődő szívbetegségeket. A genetika tudománya ismeri a familiaris dilatativ, obstructiv, arrhythmogen jobbkamrai cardiomyopathia, a Romano-Ward, a Brugada, a Marfan, a Wolff-Parkinson-White szindrómák klinikumát, gyakoriságát és genetikai vonatkozásait. Ezekben a ritka kórképekben az öröklődést egy gén vagy géncsoport mutációja, transzlokációja okozza. Az epigenetika számos új, gyakoribb, öröklődő betegséget foglal össze, amelyek nem járnak együtt a DNS szekvenciájának megváltozásával.

This review summarizes – based on the on the survey of related data in the literature – the genetic familiar inherited rare heart diseases. The author gives an overview of predisposition, incidence, diagnostic and genetic criteria of familiar dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Romano-Ward, Brugada, Marfan and Wolff-Parkinson-White syndromes. In these rare diseases genetic mutation or translocation causes the different disorders of the heart. Epigenetic data are also reviewed which explain the pathology of several common inherited diseases without any alteration of DNS sequences.

Gyakran fordulnak hozzám a betegek azzal a kérdéssel: doktor úr, az édesapám infarktuszban halt meg. Mondja meg nekem, lehet ezt a betegséget örökölni? Egyáltalán, örökölhetőek-e a szívbetegségek? Válaszom, rövid és nemleges. A nem válaszom azonban – mint alább ismertetésre kerül – egyáltalán nem pontos és a tudomány jelen állása szerint felületes. A genetikai betegségeket DNS szekvenálással és családfa kutatással lehet igazolni. Szívbetegségek esetén ez kiegészítendő invazív vizsgálatokkal és szívizom biopsziával. Ahhoz, hogy pontosabb információkhoz jussunk szükséges áttekinteni az orvosi genetika újabb eredményeit, az idáig vezető út állomásait, végül a jövő kilátásait [1, 2, 3].

Egy évszázaddal ezelőtt már tudtuk, hogy az örökletes tulajdonságok hordozói a gének, amelyek az élőlények sejt-magjában találhatóak. A gének – mint később kimutatták – dezoxiribonukleinsav (DNS) láncmolekulák, amelyek a sejtoszódás során megkettőződnek, és ezek az öröklődés jól ismert tényezői.

A hosszú DNS láncmolekula négyféle nukleotidból (adenin, timin, citozin, guanin) tevődik össze. A 26 000 gén-pár 3,2 milliárd bázispárt jelent, ez a 2 méter hosszúságú DNS, amely a sejt-magban összetekeredve található, és a sejtoszódás során kromoszómák formájában rendeződve mikrosz-

kóposan is felismerhető. Az ember 23 pár kromoszómával rendelkezik, melyek közül egy pár a nemek meghatározója: XX a női, az XY a férfi nemet jelenti. A négy nukleotid sorrendje az az információ, amely a genetikai kód segítségével megszabja a fehérjeláncot alkotó aminosavak sorrendjét.

A genetika fejlődéstörténetét Darwin és Mendel munkásságával szokták kezdeni. 1882-ben Walther Flemming, majd 1900-ban Thomas Morgan írták le a kromoszómákat, az utóbbi a kromoszómákról már mint génhordozókról beszél. 1953-ban Watson J.D és Crick F. egy modellt alkottak, amely szerint a DNS egy kettős hélix (spirál) szerkezetű. 1980 óta képesek vagyunk az az egész génsorrendet vizsgálni, és végül 1989-ben az NIH (Nemzeti Egészségügyi Intézet USA) nagy anyagi hozzájárulással lehetővé tette, hogy az emberi genom szekvenciáját lehessen vizsgálni [4]. A teljes humán örökítőanyag azonosítása, az öröklődés törvényeinek felismerése, és a teljes humán örökítő anyag (genom) szekvenciájának megállapítása, 2000-ben befejeződött. Mintegy 20-25 ezer gént sikerült azonosítani és számos szabályozó mechanizmust felfedezni. A gének katalógizálása megadta a kromoszómán található gének helyét és sorrendjét [5, 6, 7].

Az öröklődés autoszomális domináns vagy recesszív. Az előbbi azt jelenti, hogy a beteg gén nem a 23. azaz az X vagy Y kromoszómán van és azt, hogy ha két azonos tulajdonságot örökítő gén (allél) közül csak az egyik hibás, a betegség klinikai tünetei akkor is manifesztálódnak. Recesszív öröklődés azt jelenti, hogy a betegség csak akkor alakul ki, ha a másik gén nem domináns. A véletlen szabályai szerint lehetséges, hogy az utód a beteg szülő egészséges allélját örökli ezért nem betegszik meg és nem örökíti tovább a betegséget.

Az út, amely napjainkig vezetett, nem volt zökkenőmentes. A genetikát politikai támadások érték a szovjet tudomány oldaláról, tagadták jelentőségét, és meghamisította a hitleri Németország, mely összekapcsolta a fajelmélettel a rasszista nézetekkel. Ártatlan emberek százezrei estek áldozatául az értelmetlen genetikai vizsgálatok elvégzésének. A tudomány szerencsére megtalálta az örökléstan helyét és a genetika ma az tudományok, és ezen belül az orvostudomány legígéretesebb elméleti és gyakorlati területe. A kutatások iránya szerteágazó. Az onkológiában a daganatok genetikai elemzése segíti a hatásos kemoterápiás lehetőséget kiválasztani a sorrendiséget meghatározni. Egy sor belgyógyászati, ideggyógyászati stb. betegségben rájöttek arra, hogy a gyógyszerek egyik betegnél hatásosak, a másiknál azonos diagnózis mellett is ezzel ellentétesen mellékhatások jelentkeznek. A személyre szabott gyógyítás ma még legtöbb betegségben csak elképzelés, de a jövő útjai ide vezetnek.

Az alábbiakban a bevezetőben a beteg által feltett kérdésre igyekszem pontosabb választ adni és egyes szívbetegségek genetikai vonatkozásait összefoglalni.

FAMILIARIS DILATATÍV CARDIOMYOPATHIA

A dilatatív cardiomyopathia számos ismert okra vezethető vissza. Ezek: vírusos, autoimmun eredetű, alkoholos, toxikus, más szívbetegséghez társuló betegségek, amelyekre jellemző a progresszív súlyos szívelégtelenség tünetegyüttese. Ez a betegcsoport képezi a szívtranszplantáció egyik gyakori indikációját. A familiáris genetikus megbetegedés külön csoportot képez. Mintegy 30 génről lehetett kimutatni, hogy szerepük van ennek a kórképek kialakulásában. A TTN gén mutációja káros folyamatokat indít el egy a szívizom sarcomerében található titin nevű protein képződésében. A titinnek számos fontos szerepe van a sarcomer funkciójában. Ez szabályozza a szívizom strukturáját, flexibilitását, stabilitását, valamint az új sarcomer sejtek képződését. Jelenleg még nem ismert, hogy más gének mutációja milyen mechanizmus szerint okozhat familiáris örökítő cardiomyopathiát, de a betegség tünetei, a szívizomzat meggyengülése, elvékonyodása a progresszív szívelégtelenség mindegyik genetikai formában azonos [8, 9].

Az öröklődési folyamat autoszomális domináns jellegű, mely azt jelenti, hogy az egyik szülő egy domináns génmutációja elegendő az utód megbetegedéséhez és a folyamat fenntartásához. A felmenő génmutációja nem jelenti feltétlenül az öröklési folyamat folytatódását és az utódokban a tünetek manifesztálódását. Ezzel magyarázható, hogy genetikusan determinált familiáris dilatatív cardiomyopathia előfordulása csökkenő tendenciájú.

Ritkábban fordul elő az autoszomális recesszív öröklési forma, amely azt jelenti, hogy mindkét szülő hordozója a mutálódott génnek anélkül, hogy náluk a betegség tünetei jelentkeznenek. Más ritka esetekben az X kromoszómához kötött öröklési formával találkozunk, amikor az anyai két X kromoszóma egyike mutálódott. Az anya ilyen esetekben hordozója a betegségnek az utódok megbetegedése valószínű.

FAMILIARIS HYPERTROPHIAS CARDIOMYOPATHIA

A familiáris hypertrophias cardiomyopathia jellemzője a balkamra egészének vagy meghatározott részeinek hypertrophijája. A kórfolyamat előfordulási gyakorisága 1:500 ember. A betegség jellemzően a septum baloldalának alsó területét érinti. Ritkábban ráterjedhet a jobboldali régióra is. A folyamat hemodinamikai következményekkel jár, csökkenti az oxigenizált vér kiáramlását az aortába és az egész szervezet, valamint a szívizomzat csökkent oxigén elláttságához vezet. Legtöbbször a pubertás időszakában, vagy fiatal felnőtt korban jelentkeznek a tünetek: típusos szisztoles zöreje, mellkasi fájdalom, dyspnoe, szédülés, gyengeség, ritmuszavarok, hirtelen halál. A tünetek természetesen különböző jellegűek lehetnek, előfordulnak hosszan tünetmen-

tes betegek is, illetve van, amikor a hirtelen halál és azt követő boncolás utal a kiindulási állapotra. Igen fontos a pontos diagnózis felállítása, elsősorban az echokardiographia, valamint a balkamrai angiográfia elvégzése és értékelése [10, 11].

Számos gén mutációja okozhat familiáris hypertrophias cardiomyopathiát: MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI 3 valamint több még nem kellően identifikált gén. A gének által a myocardium kontrakciójában fontos szereppel bíró fehérjék, a szív működés fontos struktúrái. Ezek a sarcomerek egészségeseken egyaránt vastag és vékony filamentumokat képeznek. Az a fehérje, amelyet MYH7 termel (beta myosin nehéz lánc) a sarcomer vastag filamentuma. A MYBPC3 gén (a myosin-kötő protein C) a vastag filamentumot segíti a szívizom összehúzódásában. A TNNT2 és TNN13 gén szabályozza a troponin- és troponin-T képződését (troponin komplex), amely megtalálható a sarcomerek vékony filamentumában. Ezeknek a filamentumoknak igen fontos szerepe van a szívizomzat kontrakciójának és relaxációjának regulációjában. A génmutáció pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert, valószínű, hogy a mutációban a fehérje egyes komponensei változnak meg, és okozzák a sarcomer funkciójának károsodását és a szívizom kontrakciójának romlását [12].

A betegség öröklési folyamata autoszomális domináns, ami azt jelenti, hogy elegendő egy szülő mutálódott génje a folyamat manifesztációjához.

ARRHYTHMOGEN JOBB KAMRAI CARDIOMYOPATHIA (ARVC)

Az ARVC leginkább fiatal felnőtt korban alakul ki (gyakrabban férfiakon), mint egy olyan rendellenesség, melyet elsősorban a jobb kamra szabad falának rendellenes működése jellemez. A kórkép klinikai vonatkozásait, diagnosztikáját Marcus és mtsai., genetikai vonatkozásait den Haan és mtsai írták le [13, 14]. A dilatáció területén a kamra fala elvékonyodik, a folyamat az epikardium felől az endokardium felé terjed. Legfontosabb tünete az arrhythmia és gyakori hirtelen szívhalál (néha ez a betegség első tünete). A beteg szapora szív működést, nehézlégzést jelez, melyhez gyengeség társul. A ritmuszavar legtöbbször bal Tawara szárblokk mintájú monofonn kamrai tachycardia. Az EKG-n jellegzetes a jobb prekordialis elvezetésekben megjelenő negatív T hullám, a jobb prekordialis elvezetésekben jobb Tawara szárblokk nélkül. Ritka kórkép, autoszomális domináns öröklődésű, főleg Észak-Olaszországban és Görögországban fordul elő, 1000 ember közül 1-nél állapítható meg. A betegség diagnosztizálása nem könnyű feladat: echokardiographia, radioizotóp ventriculographia, angiographia, MRI, szívizom biopszia nyújthatnak segítséget.

Az ARVC legalább nyolc gén mutációjával magyarázható. Az úgynevezett desmosomák biztosítják a szívizom sejtek közötti kapcsolatot. A PKP2 gén mutációja, amely az esetek 30-40%-ában jelen van, okozza a desmosomák elváltozást, a szívizom sejtek pusztulását, a jobbkamra izomzatában a fokozatos zsír lerakódást és hegképződést.

ROMANO-WARD SZINDRÓMA

A Romano-Ward szindróma jellemzője a hosszú QT megjelenése az EKG-n, a megnyúlt repolarizációt, amely syncopéhoz és hirtelen szívhalálhoz vezethet. Gyakorisága 1:7000 ember, de lehetséges, hogy nagyobb gyakoriságú, tekintve, hogy a betegek csak a ritmuszavarral szövődött esetekben fordulnak orvoshoz. A betegség genetikai oka a KCNE1, 2, KCNH2, KCNQ1, SCN5A gének mutációja [15]. Ezek a gének fiziológias körülmények között csatornaszerű hálózatot biztosítanak az ion- transzport (kálium és nátrium) számára a sejtfalon történő be-és kiáramlásra. A gének mutációja ezeket az ionáramlásokat zavarják meg, és ezáltal ritmuszavarokat okoznak. A Romano-Ward szindrómában megismert génmutációval ellentétben az ANK2 fehérje mutációja, mely a sejtfalba beépülve közvetlenül akadályozza meg az ionok áramlását. Jelenleg még nem ismert, hogy az ANK2 gén mutációja okozója lehet-e a Romano Ward szindróma ritmuszavarainak [16]. A Romano-Ward szindróma kezelése általában béta blokkolóval történik.

BRUGADA SZINDRÓMA

Kamrai ritmuszavarral járó betegség, mely gyakran – főleg kezeletlen esetekben – hirtelen szívhalálhoz vezet. A tünetek gyakran nyugalomban, alvás alatt jelentkeznek. Ezért nevezik sok helyen a kórképet hirtelen éjszakai halál szindrómának (SUNDS). Főleg Ázsiában és Japánban fordul elő, gyakorisága 5:10000. A nemek közötti megoszlás szerint a férfiak 8-10-szeres gyakorisággal betegednek meg Brugada szindrómában. Lehetséges, hogy a tesztoszteron hormonnak is valamilyen szerepe van a kórkép megjelenésében. Genetikai oka a SCN5A gén mutációja, de leírtak eseteket CACNA1C, CACNB2, KCNE3 mutációja eseteiben is. A gén fiziológiásan szabályozza a nátrium csatornán keresztül az ion beáramlását a szívizomsejtekbe, mutáció esetén a nátrium beáramlás gátolt, és intracelluláris nátrium hiány következik be. Ritkábban a nem genetikai eredetű Brugada szindróma tüneteit okozhatja gyógyszerhatás, hipertónia, elektrolit zavar is (hypercalcaemia, hypokalcaemia).

A betegek EKG-ja jellegzetes: jobb Tawaraszár blokk mellett 2 mm-t meghaladó, J pontból induló ST eleváció, negatív T hullám figyelhető meg. Ritkábban észlelhető a J pont kisebb elevációja, a T hullám lapos pozitív. Tekintettel arra, hogy a betegek életét elsősorban kamrafibrilláció fenyegeti, a választandó terápia ICD beültetése [17, 18].

MARFAN SZINDRÓMA

A Marfan szindróma igen sok elváltozást okoz az emberi szervezetben, és súlyossága, prognózisa igen változó. A leggyakoribb tünete a szemlencse diszlokációja (ectopia lentis) mely egyik, vagy mindkét szemet érinti. Az aorta kezdeti szakasza a szükségesnél tágabb, néha aorta aneurysma is fennáll. Ez utóbbi elváltozás az életet veszélyeztető

ruptúra lehetőségét vetíti előre. A Marfan szindrómában gyakran észlelhető mitralis prolapsus syndroma (szisztolés zörej) valamint az aorta billentyű záródási elégtelensége miatt regurgitáció (diastolés zörej). Az e betegségben szenvedők általában magas termetűek, hosszú és hátrahajlítható kézujaik vannak. A magas testalkathoz általában sovány-ság, pectus excavatus, scoliosis társul, a betegek myopiások lehetnek, hajlamosak glaukoma fellépésére [19]. A kórkép általában már gyermekkorban diagnosztizálásra kerül.

A betegség gyakorisága 1: 5000. Genetikája jól ismert, az FBNI gén több, mint 600 különböző típusú mutációja felelős a tünetekért. Pontos genetikai vizsgálat csak direkt vagy indirekt szekvenálási eljárásokkal lehetséges. (Sanger-féle módszer, denaturáló liquid kromatografia, heteroduplex analízis stb.) A gén- mutáció lényege, a fibrillin1 károsodása következtében nem képződik microfibrillin, amely fiziológias körülmények között biztosítja a kötőszövetek erejét és flexibilitását [20].

ÖRÖKLŐDŐ SUPRAVENTRICULARIS ARRHYTHMIÁK.

Ebbe a csoportba tartozik a familiáris pitvarfibrilláció (KVLQT1, KCNE2), a WPW szindróma családi autosomalis öröklődő formája (PRKAG2), valamint a főleg Portugáliában előforduló Lenegre szindróma, (AVRT) amelyben progresszíven kialakuló jobb Tawara szárblokk mellett, az atrioventriculáris ingervezetés blokkja figyelhető meg.

A familiáris pitvarfibrillációt genetikailag a Mayo Klinika 2000 betegén végzett vizsgálatban nem sikerült bizonyítani. Egy négy generációs kínai családban viszont a KVLQT1 mutációját mutatták ki (missense mutáció). Ugyanez a kínai munkacsoport egy másik család vizsgálata során KCNE2 gén funkciócseréjét is bizonyította [21].

A WPW szindróma genetikai bizonyítékát Gollob M.S és mtsai szolgáltatották 2001-ben [22], akik két, összesen 70 tagból álló WPW-s családot vizsgáltak, és 12 esetben sikerült DNS vizsgálattal is megerősíteni a PRKAG 2 gén mutációját. A WPW szindróma jellegzetes EKG-ja a rövid PQ idő, a QRS hullámon megjelenő delta-hullám, valamint a betegség gyakori szövődményeként ismert rohamokban fellépő pitvari tachycardia, vagy fibrilláció. A rövid PQ időt (pitvaron történő ingerület terjedés gyorsulása) valószínűleg egy járulékos pálya ingervezetésbe történő belépése okozza. Kezelés nem egyszerű, szükséges a speciális invazív ritmuszavar analízis elvégzése.

EPIGENETIKA

Az előbbiekben ismertettem a klasszikus genetikai okozta szívbetegségek leggyakoribb megjelenési formáit. Ezekben a ritka kórképekben egy adott gén vagy géncsoport mutációja, transzlokációja okozta az elváltozásokat. Az orvos ismeretei alapján kezdeményezett örökléstani vizsgálat – ha lehetősége volt rá, – bizonyítani tudta, hogy például egy dilatatív cardiomyopathiában szenvedő betegségekben vannak-e familiáris öröklődésre utaló jelek, vagy a betegség

nem öröklődő formájával állunk szemben. Azonban ezek a kórfarmák nem elégitették ki az orvosok érdeklődését, és egyre több figyelem fordult a régebbi ismereteink szerint nem magyarázható esetekre, amikor arról beszéltünk, hogy a hajlam, zárt közösség, életmód, életvitel, táplálkozás stb. azonos öröklődő betegségek korai kialakulását teremthetik meg.

A tradicionális genetikai szemlélet számára egy új ismeret alakult ki, amelynek lényege, hogy bizonyos hosszantartó tényezők, – ezeket nevezzük ma már epigenetikai tényezőknek –, öröklődnek anélkül, hogy megváltoztatnák a DNS nucleotid sorrendjét, viszont egyéb öröklődő a génműködés ható változásokat idézhetnek elő. Ezek az ismeretek mintegy igazolni szándékozták a sokáig tagadott Lamarck-i elvet, mely szerint van lehetőség a szerzett tulajdonságok örökölhetőségére.

Az epigenetikai hatások tehát bizonyos körülmények között öröklődnek, és a változások egy része módosítja az utódsejtek funkcióját is. Az epigenetika mechanizmusának megértéséhez azzal kerültünk közelebb, hogy a tudósok rájöttek arra, hogy bizonyos körülmények között a DNS metilációja fontos szereppel bír. A DNS és a hisztin között nyugalomban kötődés van. Ezt a kötést gátolja meg, ha a hisztin lizinje metilálva van, mert a pozitív töltés így kisebb. Amennyiben a pozitív töltés semlegessé válik, a DNS lecsavarodhat a hisztin fehérjéről és a transzkripció megtörténhet. A folyamat során a DNS-hez RNS-polimeráz kötődik, amely a DNS tükörképét, az RNS-t hozza létre. Az RNS-ben nucleotidokban timin helyett uracil, a dezoxiribóz helyett ribóz van. Az így képződött messenger RNS kimegy a citoplazmába, és a riboszómában meghatározza a képződő fehérje, vagy fehérje domén aminosav sorrendjét.

Az epigenetikai öröklődési folyamatokban tehát külső hatások a genetikai rendszer feletti (epi) mechanizmusként működnek. Ilyenek többek között az anyai hatás és az egyedfejlődés, a mitokondriális öröklés, a táplálkozás mennyisége és minőségi összetevői, a fizikai aktivitás, mozgás,

sporttevékenység, psychoszociális hatások, és az egyed életében domináló fényviszonyok [23, 24]. Ezek a hatások indíthatnak el néha az embrióban öröklődő folyamatokat egy-egy meghatározott fejlődési szakaszban.

Az embrio fejlődése folyamán többféle epigenetikus útvonal előtt áll, annak megfelelően, hogy az élet kezdetén a sejtek gyakran úgynevezett válság-krisis perióduson mennek keresztül. Az a mód, ahogyan az egyed a válságokat megoldja, bizonyos öröklődő tulajdonságokat hordoz anélkül, hogy kimutatható génmutáció vagy géntranszlokáció jönne létre. Az anyai hatás sejtmagon kívüli mitokondriális géntárolója (mtDNS) a petesejtől jön létre, 16500 bázispárból áll, és 37 gént tartalmaz. A mitokondriumban ép és károsodott, mutáns mtDNS-ek egyaránt előfordulnak. Ezek a gének valószínűleg több tízezer évvel ezelőtt kerültek a sejtmagon kívüli mitokondriumokba, mint elhalt baktérium fehérjék. A rövidebb, mutálódott mtDNS csoport replikációja előnyösebb az ép mtDNS- szemből.

Ezzel összefüggésben figyelték meg, hogy a rövidebb mtDNS felhalmozódása az utódokban korai öregedést és bizonyos egyéb öröklődő betegségeket indukálhatnak (diabetes mellitus, myopathia, korai atherosclerosis, encephalopathia stb). A korai akcelerált arteriosclerosis a fiatalkori lipoprotein anyagcsere zavarai, az LDL ligand stb. betegségek is a megrövidült mtDNS-el függhetnek össze, és ezek öröklésmentesek domináns. Valószínűleg az epigenetika a jövőben fog utat nyitni egyes betegségek (onkológia, autoimmun betegségek stb.) jobb megismeréséhez és az un. személyre szabott gyógyítás kialakításához.

Talán nem túlzás, ha a dolgozatomat Dr. Falus András akadémikus gondolataival zárom [25]. Falus professzor egy előadását azzal kezdte, hogy a genetika az orvostudományban csak a Holdra lépés, vagy az Újvilág felfedezéséhez mérhető. Az ember áll egy hatalmas könyvekkel teli könyvtár ajtajában és a könyvek a jövőben már mindenki által olvashatóak lesznek.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Elisabeth G.: Genomic Medicine, Cardiovasc Dis, New England J. Med, 2003, 72. 349-360.
- [2] Falus A., Szalai Cs.: Funkcionális genomika perspektívák az orvosbiológiai kutatásban és gyakorlatban, Orvosképzés, 2001. 4. 229-234.
- [3] Carlson E.F.: The Origin of Classical Genetics, Labor. Press, 2004, 3. 675- 683,
- [4] Watson J.D Crick F.H.C.: A Structure of Desoxyribose Nucleic Acid, Nature, 1953. 171. 737-738
- [5] Wilkins M.H.F, Stokes A.R. Wilson H.R.: Molecular Structure of Desoxyribose Nucleic Acids, Nature, 1953. 171. 738-740
- [6] Manton I: Spiral Structure of Chromosomes, Biol. Rev., 1950. 25 486-508
- [7] Nachman M.W.: Single Nucleotide Polymorphism and Recombination Rate in Humans, Trend in Gen, 2001. 17. 481-485
- [8] Csanády M., Högye M. and al.: Familial Dilated Cardiopathy, Brit. Heart J, 1995. 74. 171- 174.
- [9] Keeling P.J. McKenna W.J: Clinical Genetics of Dilated Cardiopathy, Herz, 1994. 121. 2443-2448
- [10] Frey N., Luedde M. and al.: Mechanism of Disease Hypertrophic Cardiomyopathy, Nat. Rev. Cardiol, 2011. 9. 91-100
- [11] Rodrigues JE., Mc Cudden and al.: Familial Hypertrophic Cardiomyopathy, Clin. Biochem, 2009. 42. 755-765
- [12] Ho CY.: New Paradigms in Hypertrophic Cardiomyopathy Insight from Genetics, Prog. Pediatr. Cardiol, 2011.31. 93-98.

- [13] Marcus F.I. Mc Kenn W.J. and al.: Diagnosis of Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia, *Circulation*, 2010. 121. 1533-1541
- [14] den Haan A.D. Tan B.Y. és mtsai: Comprehensive Desmosen Mutation Analysis with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia, *Cardiovasc Genetics*, 2009. 428-435
- [15] Chiang C.E.: Congenital and Acquired Long QT Syndrome, *Card. Rev.*, 2004. 12. 222- 234.
- [16] Towbin J.A. Vatta M.: Molecular Biology and Prolonged QT Syndromes, *Am.J. Med*, 2001. 10. 385- 389.
- [17] Antzelevitch C. Brugada P. és mtsai.: Brugada Syndrome, *Circ. Res*, 2002. 91.1114- 1118
- [18] Juang J.M. Huang S.K.: Brugada Syndrome an Under-recognised Electrical Disease, *Cardiology*, 2004. 101. 157-169
- [19] Keane M.G.: Medical Management of Marfan Syndrome, *Circulation*, 2008.117. 2802-2813.
- [20] Faivre L., Masurel-Paulet A. and al.: Clinical Molecular Study of 320 Children with Marfan Syndrome, *Pediatrics*, 2009. 123. 391 398.
- [21] Chen Y.H. Xu,S,J.: KCNQ1 gain-of-function mutation in familiar AF, *Science*, 2003. 299. 251-254
- [22] Gollob M.H. Green M.S. Identification of a gene responsible for familial WPW syndrome, *New Engl. J. Med*, 2001. 344. 1823-1831
- [23] Jablonka E., Lamb M.J.: Changing Concepts of Epigenetics, *Ann. NY. Acad. Sci*, 2001. 981. 82-96.
- [24] Lederberg J.: The Meaning of Epigenetics, *Scientist*, 2001. 15. 6-10.
- [25] Falus A.: *Mindentudás Egyetem*, Előadás, MTA, 2014. november.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Prof. Kárpáti Pál 1961-ben summa cum laude végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. 1963-65 között az Országos Kardiológiai Intézetben dolgozott. 1965-80 között az Orvostovábbképző Intézet II. Belgyógyászati Klinika egyetemi docense. 1980-96 között a Merényi Gusztáv Kórház belosztály,

1996-2006 között a Fővárosi Szent István Kórház osztályvezető főorvosa, 2003-tól klinikai főigazgató helyettese. Belgyógyász, kardiológus szakvizsgával rendelkezik, PhD fokozatát 1973-ban szerezte, címzetes egyetemi docens 1986-tól. Címzetes egyetemi tanár 1992-től. Kitüntetések: 2004. Köztársaság Arany Érdemkereszt, 2004. Budapest díj. Spec.of Cardiol, and fellow Eur. Soc. Cardiol. 103 publikációja jelent meg, 1 szakkönyv szerzője.

Júniusban ismét lesz Mozgás Éjszakája – Mert a tested megér egy estét!

Ma a világon szinte ugyanannyian halnak bele a mozgásszegény életmódba, mint ahányan a dohányzás miatt életüket veszítik. Ha az emberek elkezdenének rendszeresen mozogni, hét hónappal nőne meg a várható élettartam. A mozgásszegény életmód következtében Magyarországon 35 percnként meghal valaki. Ezen a sokkoló adatokon szeretne változtatni a Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet Egészségkommunikációs Központja azzal az üzenettel, hogy a mozgás is lehet élmény.

Idén nyáron egy estére ismét a mozgásé lesz a főszerep Budapest szívében. Június 27-én éjszaka az Egészségkommunikációs Központ ismét megrendezi a Mozgás Éjszakáját, a tavalyihoz képest még nagyobb helyszínen és még több sportággal várjuk a mozogni vágyókat a Hősök terén és a Városligetben. Az eseményt Navracsics Tibor, az Európai Bizottság kulturális, oktatási, ifjúságpolitikai és sportügyi biztosja nyitja meg.

Mi magyarok kifejezetten inaktívak vagyunk. Ugyan az Eurobarometer adatai szerint az elmúlt 3 évben kicsi javulást értünk el ezen a téren, korábban a lakosság mindössze 13 százaléka mondhatta el magáról, hogy heti 2-3 alkalommal mozog. Ez az arány mostanra 23 százalékra nőtt

<http://mozgasejszakaja.hu/>

<https://www.facebook.com/amoszgakaja>