

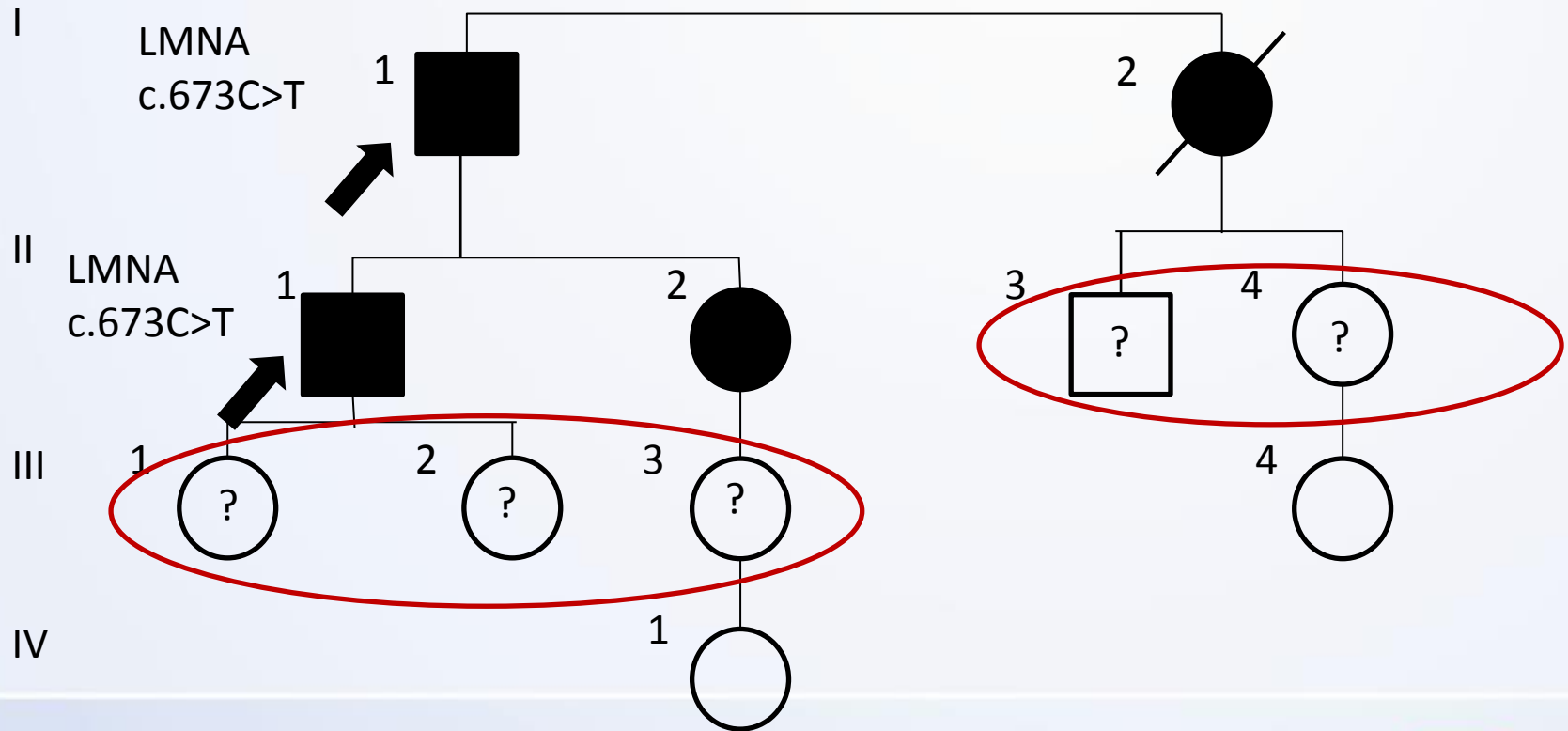
# **MENDELOVSKY DĚDIČNÁ KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ**

## **- PŘÍKLADY Z PRAXE**

**MUDr. A. Krebsová PhD**

**IKEM Praha**

# DCM: progresivní AV blokáda, sVT



# Posouzení patogenicity mutace

NCBI dbSNP Short Genetic Variations

dbVar ClinVar GaP PubMed Nucleotide Protein

Search small variations in dbSNP or large structural variations in dbVar

Search Entrez dbSNP for  Go

Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs60682848 **\*\* With Pathogenic allele \*\***

RefSNP	Allele
Organism: human ( <a href="#">Homo sapiens</a> )	<b>Variation Class:</b> SNV: single nucleotide variation
Molecule Type: Genomic	<b>RefSNP Alleles:</b> C/T (FWD)
Created/Updated in build: 137/147	<b>Allele Origin:</b> C:germline T:germline
Map to Genome Build: <a href="#">107/Weight 1</a>	<b>Ancestral Allele:</b> C
<b>Validation Status:</b>	<b>Variation Viewer:</b>
	<b>Clinical Significance:</b> <b>With Pathogenic allele</b> <a href="#">[ClinVar]</a>
	NA

Have a question about dbSNP? Try searching the SNP FAQ Archive!

Go

GENERAL

RSS Feed

Contact Us

Organism Data

dbSNP Homepage

NCBI Variation Resources

# Posouzení patogenicity mutace

## GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: [LMNA](#) lamin A/C

View more variation on this gene (click to hide).

Clinical Source:  in gene region  cSNP  has frequency  double hit

### Primary Assembly Mapping

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position
GRCh38.p2	Fwd	1	156134838

### RefSeqGene Mapping

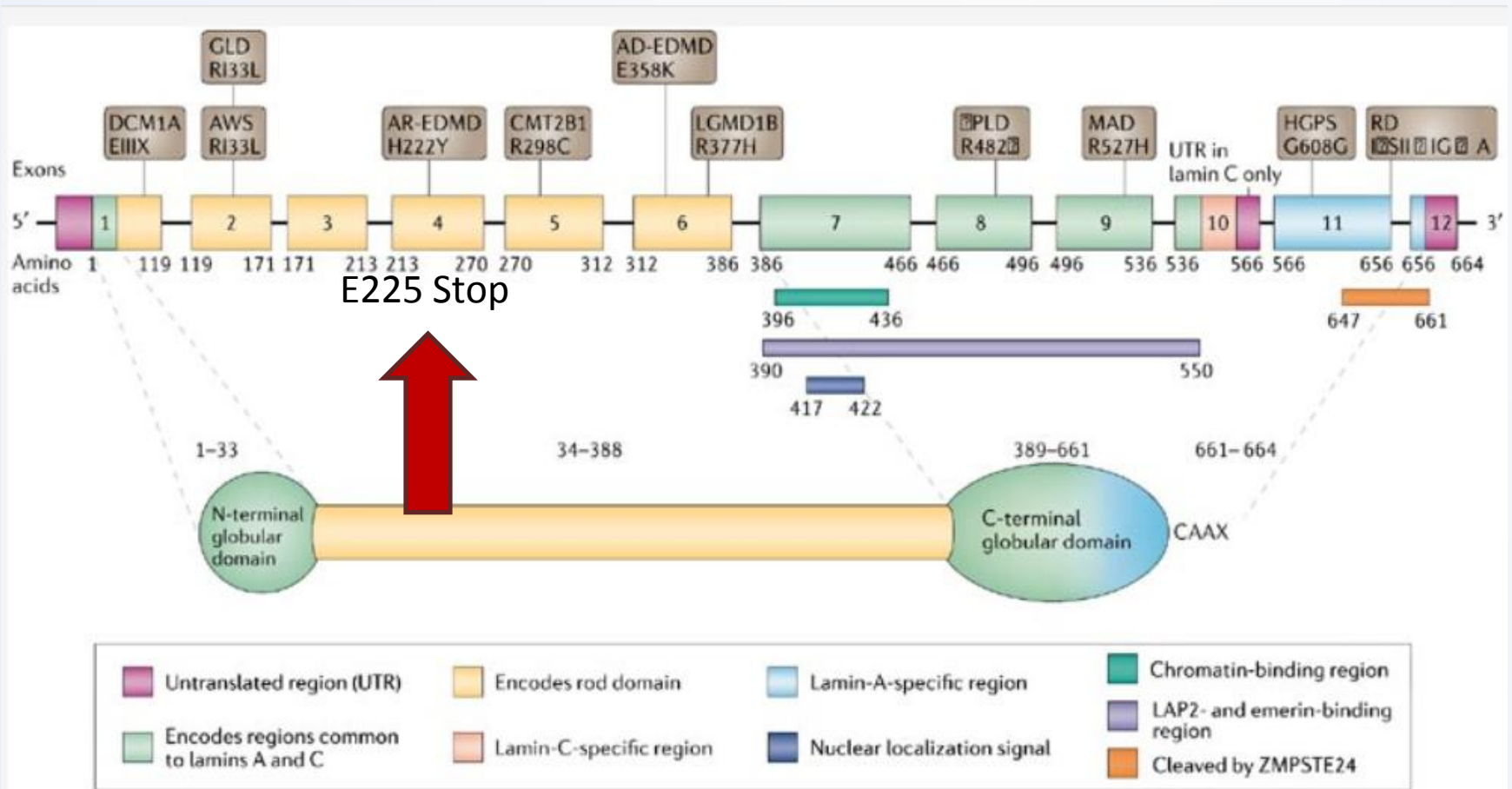
RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to R
<a href="#">NG_008692.2</a>	<a href="#">LMNA (4000)</a>	F

### Gene Model(s)

Function	mRNA			
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_001257374.2</a>	<a href="#">424</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_001282624.1</a>	<a href="#">604</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_001282625.1</a>	<a href="#">1346</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_001282626.1</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_005572.3</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_170707.2</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_170707.3</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_170708.2</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">NM_170708.3</a>	<a href="#">922</a>	CGA ⇒ TGA
STOP-GAIN	Fwd	<a href="#">XM_011509533.1</a>	<a href="#">419</a>	CGA ⇒ TGA
<b>cds-synon</b>	Fwd	<a href="#">XM_011509534.1</a>	<a href="#">317</a>	CCC ⇒ CCT
ncRNA	Fwd	<a href="#">XR_921781.1</a>	<a href="#">922</a>	NA ⇒ NA

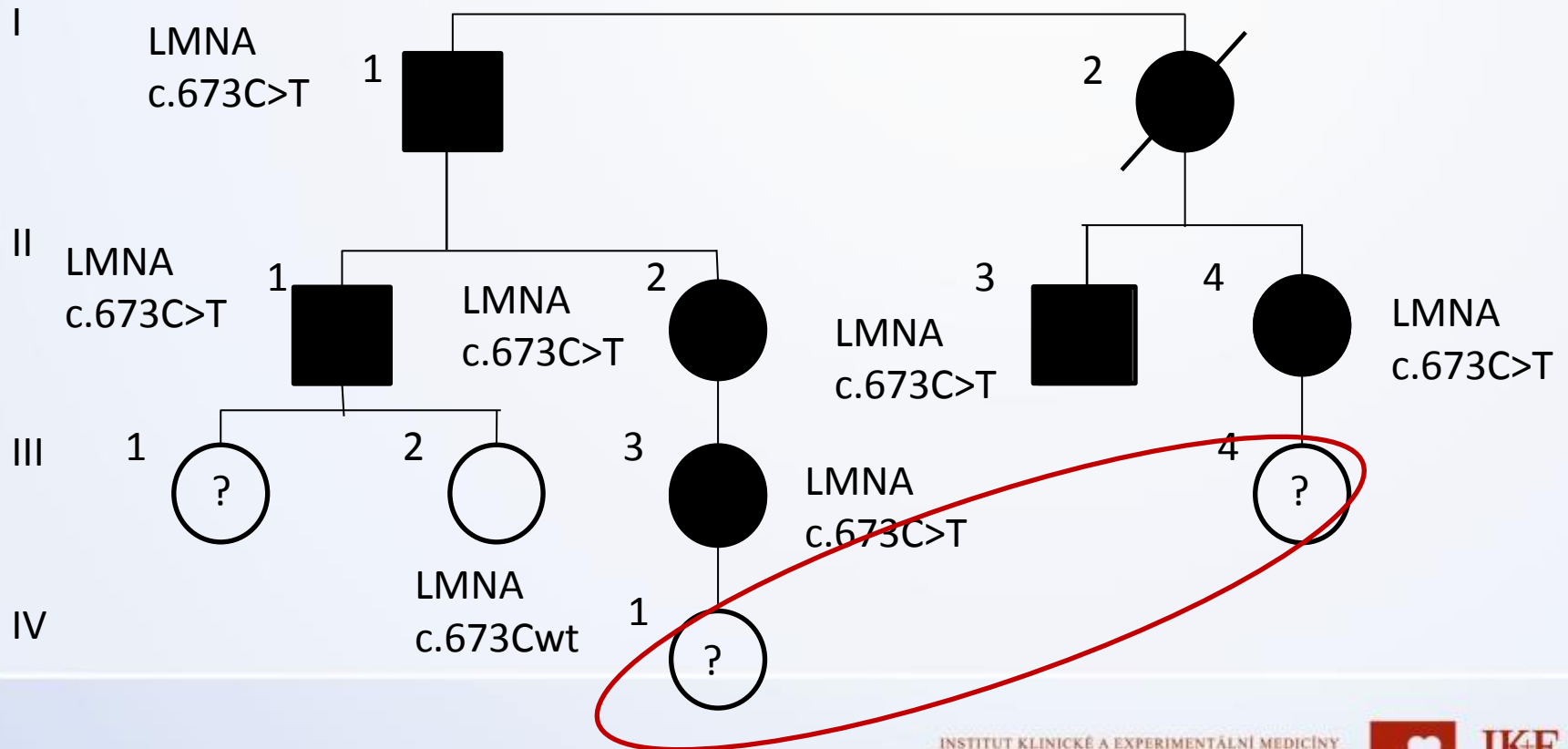


# Lamin A/C – DCM, EDMD, HGPS



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Genetics

# Rodina: segregace mutace LMNA/C – odhad rizika





## 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

### The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)

re-entry ventricular tachycardia refractory to medical therapy.			346
An ICD should be considered in patients with DCM and a confirmed disease-causing <i>LMNA</i> mutation and clinical risk factors. <sup>d</sup>	IIa	B	
Amiodarone should be considered in			

ACE = angiotensin-converting enzyme; CAD = coronary artery disease; DCM = dilated cardiomyopathy; EPS = electrophysiological study; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter defibrillator; *LMNA* = lamin A/C; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonists; NSVT = non-sustained ventricular tachycardia; NYHA = New York Heart Association; PVS = programmed ventricular stimulation; SCD = sudden cardiac death; VA = ventricular arrhythmia; VT = ventricular tachycardia.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>d</sup>Risk factors in patients with a confirmed *LMNA* mutation: NSVT during ambulatory electrocardiogram monitoring, LVEF <45% at first evaluation, male sex and non-missense mutations (insertion, deletion, truncations or mutations affecting splicing).



# HCM: Plánované rodičovství

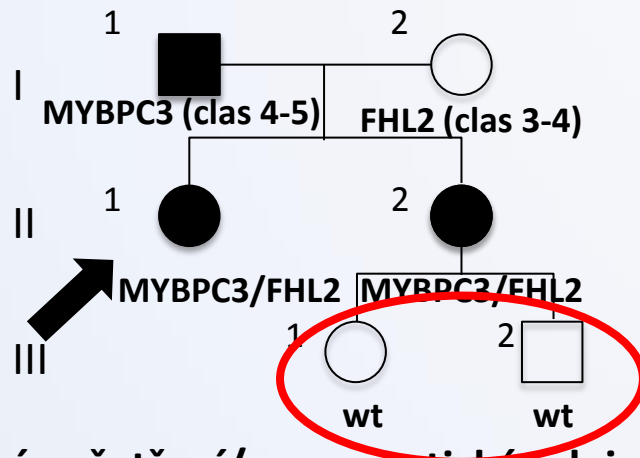
L.H.: nar. 1985

: st.p. myectomie a mech. AVR

: LV EF 35%, IVS 18 mm, st.p. prim. preventivní implantaci ICD (bez arytmií)

: těhotenství pro vysoké riziko nedoporučeno

: rozhoduje se pro možnost náhradní matky a v rámci fertilizace in vitro i preimplantační diagnostiku k primární prevenci HCM



- **MYBPC3** kauzální varianta (embryo nesmí nést MYBPC3)
- **FHL2** pouze varianta bez významu pro fenotyp HCM

## Klinické vyšetření/anamnestické údaje:

I 1: LVNC, LV EF 30-35%, st.p. ICD implantaci (sledován v nem. Ústí n. Labem)

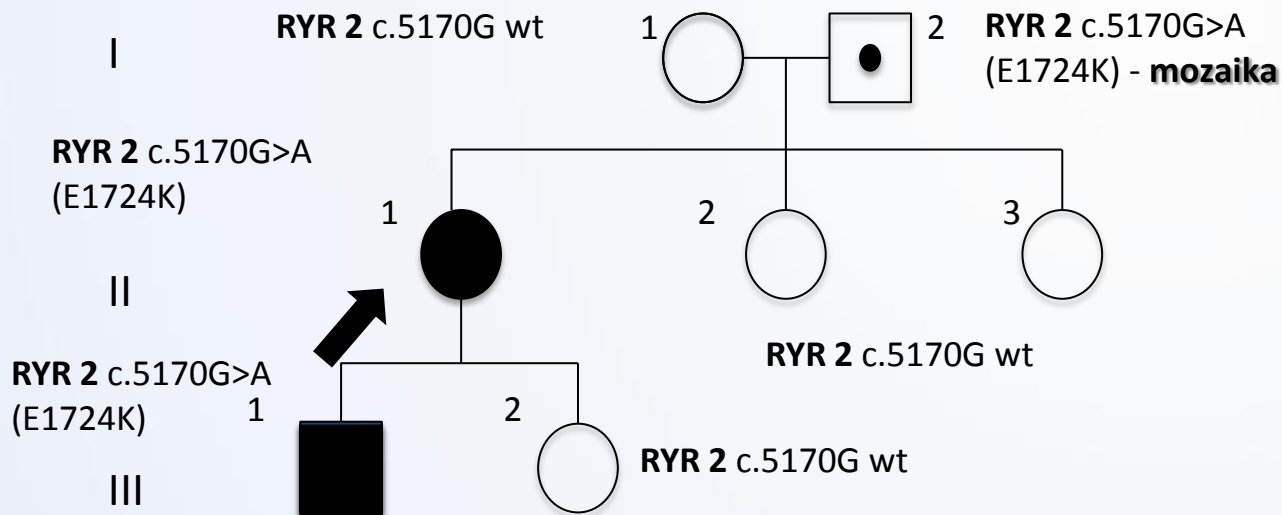
I 2: bez známek hypertrofie

II 1: postižená probandka

II 2: asymptomatická sestra, IVS 14 mm – v.s. hypertrofická kardiomyopatie



# CPVT: změna dg. a úprava terapie



I-1: fibrilace síní před 50. rokem života a bez jiných rizikových faktorů

I-2: bez arytmií, v rodinné anamnéze bez SCD

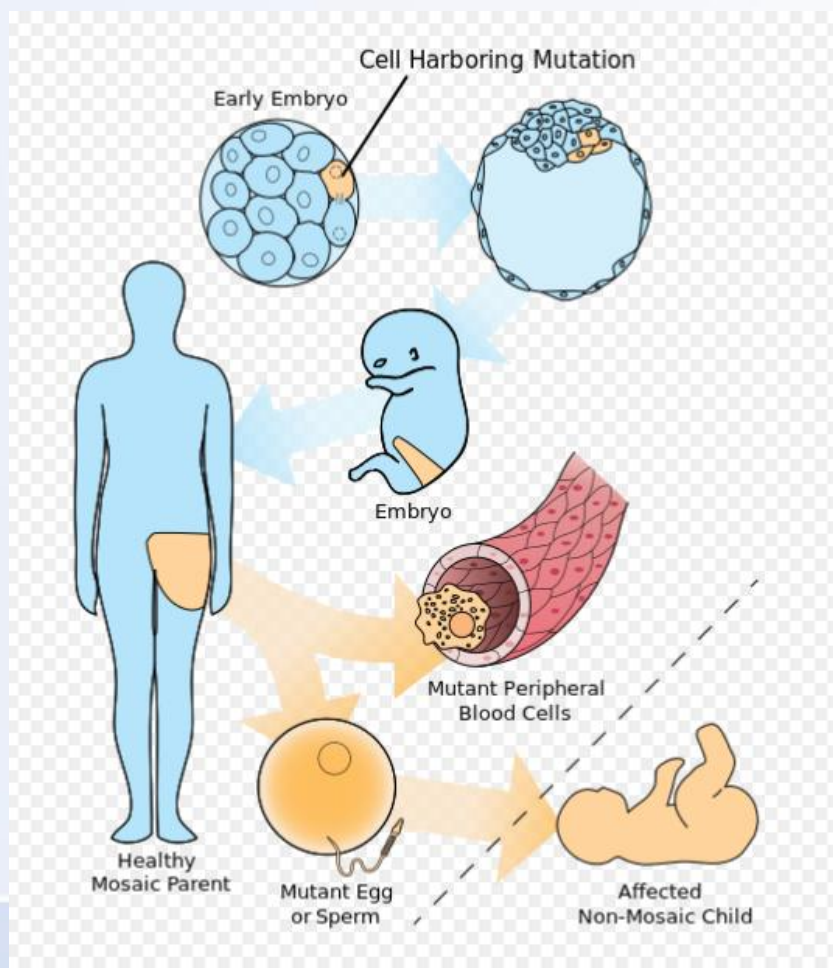
II-1: CPVT

II-2 a 3: bez dokumentovaných arytmií

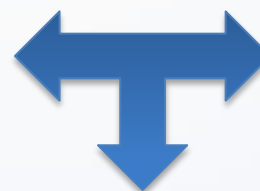
III-1: **CPVT** y při emocionálním vypětí či námaze

III-2: bez obtíží

# Otec – somatická mozaika RYR2 mutace



Mutace v RYR2 vznikla *postzygotické* fázi

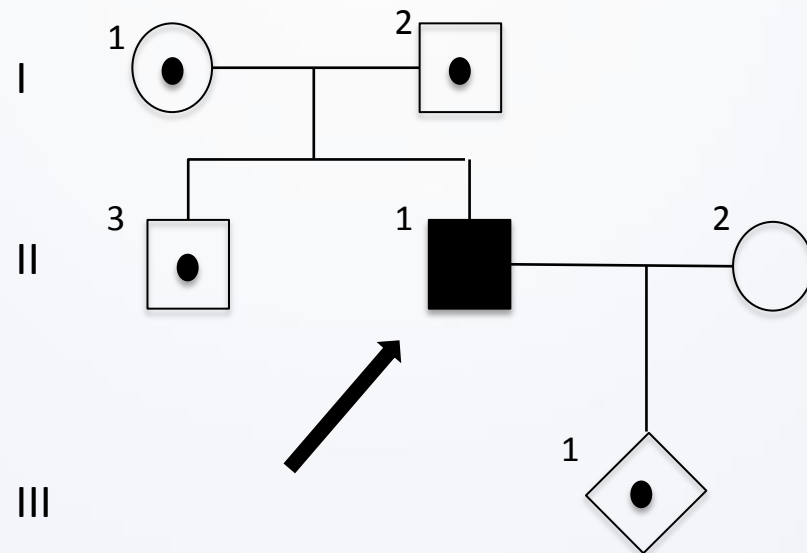
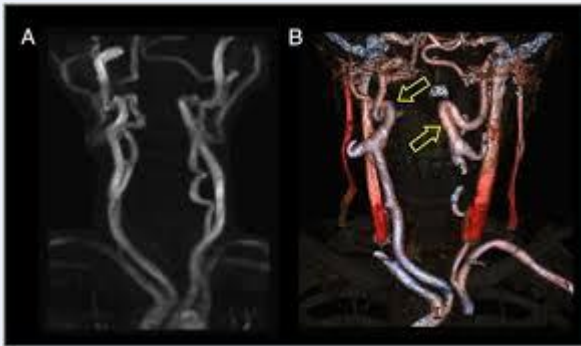


**Srdce**  
RYR 2 c.5170G wt

**Spermie**  
RYR 2 c.5170G>A  
(E1724K)

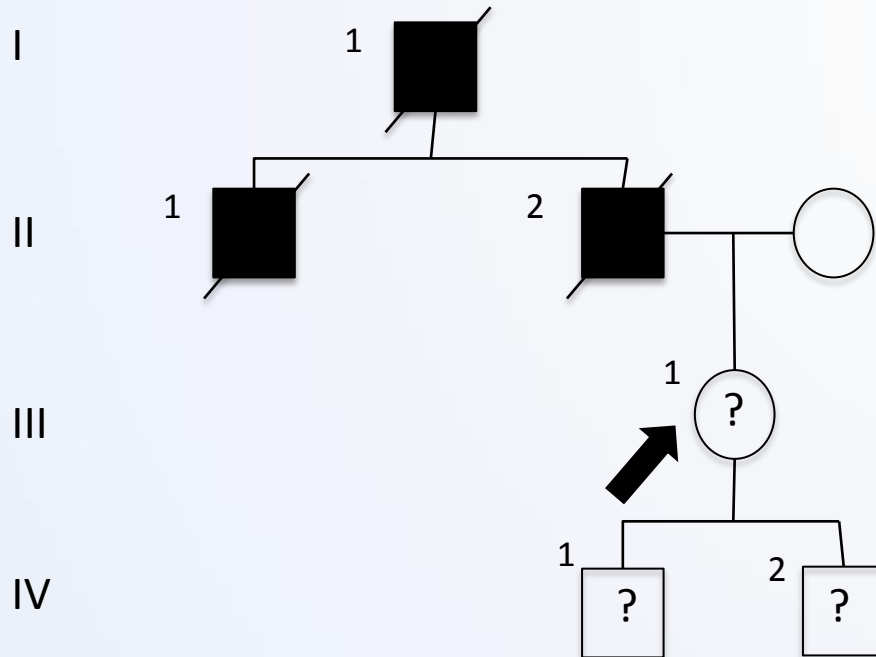
**Leukocyty v periferní krvi**  
RYR 2 c.5170G>A (E1724K)/RYR 2 c.  
5170G wt

# Rodokmen AR dědičné aortopatie („arterial tortuosity syndrom“), SLC2A10



- I-1 a 2: pravděpodobně příbuzní rodiče (nesou identickou mutaci v SLC2A10) – nepostižení
- II – 1: postižený homozygot pro mutaci v SLC2A10
- II-2: nepříbuzná partnerka, bez DNA varianty v SLC2A10
- III-1: potomek bude vždy nosičem mutace, ale nebude postižen
- II-3: nepostižený nosič mutace v SLC2A10

# V.s. AD dědičná aortopatie?



II-1:

110			
Ao	Mi	Pu	Tri
2	2	0	3

Kořen AO: 34  
AO asc.:  
MVF  
AVF

II-2

...  
...  
... Aorta hrudní je difuz  
... měří 10,0 cm, ... cm nad chlg  
... vodorovnou délkou 3 cm při  
... zřetru v délce 4 cm, Rupture

I-1: zemřel na akutní disekci aorty

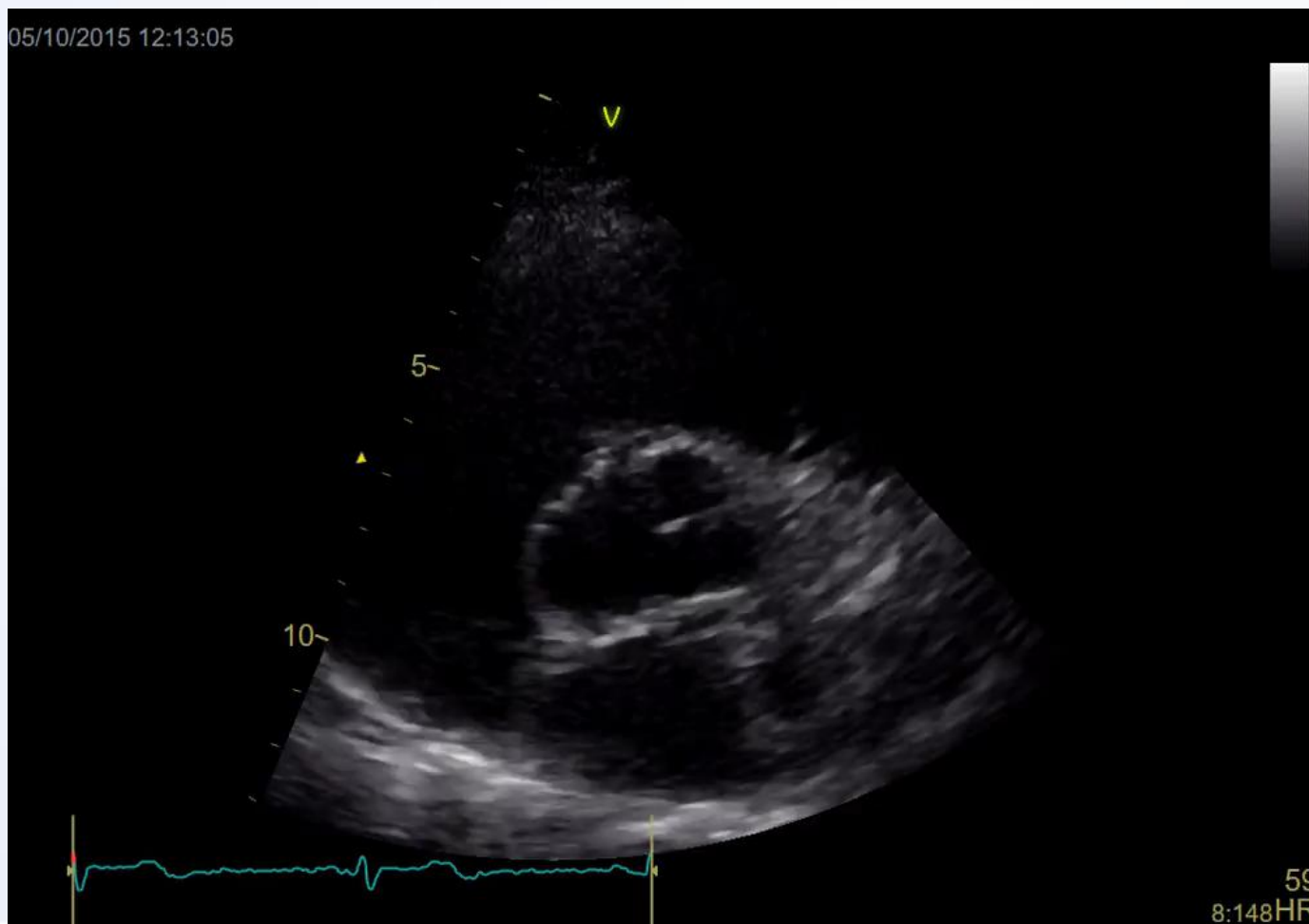
II-1: zemřel na akutní disekci aorty, 6 měsíců před smrtí: MVP a MI 2/4, kořen aorty 34 mm)

II-2: zemřel na akutní disekci aorty, postmortem 100 mm (obvod je  $2\pi r = 100:3,14 = 32$  mm)

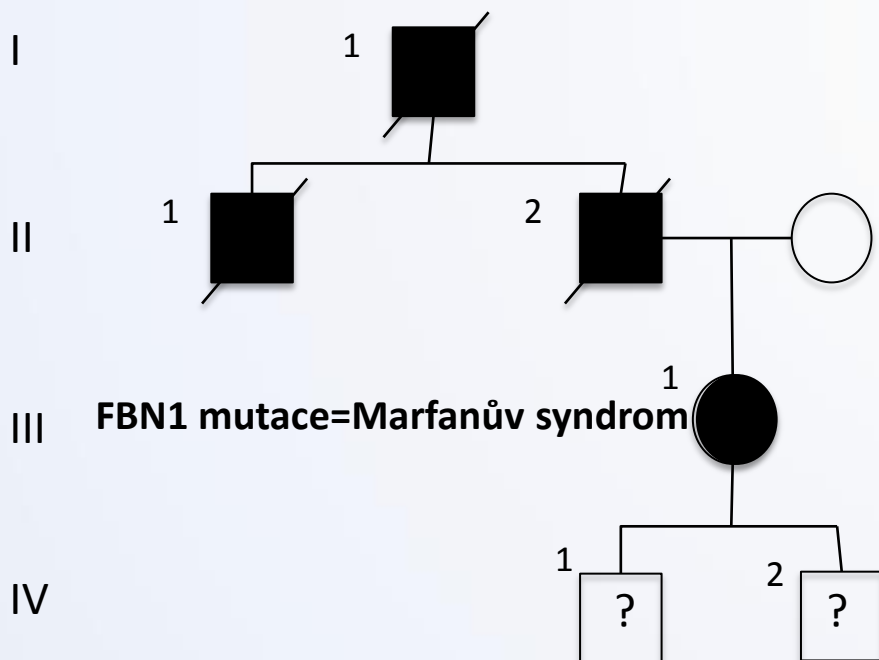
III-1: normální rozměr aorty, mírný prolaps nekoronárního cípu aortální chlopně

IV-1,2: normální rozměr aorty

# Aneurysma valsavova sinu



# Rodokmen AD dědičné aortopatie?



II-1:

110				
Ao	Mi	Pu	Tri	
2	2	0	3	

Kořen AO: 34  
AO asc.:  
MVF  
AVF

II-2

... Aorta hrudní je difus...  
... měří 10,0 cm, cm nad chlg...  
...odorovnou délkou 3 cm při...  
...zhřuru v délce 4 cm, Rupture

I-1: zemřel na akutní disekci aorty

II-1: zemřel na akutní disekci aorty, 6 měsíců před smrtí: MVP a MI 2/4, kořen aorty 34 mm

II-2: zemřel na akutní disekci aorty, postmortem 100 mm (obvod je  $2\pi r = 100:3,14=32$  mm)

III-1: normální rozměr aorty, mírný prolaps nekoronárního cípu aortální chlopně

IV-1,2: normální rozměr aorty

**Děkuji za pozornost!**

**[alice.krebsova@ikem.cz](mailto:alice.krebsova@ikem.cz)**







“  
**YOUR GENES**  
are NOT  
**YOUR DESTINY.**  
”

# Omic's Enables Systems Biology

Genomics

Epigenomics

Transcriptomics

Proteomics

Metabolomics