

**Veleszületett testi és szellemi rendellenességek klinikai és
laboratóriumi vizsgálata**

PhD értekezés tézisei

Dr. Morava Éva

PTE Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet

Témavezető Dr. Melegh Béla egyetemi tanár
Programvezető Dr. Sümegi Balázs egyetemi tanár

Pécs, 2000

BEVEZETÉS

A pszichomotoros-, illetve szellemi elmaradásban szenvedő betegek aránya megközelíti az összpopuláció 3%-át, míg azoknak a gyerekeknek az aránya, akiknél IQ 50 alatti teljesítményt mértek, 0,3 %. E megdöbbentő adatok mellett az is ismert, hogy a mentális retardáció miatt vizsgált betegek esetében csak alig 50%-ban tisztázódik a pontos etiológiai diagnózis. A pszichomotoros elmaradás egyes esetekben részben szociális okok vagy a természetes környezeti stimuláció hiányából fakad, azonban e gyerekek zömében még optimális oktatás és fejlesztés mellett sem érhető el IQ 70 feletti teljesítmény. A genetikai eredet igazolásával egyes esetekben lehetőség nyílik speciális kezelésre, illetve az ismétlődés megelőzésére.

A nagyszámú beteganyag egy részében prenatális károsító tényezők, teratogén hatás, vagy újszülött korban létrejövő agyi károsodás mutatható ki. Ilyen esetben a gondos anamnézis, laboratóriumi és immunológiai vizsgálatok, illetve a koponya UH és CT vizsgálat vezethet diagnózishoz. A csecsemők egy másik részében

szeptikus tünetek, görcsök, hányás, fejlődési elmaradás vagy tárolási tünetek jelentkeznek, melyek háttérében veleszületett anyagcserezavar áll. Gondos anamnézis felvétellel és az infekciók kizárása mellett a szükséges metabolikus vizsgálatok korai elvégzésével e betegcsoport kiszűrhető, és közülük számos csecsemő diétával, gyógyszerekkel vagy koenzim terápiával kezelhető.

A mentális retardáltak csoportjába tartoznak olyan gyermekek, akiknek a korai fejlődése megfelelő volt, de később megtorpant, majd testi elváltozások és motoros/szellemi regresszió kezdődtek. Ezeknél a gyermekeknél többnyire speciális metabolit és enzimvizsgálatok, a kóros metabolitok tárolásában résztvevő szervek biopsziás mintájának analízise, ritkán a DNS mutáció direkt vizsgálata vezethet diagnózishoz.

A betegek egy részénél a pszichomotoros elmaradás malformációkkal társulva, genetikai szindróma részeként jelentkezik, vagy familiaritást mutat. Gyakran azonban sem családi halmozódás, sem kóros anamnesztikus adat, sem fizikális eltérés nem mutatható ki. Az úgynevezett idiopátiás mentális retardációban szenvedő betegek etiológiai diagnózisa a jövő genetikusának feladata.

CÉLKITŰZÉSEK

A szindróma formájában jelentkező tünetegyüttesek egyre nagyobb részében rendelkezünk citogenetikai vagy molekulárgenetikai vizsgálattal. Munkámban azokat a vizsgálataimat foglaltam össze, amelyekben a korszerű genetikai kutatási módszerek alkalmazásával lehetséges volt egyes betegségek diagnózisa, a diagnózis pedig segített a betegség kóreredetének jobb megértéséhez, a beteg kezeléséhez, gondozásához és a genetikai tanácsadás révén az ismétlődés megelőzéséhez. Az általam vizsgált betegek három nagy csoportba oszthatók. Az első csoportba dysmorfhiás eltérések/fejlődési rendellenességek miatt vizsgált gyermekek sorolhatók kimutatható kromoszóma aberráció vagy DNS mutáció nélkül, a másodikba olyanok, akiknél a kóros tünetek háttérben kromoszóma elváltozás áll, a harmadikba olyan betegek tartoznak, akiknél DNS mutáció igazolható.

1. A jellegzetes tünetegyüttesek, szindrómák felismeréséhez a több évtized alatt felgyűlt orvosi tapasztalat és irodalom nyújt segítséget. E gyermekek diagnózisának felállítását ma már computeres adatbázisok és szindrómakereső programok teszik könnyebbé. A

specifikus tünetek együttes előfordulásának megfigyelése a pontos etiológia megismeréséhez vezethet, és segíti a genetikusokat a hasonló nem típusos esetek felismerésében. Saját beteganyagunkban előforduló ritka esetek diagnózisa tanulmányom egyik témája.

2. A szindróma formájában jelentkező tünetegyütteseket 10-40%-ban kromoszóma rendellenesség okozza. A hagyományos citogenetikai módszerekkel nem azonosítható kromoszóma eltéréseknél fluorescens in situ hybridisatio (FISH) segítségével számos esetben mikrodélció mutatható ki. Citogenetikai gyanú esetén a cosmid próbás és mikroszatellita vizsgálatok nyújtanak segítséget a transzlokáció, duplikáció vagy deléción pontos kimutatásában. E terület munkám fő irányvonala.

3. Motoros, szellemi és beszédregresszió formájában jelentkezik több hereditér neurológiai betegség, amelyek dysmorfhiás tünetekkel nem járnak, és többségükben inkább a fiatal felnőttkorban jelentkeznek. E betegségek egy részét valamely triplet-ismétlődéseket tartalmazó génszakasz kóros expanziója okozza. Ezek DNS diagnosztikájával és populációgenetikájával kapcsolatos vizsgálataim jelentik tanulmányom további részét.

MÓDSZEREK

Az elvégzett citogenetikai vizsgálatok, Giemsa festés és Q sávozás rutin módszerrel történt. A FISH analízist a Pinkel és mtsai. által 1986-ban leírt módszer alapján végeztük, amelyet a következőkben csak röviden ismertetek.

FISH preparátum készítés

Előkezelés: a preparátumot 2x SSC-ben 37° C-on tartjuk, majd felszálló alkoholsorban dehidráljuk (70%, 80%, 100% etanol (Merck))

Denaturáció: 70% formamid (Merck)/2x SSC oldatban 70 ° C-on 5 percig

Hibridizáció: 10 µl próbát a tárgylemezre cseppentve lefedés után

(körberagasztva) 37 ° C-on pára kamrában 12 órát inkubáljuk

Mosás: 2xSSC/50% formamid 43 ° C-on 3 percig

Detektálás: 50 µl fluoresceinnel jelölt anti-digoxigenin vagy avidin kicseppentése, majd lefedés után 30 perc inkubálás 37 ° C-on.

Háttérfestés: propidiumjodid/SSC 1:1000 oldatban.

DNS vizsgálatok

Az izolálás fehérvérsejtekből kisózással (Miller és mtsai, 1988), a PCR módszer pedig a Watkins által leírt technikával történt (Watkins

és mtsai, 1995) Az amplifikátumot ezüstözéssel jelenítettük meg (Muglia és mtsai, 1996, Melegh és Molnar, 1997).

A hemoglobin H zárványok kimutatása

A hemoglobin H zárványok kimutatására az irodalomban talált utalások (Galanello és mtsai., 1985) nem voltak elegendőek. Ezért előtanulmányokat folytattunk, s ezek eredményeként a következő 2 eljárást találtuk legjobbnak.

1. *Fiziológiás sós brillantkrezilkék festés:* EDTA alvadásgátlót tartalmazó légmentesen zárható csőbe 3 csepp friss vért és 0,05 ml 1%-os fiziológiás sóval oldott brillantkrezilkék festéket tettünk. Ezt szobahőmérsékleten 24 óráig inkubáltuk, majd kenetet készítettünk. A kenetben a retikulociták és a zárványtesteket tartalmazó vörösvértestek arányát vizsgáltuk. A 24 óránál korábban (2, ill. 4 óra után) vizsgált keneteken zárványtestet tartalmazó sejtet nem találtunk, csak retikulocitákat.

2. *Alkoholos brillantkrezilkék festés :* 1 %-os alkoholos brillantkrezilkék oldattal az előbbivel egyező festék/vér arányú nedveskamrás preparátumot készítettünk. A típusos granuláció a retikulociták festődése mellett 20 perc után jelentkezett, 45 percen túl viszont a kifejezett hemolízis miatt értékelhetetlenné vált a minta. E módszer tehát gyors tájékozódásra nyújthat lehetőséget.

A VIZSGÁLATOKBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

Populáció vizsgálatok

Vizsgálatainkban reprezentáns mintaszámú, az átlag magyar populációt képviselő egyének öt locust érint DNS vizsgálatát végeztük el. A mintákat egy anonim, szűrővizsgálatok céljára fenntartott, a vizsgálatokhoz beleegyezést adó önkéntesektől vett vérbankból, random választottuk ki, s ezekből 102 mintát vizsgáltunk a DRPLA, 71 vért az SCA-1, 69-et a HD, 54-et az SBMA és 88-at a DM lokuszra. Adataink értékeléséhez két kontrol csoportot használtunk, egy kaukázusi etnikumot reprezentáló, és egy ázsiai eredetű mintát (Watkins és mtsai., 1995). A talált polimorfizmust összehasonlítottuk a fenti szerzők korábbi eredményeivel.

Statisztikai analízis: a várt heterozigotizást $1 - \text{Summa}(\text{megfigyelt allélméret-homozigóta frekvencia})^2$ képlettel számoltuk, majd a populációkban megfigyelt allélfrekvenciát χ^2 formulával hasonlítottuk össze (Fleiss, 1981)

Fotódokumentáció: a betegekről a fotókat a szülők írásos beleegyezésével készítettük.

A szellemi elmaradással, mozgásfejlődés zavarával és fejlődési rendellenességekkel járó betegségek mind a beteg egyénnek, mind a családnak, de a társadalomnak is nagy gondot jelentenek. A kórképek sokrétűsége és az egyes formák ritkasága miatt a diagnózis gyakran igen nehéz. A ma genetikusa diagnózisához a technikai eszközök széles skáláját használhatja fel segítségül. A computeres adatbázisok és szindrómakereső programok egyes ritka kórképeknél jelentősen megkönnyítik a diagnózist. A sikeres keresés azonban csak akkor lehetséges, ha a klinikus felfedezi azokat az apró jegyeket és legfontosabb tulajdonságokat vagy azt a malformációt, amely az illető betegségre specifikus, és megkülönbözteti a kórképet sok más fejlődési hibával és pszichomotoros elmaradással járó szindrómától.

Dolgozatom első részében ritka szindrómák diagnosztikájával foglalkoztam. Brooks és munkatársai 1996-ban egy jellegzetes fenotípusú, szellemi elmaradásban szenvedő testvérpárnál felvetették egy még nem definiált, X-hez kötött recesszív szindróma lehetőségét. A fentiekkel megegyező tünetekben szenvedő három fiúgyermek fenotípusának elemzésével az új szindróma létét megerősítettük, közleményünk így bekerült az X-hez kötött öröklődésű szellemi elmaradással járó szindrómák differenciáldiagnosztikai adatbázisaiba (POSSOM, Oxford database).

A hydrolethalus szindróma a finn etnikumban gyakori, de Európában és az Egyesült Államok területén igen ritkán előforduló recesszív kórkép. A szindróma legfontosabb tünetei a súlyos agyi malformációk mellett az úgynevezett keresztezett polydactylia és a különböző arcot érintő és belszervi fejlődési rendellenességek. Értekezésemben egy hydrolethalus szindrómában szenvedő, de az eddig publikált esetekhez képest enyhébb tünetcsoportot mutató beteget mutattam be. Esetünk közlésével rámutattunk arra, hogy e hazánkban először megfigyelt szindróma változó expresszivitással jelentkezhet, és így egyes esetek nem kerülnek diagnózisra. Tekintettel a kórkép recesszív öröklődésére, ennek elsősorban a genetikai tanácsadásban van jelentősége.

Az alpha-thalassaemia mentális retardáció (ATMX) szindróma néhány éve került az érdeklődés középpontjába. Ez az X-hez kötött recesszív öröklődésű tünetegyüttes jellegzetes arccal és súlyos pszichomotoros retardációval jár. Munkámban a fenti szindróma első hazai diagnózisa kapcsán Galanello módszere alapján beállítottam egy egyszerű laboratóriumi szűrőmódszert, amely során 24 órás kenetfestési eljárással a betegségre jellemző hemoglobin zárványok szűrése a komplex génszintű vizsgálatok alkalmazása nélkül megoldható.

A genetikai kórképek jelentős részének háttérében kimutatható kromoszóma elváltozás vagy molekuláris genetikai módszerekkel vizsgálható mutáció áll. Ez a fajta diagnosztika (pl. FISH) a kromoszóma mikrodélációs kórképekben is hozzáférhető, de az egyes

betegek oki diagnózisa gyakran további, már a tudományos kutatás témakörébe eső komplex vizsgálatokat igényel.

Dolgozatomban több, komplex kromoszóma rendellenességben szenvedő beteg diagnosztikájával foglalkoztam. Az első betegnél a jellegzetes fenotípus és a pontos kromoszóma átrendeződés meghatározása segítségével behatároltam az irodalomból ismert úgynevezett (1)(q42-qter) triszómia szindróma kritikus régióját. Emellett felvettem a fenti kromoszóma szakaszon elhelyezkedő, a koponya növekedését szabályzó gén lehetőségét.

A következő betegben, akiben alacsony növés, enyhe pszichomotoros elmaradás és szívfejlődési rendellenesség társult minor anomáliákkal, a 13-as kromoszóma hosszú karján parciális duplikációt detektáltunk. A lelet prognosztikai érdekessége az volt, hogy betegünkben megkettőződött a retinoblasztóma fogékonyságért felelős génszakasz is, a tumor azonban nem manifesztálódott az arra jellemző életkorban. A parciális triszómia pontos behatárolásának jelentősége emellett az is, hogy mivel betegünk tünetei nem egyeztek a Patau szindróma klasszikus elemeivel, a szindróma kritikus régiója, néhány más irodalmi adatot is figyelembe véve, a 13q21--13q32 közötti régióra szűkíthető.

A velo-cardio-faciális (Shprintzen) szindróma és a súlyosabb megjelenésű DiGeorge szindróma jellegzetes arc, száypad anomáliák, immun és endokrin zavarok, pszichomotoros elmaradás és veleszületett szívfejlődési rendellenesség együtteseként jelentkeznek. Molekuláris diagnosztikai módszerekkel ezen betegek 90 %-ában

mutatható ki a 22q11.2 kromoszóma régió mikrodeléciója. Az izoláltan jelentkező conotruncalis defektussal született betegekben a fenti régióban a mikrodeléció előfordulása 15-20%. A fenti deléció szűrése kapcsán az Egyesült Államokban a Tulane Egyetemen 53 szívfejlődési rendellenességben szenvedő újszülöttnél végeztük el a 22q11.2 régió FISH vizsgálatát. Két, egyéb malformációkban is szenvedő betegünkön kívül öt izolált vitiumos újszülöttnél detektáltunk mikrodeléciót a 22-es kromoszóma hosszú karján. Vizsgálatunk célja a pontos etiológiai diagnózis és ismétlődési kockázat megállapítása mellett az volt, hogy a deléciót hordozó egyéneknél korai neurohabilitációval elérhessük a lehetséges maximális szellemi és testi fejlődést. A tünetszegény esetekben észlelt magas mikrodeléciós arány alapján a deléció szűrését a PTE Orvosi Genetikai és Gyermekefejlődéstani Intézetében is beállítottuk.

A Turner szindróma a leggyakoribb számbeli kromoszóma-eltérés, amely gyakran mozaik formában jelentkezik, és egyes ritka esetekben a mozaik sejtvonalak egyikében Y eredetű marker kromoszóma található. Munkámban beszámolok egy ilyen betegről, akinél az SRY régió jelenléte ellenére sem alakultak ki virilizációs jelek. Ez irodalmi adatok szerint igen ritka, a maszkulinizációt teljesen nélkülöző fenotípus háttérben szöveti mozaicizmust feltételezünk. A lelet egyébként a beteg számára a gonadoblasztóma fokozott rizikójának predikciója révén gyakorlati -prognosztikai- jelentőséggel bír.

Kromoszóma transzlokációs szindrómákban, amennyiben valamelyik szülő kiegyensúlyozott transzlokáció hordozó, nehéz feladat az eljövendő terhességekben a számszerű ismétlődési kockázat meghatározása, mert az elméletileg várt kockázat nem egyezik az empirikus adattal. Így van ez a Miller-Dieker szindrómában is, ahol az eddig irodalomban leírt transzlokáció-hordozó szülők esetében még nem számoltak be egészséges, és a kiegyensúlyozott transzlokációt sem hordozó utódról. Tanulmányomban egy ilyen ritka kromoszóma átrendeződésben szenvedő család komplex citogenetikai és molekulárgenetikai vizsgálatát végeztem el, amely során az egyik utód kromoszóma vizsgálata normál kariotípust mutatott. Az első ilyen gyermek leírása a kromoszómaátrendeződés pontos meghatározása mellett fontos információ a további ilyen betegek genetikai tanácsadásában.

Egyes neurogenetikai kórképek pontos eredete csak az elmúlt néhány évben vált ismertté, így ezeknek a hazai populációban végzett szűrővizsgálata (pl. triplet ismétlődés expanzió alapuló progresszív neurodegeneratív kórképek) az egyénileg kiszűrt eseteken túlmutatva a kórképek gyakoriságának felméréséhez és kialakulásának megértéséhez is információt adhat. Dolgozatomban öt triplet ismétlődésmegnyúlással járó betegség alléljainak nagyság-meghatározását és eloszlását elemeztem. A tanulmány alapjául szolgáló molekuláris genetikai szűrővizsgálat során a kóros tartományba eső génterméket nem találtunk. A kontrollként használt európai és ázsiai populációhoz képest a legjelentősebb eltérést az

SCA-1 lókuszt esetében észleltünk. A többrétű populációanalízisen túl a betegség konkrét hazai gyakoriságának felméréseivel a talált eltérések klinikai jelentősége is megítélhető lesz.

A genetikai diagnosztika a ritka betegségek diagnosztikája, a genetikai betegek száma mégis óriási, hiszen a legtöbb betegség valamilyen formában összefüggésben van a DNS struktúrális változásával. Minden egyes ilyen beteg pontos etiológiai diagnózisa hozzájárul az örökítőanyag szerkezetének és működésének egyre pontosabb megismeréséhez. A rendelkezésünkre álló legmodernebb módszerek azonban csak akkor hasznosak, ha klinikai diagnosztika elsődleges szerepe mellett megtartjuk a beteg-orientált szemléletet.

GYAKORLATI JELENTŐSÉGŰ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A Brooks és mtsai. által leírt új szindróma léte megerősítést nyert, és a tünetegyüttes bekerült a két legnagyobb nemzetközi genetikai adatbázisba (POSSOM, Oxford database).

2. A hydrolethalus szindróma első hazai feldolgozása kapcsán rámutattunk a változó expresszivitásra, illetve arra, hogy egyes esetek emiatt nem kerülhettek korábban diagnózisra.

3. Az ATMX szindróma első hazai diagnózisa kapcsán egy egyszerű, bárhol elvégezhető laboratóriumi módszert dolgoztunk ki a tünetegyüttes szűrésére.

4. Az (1)(q42-qter) triszómia szindróma kritikus régiójának behatárolása mellett felvetettük egy a koponya növekedését szabályzó gén lehetőségét.

5. Egy pszichomotoros elmaradásban szenvedő gyermekben talált 13q duplikáció pontos identifikálásával újabb adatot szolgáltatunk a Patau szindróma kritikus régiójának körülhatárolásához.

6. A 22q11.2 régió FISH vizsgálatával nyert adatainkkal megerősítettük azt a mások által már közölt felvetést, hogy a vizsgálat elvégzése komplex malformációban szenvedő betegeken kívül izolált vitiumos újszülöttnél is indokolt.

7. Tudományos igényű esetfeldolgozások kapcsán komplex citogenetikai és molekulárgenetikai vizsgálatok alkalmazásával rámutattunk arra, hogy a fenti vizsgálatok csak akkor informatívak, ha a bonyolult laboratóriumi diagnosztikát megfelelő széles spektrumú klinikai vizsgálatok előzik meg.

A JELEN TANULMÁNY ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. **Morava É.**, Storcz J., Kosztolányi Gy.: X-linked mental retardation syndrome: three brothers with the Brooks-Wisniewsky-Brown syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996, 64, 59-62.
2. **Morava É.**, Adamovich K., Czeizel A. E.: Dandy-Walker malformation and polydactyly: a possible expression of hydrolethalus syndrome. *Clin. Genet.* 1996, 49, 211-215.
3. **Morava É.**, Kosztolányi Gy.: Alfa-thalassaemia/mentalis retardatio syndroma - egy új X kromoszómához kötött recesszív öröklődésű tünetegyüttes. *Orv. Hetil.* 1996, 50, 2799-2801.
4. Marble M., **Morava É.**, Tsien F.: Subglottic web in a mother and son with 22q11.2 deletion. *Am. J. Med. Genet.* 1998, 75, 537.
5. Marble M., **Morava É.**, Pierce M., Pierce R.: Report of a new patient with transposition of the great arteries with microdeletion of 22q11.2. *Am. J. Med. Genet.* 1998, 78, 317-318.
6. Gyűrűs P., Molnár, J., Melegh, B., Tóth G., **Morava É.**, Kosztolányi Gy. Trinucleotid repeat variations in five disease loci in the Hungarian populaton. *Am. J. Med. Genet.* 1999, 87, 245-250.
7. **Morava É.**, Hermann R., Czakó M., Soltesz G., Kosztolányi G. Isodicentric Y chromosome in an Ullrich-Turner mosaic patient. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 91 (nyomdában)
8. Hermann R., **Morava É.**, Czakó M., Soltesz G., Kosztolányi G. De novo partial duplication on the long arm of chromosome 13: (dup13)(q12--q). *Am. J. Med. Genet.* 2000 (közlésre elfogadva)

CITÁLHATÓ ABSZTRAKTOK

1. **Morava É.**, Marble M., Jackson K. E.: A new patient with trisomy 1q(43-ter), evidence for a consistent phenotype. *J. Invest. Med.* 1998, 46, A 9.

2. **Morava É.**, Shapira E., Czakó M., Szabó L., Melegh B., Jackson K. E., Kosztolányi Gy.: Paternal balanced translocation in two first cousins. *Am. J. Hum. Genet.* 1998, P820, A148.
3. **Morava É.**, Czakó M., Hermann R., Tóth G., Kosztolányi Gy.: De novo partial Duplication on the long arm of chromosome 13, dup (13) (q12-q14). *Eur. J. Hum. Genet.* 1999, 7, P229., A244.

A JELEN TANULMÁNYHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Melegh B., Pap M., **Morava É.**, Molnár D., Dani M., Kurucz J.: Carnitine-dependent changes of metabolic fuel consumption during long term treatment with valproic acid. *J. Pediatr.* 1994, 125, 317-321.
2. Hercegfalvi Á., Tóth G., **Morava É.**, Gyűrűs P., Endreffy E., Fodor F., Mechler F., László A., Raskó I., Melegh B. Deletion pattern of dystrophin gene in Hungarian patients with Duchenne-Becker muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 1999, 9, 552-554.
3. Coenen, M., van den Heuvel, L.P., Nijtmans, L.G.J., **Morava É.**, Marquart, I., Girschick, H., Trijbels, F, Grivell, L., Smeitink, J.: Surfeit-1 mutations in COX deficiency. *Biochem Biophys Res Comm.* 1999, 265, 339-344.
4. **Morava É.**, Marble M.: Organikus acidémiák, az ismeretlen eredetű újszülöttkori halálesetek rejtélye. *Gyermekegyógy.* 1998, 49, 542-547.
5. Kovács E., **Morava É.**, Nádas E., Czakó M., Melegh B., Kosztolányi Gy.: Fragilis X szindróma szűrésére alkalmas molekuláris biológiai (PCR) eljárás. *Orv. Hetil.* 1998, 52, 3121-3125.
6. Méhes K., Tárnok A., **Morava É.**, Sándor Gy., Antal I., Vermes É., Fekete G., Bohus L., Szijjártó Z., Ruzsicska J., Szabó Gy., Kosztolányi Gy.: A Garé térségében élő gyermekek egészségügyi állapotának vizsgálata. *Népegészségügy.* 1998, 79, 3-7.

7. **Morava É.**, Decsi T., Wermuth, B., Koletzko, B., Méhes, K.: (1999) Der Ornithin-transcarbamylase (OTC) Mangel in Kindesalter. *Pediatr. Prax.* 1999 (közlésre elküldve)

A JELEN TANULMÁNYHOZ KAPCSOLÓDÓ CITÁLHATÓ ABSZTRAKTOK

1. **Morava Kozicz É.**, Jackson K. E., Marble M., Andersson H. C., Shapira E.: Congenital anophthalmia, an overview of eleven patients. *Am J. Hum. Genet.* 1997, 61, P605.
2. **Morava É.**, Jackson K. E., Marble M., Andersson H. C., Shapira E.: Congenital anophthalmia, an overview of eleven patients. *Proc. Grn. Genet. Center.* 1998, 188.
3. **Morava Kozicz É.**, Toth, G., Paschke, E., Jackson K. E., Kosztolányi, Gy.: I-Cell disease in a patient with unusual biochemical findings. *Am J. Hum. Genet.* 1999, 65, P2417.
4. Toth, G., **Morava É.**, Jackson K. E., A. Horvath, Czakó, M., Kosztolányi, Gy.: Mutation of the thermolabile variant of MTHFR enzyme in a family with vascular events and neural tube defects. *Am J. Hum. Genet.* 1999, 65, P2417.

A jelen tanulmányhoz kapcsolódó előadások és poszterek jegyzéke

1. **Morava É.**, Jackson K. E., Marble M., Andersson H. C., Shapira E.: Congenital anophthalmia, on overview of eleven patients (poszter). 1997, American Society of Human Genetics, Annual Meeting, Baltimore, US.
2. **Morava É.**, Jackson K. E., Marble M., Andersson H. C., Shapira E.: Congenital anophthalmia, on overview of eleven patients. 1997, Southern Genetics Group Annual Meeting, Fort Walton, US.
3. **Morava É.**, Marble M., Jackson K. E.: A new patient with trisomy 1q(43), further delineation of the critical region (poszter és előadás). 1998, American Federation of Medical Research, southern meeting, New Orleans, US.

4. **Morava É.**, Shapira E., Czakó M., Szabó L., Melegh B., Kosztolányi Gy.: Paternal balanced translocation in two first cousins. 1998 (poszter) Southern Genetics Group Annual Meeting Fort Walton, US.
5. **Morava É.**, Shapira E., Czakó M., Szabó L., Melegh B., Jackson K. E., Kosztolányi Gy.: Paternal balanced translocation in two first cousins. 1998 (poszter) American Society of Human Genetics, Annual Meeting. Denver, US.
6. **Morava É.**, Herrman R., Czakó M., Kosztolányi Gy.: De novo részleges duplikáció a 13-as kromoszóma hosszú karján. Magyar Humángenetikusok Konf. Szeged, 1998.
7. **Morava É.**, Decsi T., Gyuricza Á., Melegh B., Kosztolányi Gy.: Folyamatos szonda táplálás ornitin transcarbamylase hiányban. Magyar Mesterséges Táplálás Kong. Pécs, 1998.
8. **Morava É.**, Czakó M., Hermann R., Tóth G., Kosztolányi Gy.: De novo partial duplication on the long arm of chromosome 13, dup (13) (q12-q14). European Society of Human Genetics, Geneva, 1999.
9. **Morava É.**, Tóth G., Melegh B., Czakó M., Horváth A., Kosztolányi Gy.: Az MTHFR termolabilis variánsának heterozigóta mutációja érrendszeri betegség és spina bifida egy családon belüli előfordulásával. Magyar Gyermekorvosok Társasága 75. Nagygyűlés, Budapest, 1999.
10. **Morava É.**: Fragilis X szindróma. Neurogenetikai Társaság, Mosdos, 1999.
11. **Morava E. T.**, Tóth G., Paschke, E., Jackson, K.E., Kosztolányi, G.: I-cell disease in a patient with unusual biochemical parameters. (poszter) Southern Genetics Group Annual Meeting, Panama City, US, 1999.
12. **Morava É.**, Tóth G., Paschke, E., Kosztolányi Gy.: I sejt betegség szokatlan biokémiai paraméterekkel. Magyar MPS Társaság Nagygyűlése, Leányfalu, 1999.
13. **Morava É.**, Genetical aspects of congenital heart disease. 1st East European Workshop of International Heart School, Pécs, 1999.
14. **Morava É.**, Genetikai kórképek primer és secunder prevenciója. A SOTE Közegészségtan Intézet 125 éves ünnepi ülése, Budapest, 1999.

15. **Morava Kozicz É.**, Toth, G., Paschke, E., Jackson K. E., Kosztolanyi, Gy.: I-Cell disease in a patient with unusual biochemical findings (poszter). American Society of Human Genetics, annual meeting, San Francisco, US, 1999.
- 16 **Morava E.** A veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikai aspektusai-a 22-es csapdája., Budapest, SOTE I.sz. Gyermekklinika, 1999.