

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

IIRO FAGERSTRÖM: LQT1-3 GEENIEN MUTAATIOPROFIILI- SEKÄ
VERTAILUREFERENSSIANALYYSI

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 19s.

Sisätautioppi

Tammikuu 2016

Tutkimuksessa on kartoitettu yleisimpien pitkän QT-ajan syndroomien, LQT1-3, tunnetut mutaatiot luomalla meta-exceltaulukko *LOVD* sekä *HGMD* mutaatiotietokantoja yhdistämällä. Lisäksi on toteutettu vertailureferenssianalyysi valitsemalla 50 satunnaistettua geenikohtaista mutaatiota verraten niiden esiintyvyyttä tervettä väestöä edustavan *ExAC* geenitietokannan kanssa.

Pitkän QT-ajan oireyhtymään (LQTS) liittyy häiriintynyt sydämen repolarisaatio. Synnynnäisissä muodoissa QT-ajan pidentyminen aiheutuu ionikanavia koodaavien geenien mutaatioista vaikuttaen joko sydänlihassolujen kaliumkanavien (LQT1-2) tai natriumkanavan (LQT3) toiminnanhäiriönä. Mutaatio aiheuttaa repolarisaation hidastumisen, joka voidaan havaita EKG:ssä pidentyneenä QTc-aikana. Oireyhtymän hankinnainen muoto aiheutuu erityisesti lääkeaineiden sekä elektrolyyttihäiriöiden välityksellä. Diagnoosi perustuu: EKG-muutoksiin kuten pitkään QT-aikaan ja poikkeavaan T-aallon muotoon, oirekuvaan sekä sukuanamneesiin. Geenidiagnostiikkaa hyödynnetään, kun kliininen oireisto ja löydökset viittaavat vahvasti tautiin, joka on DNA:n avulla diagnosoitavissa.

Missense ja frame shift mutaatiot yhdistävät kaikkia kolmea geeniä mutaatioprofiilin suhteen. LQT3 geeni on missense painotteinen ja LQT2 missense sekä frame shift painotteinen. LQT1 on pirstoutunein suurimmalla määrällä pienten mutaatioalatyyppeiden edustajia. Selkeä virheitä aiheuttava tekijä on erilaiset merkintätavat mutaatioiden alatyypityksessä mutaatiotietopankeissa näkyen mutaatioprofiileissa jonkin asteisena epäspesifisyytenä. Uusia mutaatioita on raportoitu huomattavasti metatietokannan kokoamisen jälkeen ja mutaatioprofiilit kehittyvät jatkuvasti päivittyvän tiedon myötä.

Vertailureferenssianalyysissa jokaisen geenin kohdalla ExAC-tietokannasta löytyi useampi metatietokannan mutaatiota kantava henkilö, ketkä edustavat oireettomia yksilöitä, kuin modifioitu prevalenssi antoi odottaa. Geenin prevalenssilukua suurempi terveen väestön kantajuus viittaa kyseessä olevan ei penetroivia mutaatioita. Todelliset LQTS mutaatiot aiheuttaisivat oletetusti syndroomaa kantajissaan, kuitenkin tässä analyysissä MAF% jää kolmen geenin kohdalla <20%. Täten vertailtuja mutaatioita voidaan pitää polymorfioina todellisten mutaatioiden sijaan.

Asiasanat: LQTS, mutaatioprofiili, prevalenssi, MAF