

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen		Laitos Institution Department Biotieteiden laitos, perinnöllisyystieteen osasto	
Tekijä Författare Author Laitinen Päivi			
Työn nimi Arbetets titel Title Pitkä QT –oireyhtymälle altistavat <i>HERG</i> -geenin mutaatiot suomalaisissa suvuissa			
Oppiaine Läroämne Subject Perinnöllisyystiede			
Työn laji Arbetets art Level Pro gradu	Aika Datum Month and year Lokakuu 2000	Sivumäärä Sidoantal Number of pages 73 + 15	
Tiivistelmä Referat Abstract Pitkä QT –oireyhtymä (long QT syndrome, LQTS) on periytyvä rytmihäiriösairaus, jonka yleisyyden arvellaan olevan 1:5 000 –1:10 000. Oireyhtymä johtuu sydämen sähköisen repolarisaation viivästyisestä. Pitkä QT –oireyhtymän ilmentymänä on EKG-käyrältä havaittava pidentynyt Q- ja T-aallon yhteinen kesto ja sen kliinisiä piirteitä ovat tajunnanmenetyskohtaukset, rytmihäiriöt ja äkkikuolemat. Pitkä QT –oireyhtymä voidaan luokitella kahteen pääryhmään: Romano-Ward –oireyhtymä periytyy yleensä dominantisti ja Jervell ja Lange-Nielsen –oireyhtymä resessiivisesti. Jervell ja Lange-Nielsen –oireyhtymän ilmiäsuun kuuluu sydänoireiden lisäksi synnynnäinen kuurous. Dominantisti periytyvä pitkä QT –oireyhtymä jaetaan edelleen alaryhmiin (LQT1-LQT6) geneettisen taustansa perusteella. LQTS on paitsi geneettisesti myös ilmiäsuultaan heterogeeninen sairaus fenotyypin vaihdellessa jopa saman mutaation kantajien välillä. Useiden tutkimusten mukaan melko suuri osa mutaationkantajista saattaa olla oireettomia kun taas joillakin potilailla ensimmäinen pitkä QT –oireyhtymään liittyvä oire on äkkikuolema. Tähän mennessä on tunnistettu viisi pitkä QT –oireyhtymälle altistavaa geeniä. Näiden geenien koodaamista proteiineista neljä on sydämessä ekspressoituvia kaliumkanavia, yksi taas natriumkanava. <i>HERG</i> -geeni (kromosomi 7q35-36) koodaa kaliumkanavan α -alalyksikköä, joka yhdessä MiRP-1 proteiinin kanssa muodostaa kaliumvirran nopeasti aktivoituvan komponentin (I_{Kr}). <i>HERG</i> -geenin virheet pidentävät kanavan repolarisaatiovaihetta ja altistavat siten LQT2-tyyppin sairaudelle. LQT2 vastaa noin 20%:sta kaikista pitkä QT –tapauksista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli etsiä <i>HERG</i> -geenin mutaatiot suomalaisista LQTS-lähtötapauksista. Materiaalina oli 40 suomalaista, oman sukunsa lähtötapaukseksi valittua pitkä QT –oireyhtymää sairastavaa potilasta. <i>HERG</i> -geenin eksonit monistettiin PCR-menetelmällä ja mutaatioiden etsimiseen käytettiin suoraa sekvensointia. Kullekin löydetylle mutaatiolle pyrittiin pystyttämään spesifinen osoitusmenetelmä, jota käytettiin perheenjäsenten ja terveiden verrokkihenkilöiden tutkimiseen. Aminohappomuutoksen pääteltiin olevan taudin aiheuttava mutaatio, mikäli se kosegregoitui suvussa kliinisen pitkä QT –fenotyypin kanssa ja muutti evoluutiossa konservoituneen aminohapon eikä sitä havaittu terveillä verrokkihenkilöillä. Potilasmateriaalista löydettiin seitsemän pistemutaatiota (R176W, P451L, L552S, Y569H, G584S, G601S ja T613M) ja yksi deleetio (del453C). Valtaosa näistä mutaatioista (L552S, Y569H, G584S, G601S ja T613M) sijaitsee kanavaproteiinin S5-transembraanijaksoa ja huokosaluetta koodittavassa eksonissa seitsemän. L552S (eli <i>HERG</i> -Fin) havaittiin kuudelta lähtötapaukselta ja haplotyyppianalyysin perusteella sen todettiin olevan suomalainen perustajamutaatio. Edellä kuvattujen mutaatioiden lisäksi löydettiin <i>HERG</i> -geenin eksonista 11 aminohappomuutos (K897T), joka osoittautui verrokkihenkilöitä ja muutoksen kantajien sukulaisia tutkittaessa polymorfismiksi. K897T on ensimmäinen <i>HERG</i> -geenissä kuvattu aminohappopolymorfismi. Tässä tutkimuksessa löydettyjä mutaatioita ja niiden osoittamiseksi pystytettyjä menetelmiä voidaan käyttää kunkin suvun sisällä oireettomien taudinkantajien tunnistamiseen. <i>HERG</i> -Fin –mutaation osoitusta voidaan mahdollisesti käyttää geenidiagnostiikassa laajemminkin. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on käynyt ilmi, että normaali QT _c -aika ei sulje pois muiden sydänoireiden ja jopa äkkikuoleman riskiä. Oireisiin perustuvaa kliinistä taudinmääritystä tukeva spesifinen geenidiagnostiikka on siis tärkeää erityisesti niiden potilaiden kohdalla, joita ei kliinisin perustein voida tunnistaa taudinkantajiksi.			
Avainsanat Nyckelord Keywords <i>HERG</i> , pitkä QT –oireyhtymä, ionikanavat, sekvensointi, mutaatio			
Säilytyspaikka Förvaringsställe Where deposited Biotieteiden kirjasto			
Muita tietoja Övriga uppgifter Additional information Työn ohjaajat: prof. Kimmo Kontula ja FM Kirsi Piippo			