

# **Klinická genetika kardiovaskulárních onemocnění**

**03.10.2013**

**MUDr. A. Krebsová PhD.**

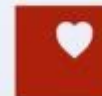


# Dědičná kardiovaskulární onemocnění (mendelovská dědičnost)

Kardiomyopatie

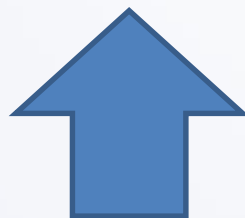
Arytmogenní syndromy

Onemocnění aorty



# Principy genetického vyšetření v kardiologii 1

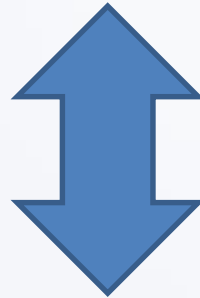
**Identifikace pacienta s potenciálně mendelovsky dědičným onemocněním**



**Vyloučení obvyklých příčin jako např: arteriální hypertenze, revmatických chlopňových vad, kardiotoxické vlivy...)**

# Principy genetického vyšetření v kardiologii 2

**Stanovení přesného FENOTYPU:**



- Detailní OA/RA (postižení jiných orgánů)
- Přesná charakteristika kardiologická
- Laboratorní diagnostika

# Principy genetického vyšetření v kardiologii 3

**Sestava**

- Možnost postižení různých orgánových systémů u příbuzných
- Upravená diagnostická kritéria u příbuzných

**spoň 3**

**Určení nejpravděpodobného způsobu dědičnosti (AD, X-vázané, AR, mitochondriální)**

# Kaskádové kardiogenetické vyšetření

**Informace a genetické poradenství pro příbuzné prvního stupně (důležitá role informačního dopisu pro příbuzné)**

Kardiologické vyšetření příbuzných prvního stupně (EKG, Echokardiografie)



Onemocnění  
přítomno

Onemocnění není  
přítomno

- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí
- Nabídnout vyšetření potomků (**kaskáda**)

- Pokračování v pravidelných kontrolách kvůli možnosti opožděného rozvoje onemocnění

# Doporučení klinických kontrol u KMP

	HKMP	DKMP/LVNC	ARVC/RKMP
Klinické vyšetření	EKG, TTE	EKG, TTE, (Holter EKG)	EKG, TTE, Holter EKG
Začátek vyšetření	10-12 let	Ranné dětství	10-12 let
Intervaly 10-20. rok života	1-2 roky	1-2 roky	1-2 roky
Intervaly po 20. roku života	2-5 let	2-5 let	2-5 let
Konec vyšetřování	50-60. rok života	50-60. rok života	50-60. rok života

# Doporučení HRS/EHRA



Europace (2011) 13, 1077–1109  
doi:10.1093/europace/eur245

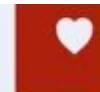
HRS/EHRA EXPERT CONSENSUS STATEMENT

## HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)


Michael J. Ackerman, MD, PhD<sup>1</sup>, Silvia G. Priori, MD, PhD<sup>2</sup>, Stephan Willems, MD, PhD<sup>3</sup>, Charles Berul, MD, FHRS, CCDS<sup>4</sup>, Ramon Brugada, MD, PhD<sup>5</sup>, Hugh Calkins, MD, FHRS, CCDS<sup>6</sup>, A. John Camm, MD, FHRS<sup>7</sup>, Patrick T. Ellinor, MD, PhD<sup>8</sup>, Michael Gollob, MD<sup>9</sup>, Robert Hamilton, MD, CCDS<sup>10</sup>, Ray E. Hershberger, MD<sup>11</sup>, Daniel P. Judge, MD<sup>6,12</sup>, Hervè Le Marec, MD<sup>13</sup>, William J. McKenna, MD<sup>14</sup>, Eric Schulze-Bahr, MD, PhD<sup>15</sup>, Chris Semsarian, MBBS, PhD<sup>16</sup>, Jeffrey A. Towbin, MD<sup>17</sup>, Hugh Watkins, MD, PhD<sup>18</sup>, Arthur Wilde, MD, PhD<sup>19</sup>, Christian Wolpert, MD<sup>20</sup>, and Douglas P. Zipes, MD, FHRS<sup>21</sup>


<sup>1</sup>From Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; <sup>2</sup>Fondazione Salvatore Maugeri University of Pavia, Pavia, Italy and New York University, New York, New York; <sup>3</sup>University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>4</sup>Children's National Medical Center and George Washington School of Medicine, Washington, District of Columbia; <sup>5</sup>Girona Institute of Biomedical Research and University of Girona School of Medicine, Girona, Spain; <sup>6</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; <sup>7</sup>St. George's University of London, London, United Kingdom; <sup>8</sup>Massachusetts General Hospital, Cardiac Arrhythmia Service, Boston, Massachusetts; <sup>9</sup>University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canada; <sup>10</sup>Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>11</sup>University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; <sup>12</sup>Université Paris Descartes, Paris, France; <sup>13</sup>Institut du thorax, Nantes Cedex, Nantes, France; <sup>14</sup>Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom; <sup>15</sup>University Hospital Muenster, Muenster, Germany; <sup>16</sup>University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>17</sup>Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio; <sup>18</sup>University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; <sup>19</sup>University of Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>20</sup>Ludwigsburg Clinic, Ludwigsburg, Germany; and <sup>21</sup>Krannert Institute of Cardiology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana.





# Specifika dědičnosti kardiovaskulárních onemocnění

Neúplná penetrance  NE všichni nosiči patologické mutace onemocní  
(„kvalitativní“ aspekt choroby)

Různá expresivita  Členové rodiny nesoucí identickou mutaci mají  
různě vyjádřené znaky onemocnění díky vlivům  
genetického pozadí (genomový kontext) a/nebo  
dosud neznámé vlivy prostředí  
(„kvantitativní“ aspekt choroby)

# Molekulárně genetické vyšetření

Pečlivá indikace k molekulárně genetickému vyšetření.

- ✓ Rodiny, které s vyšetřením souhlasí (informovaný souhlas).
- ✓ V případě specifického fenotypu, implikující určitý gen
- ✓ Rodiny, kde je pokud možno více postižených jedinců nebo zdraví sourozenci.
- ✓ Mutační výsledek má možný dopad na specifickou terapii nosičů.
- ✓ *Význam pro plánované rodičovství (preimplantační diagnostika).*



# Metody molekulárně genetického testování – sekvenování nové generace (NGS)

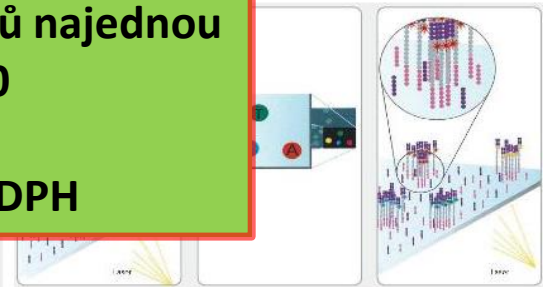
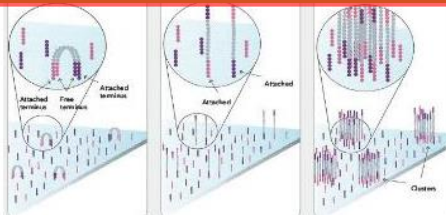
## DNA Sequencing – Illumina TruSeq



1. PREPARE GENOMIC DNA SAMPLE 2. ATTACH STR TO SURFACE 3. BRIDGE AMPLIFICATION

**Stav 30.07.2013**  
**Vyšetření celkem 280 pacientů najednou**  
**MiSeq / HiSeq1500**

**2794 Kč/pacienta bez DPH**



[www.illumina.com/](http://www.illumina.com/)

# Koncepce kardiogenetiky v IKEM

- Identifikace pacientů s dědičným kardiovaskulárním onemocněním.
- Podrobná fenotypizace (sběr dat a materiálu)
- Zavedení genetického poradenství pro pacienty a příbuzné v riziku.
- Kaskádový screening v rodinách a dispenzarizace rizikových pacientů
- Molekulárně genetické vyšetření probandů a příbuzných.
- Zajištění finančních předpokladů pro mol-gen diagnostiku (mezicentrová spolupráce)

**Děkuji za pozornost a těším  
se na další spolupráci!**

**alice.krebsova@ikem.cz**

