

Mutace v genu pro filamin C jako příčina srdečního selhání

T. Nedvědová¹, M. Kubánek¹, L. Piherová², A. Krebsová¹, T. Paleček³, A. Chaloupka⁴, I. Grochová⁴, J. Krejčí⁴, J. Sikora², S. Kmoch², V. Melenovský¹, J. Kautzner¹

(1) Klinika Kardiologie, IKEM, Praha (2) Ústav dědičných metabolických poruch, VFN a 1. LF UK, Praha (3) II. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha (4) I. Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně



Tereza Nedvědová, IKEM, 1. LF UK

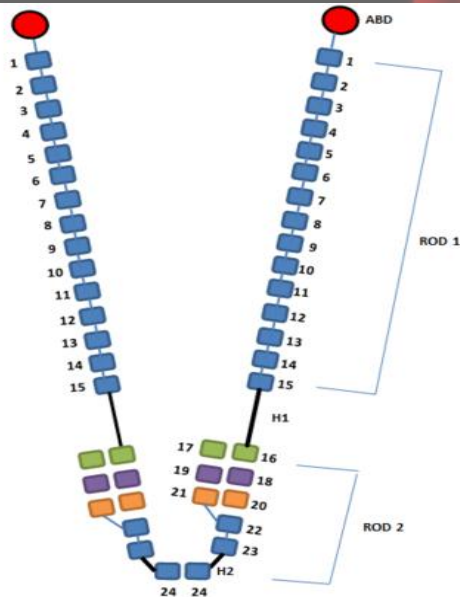
8.5. 2018

XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti



Filamin C

- Homodimerický protein
- Zodpovědný za zesíťování aktinových vláken v buňkách příčně pruhované svaloviny a kardiomyocytech
- FLNC gen, chromozom 7, 48 exonů
- Mutace nalezeny u myopatií kosterních svalů, některých kardiomyopatií (v případě DKMP popsány jako kauzální hlavně trunkující mutace)



Převzato z:

<http://proteopedia.org/wiki/index.php/Group:MUZIC:FilaminC>

Cíl studie

- Popsat prevalenci patogenních mutací ve FLNC u pacientů s neobjasněnou kardiomyopatií
- Popsat klinický fenotyp a průběh onemocnění u pacientů s kardiomyopatií na podkladě mutace ve FLNC

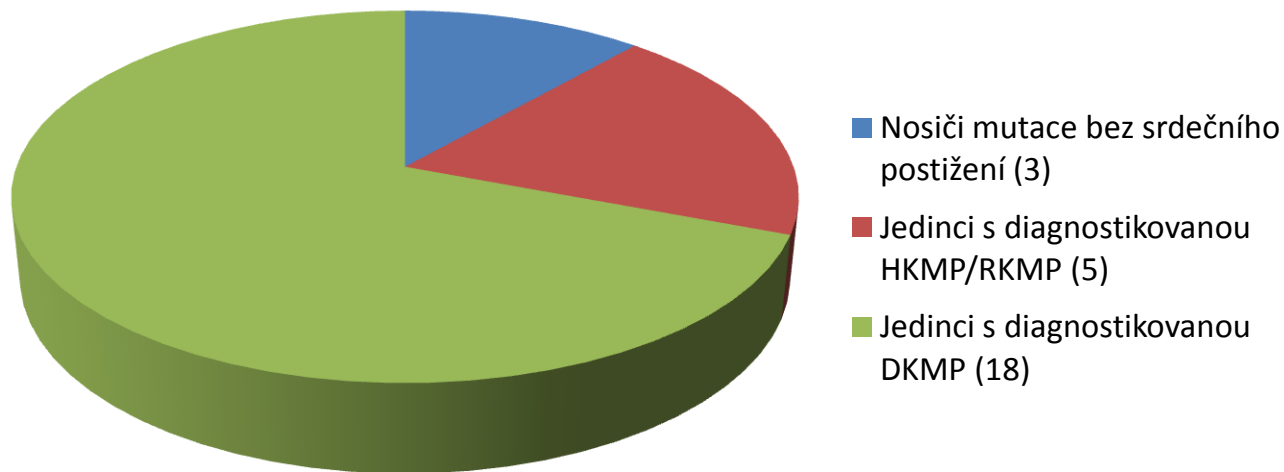
Soubor a metodika

- 14 probandů se srdečním selháním a mutací ve FLNC potvrzené celoexomovým sekvenováním (celkem vyšetřeno 430 pacientů)
- Familiární screening
- Mutace u rozsáhlejší delecce potvrzena na úrovni mRNA i proteinu
- Imunohistochemie na vzorcích myokardu
- Kultivace indukovaných pluripotentních kmenových buněk

Výsledky – klinika

- Prevalence patogenních mutací ve FLNC v našem souboru pacientů 3%
- Mutace ve FLNC u probandů ze 14 rodin, v nich zachycena celkem u 26 pacientů
 - 23 z nich diagnostikované srdeční selhání na podkladě familiární kardiomyopatie (18 DKMP, 5 RKMP/HKMP)

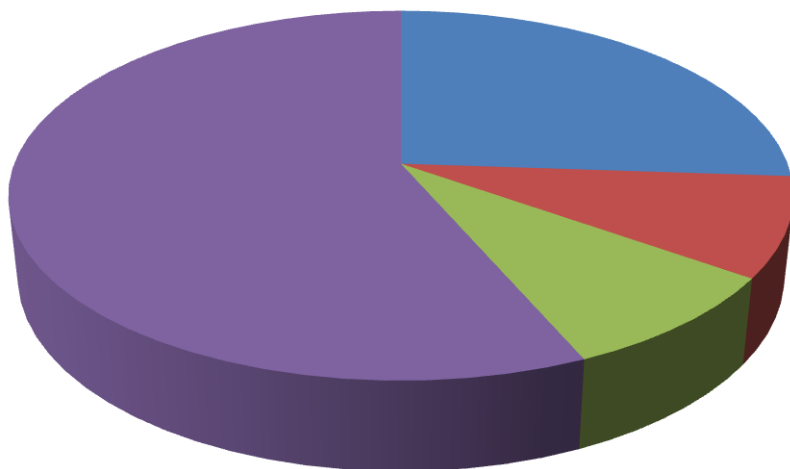
Jedinci s potvrzenou mutací ve FLNC



Výsledky – klinika- srdeční selhání

- Srdeční selhání u celkem 23 pacientů ze 14 rodin
 - V 7 rodinách (50%) výskyt pacientů s terminálním srdečním selháním (věkový průměr 43 let)
 - Nutnost implantace LVAD u 2 pacientů, transplantace srdce u 6 pacientů

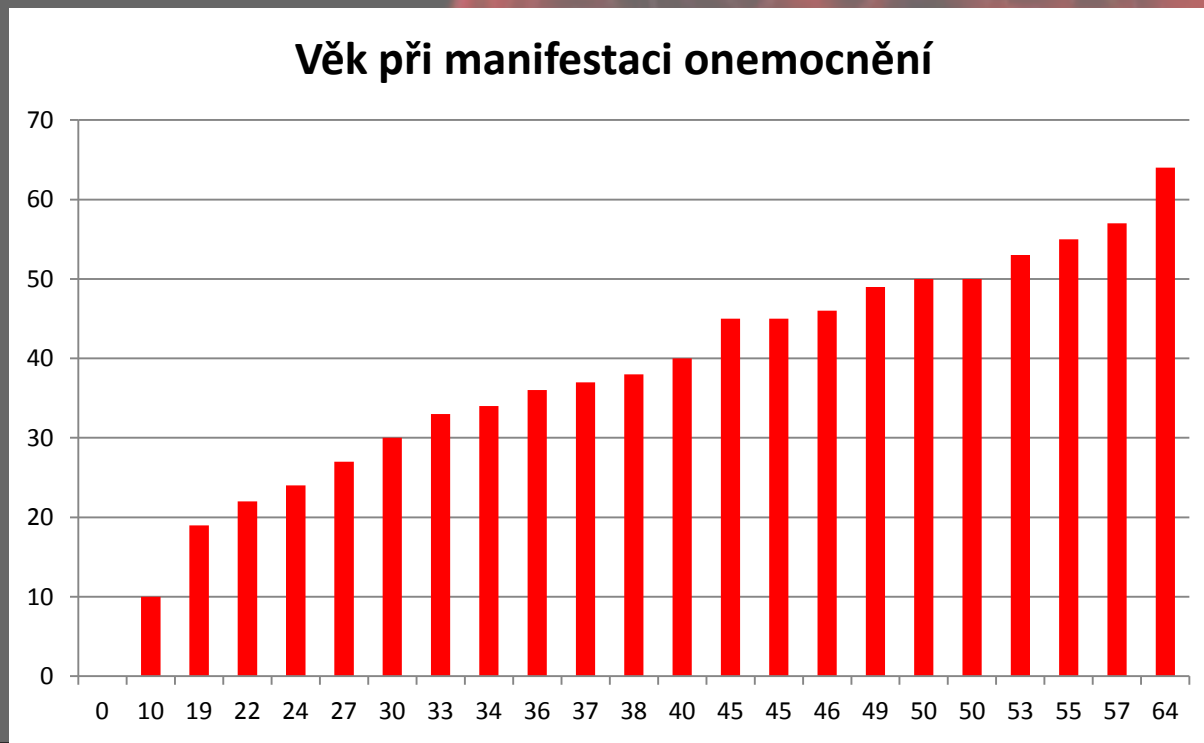
Jedinci se symptomatickým srdečním selháním



- Jedinci s nutností transplantace srdce (6)
- Jedinci s nutností implantace mechanické srdeční podpory (2)
- Jedinci v terminálním stadiu srdečního selhání bez operačního řešení (2)
- Jedinci s chronickým srdečním selháním bez dekompenzací (13)

Výsledky – klinika- srdeční selhání

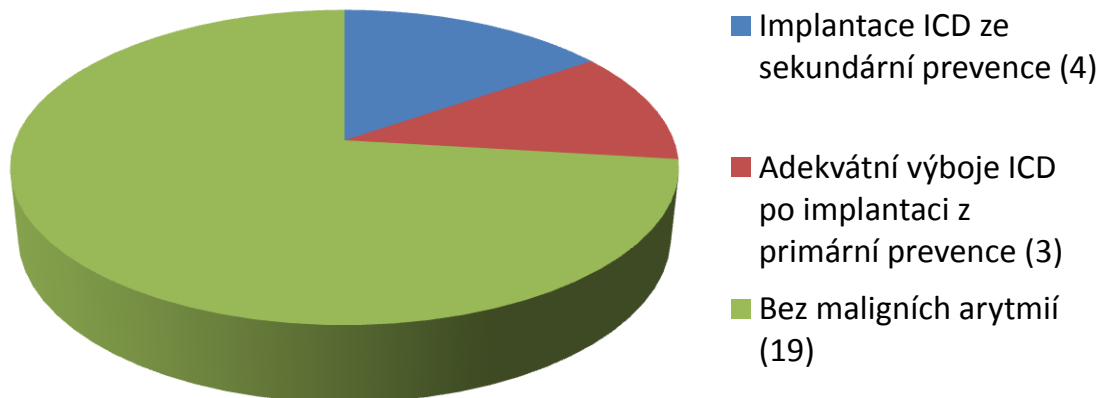
- Srdeční selhání u celkem 23 pacientů ze 14 rodin
 - Medián věku při manifestaci onemocnění 38 let, aritmetický průměr 37,5 roku



Výsledky – klinika- maligní arytmie

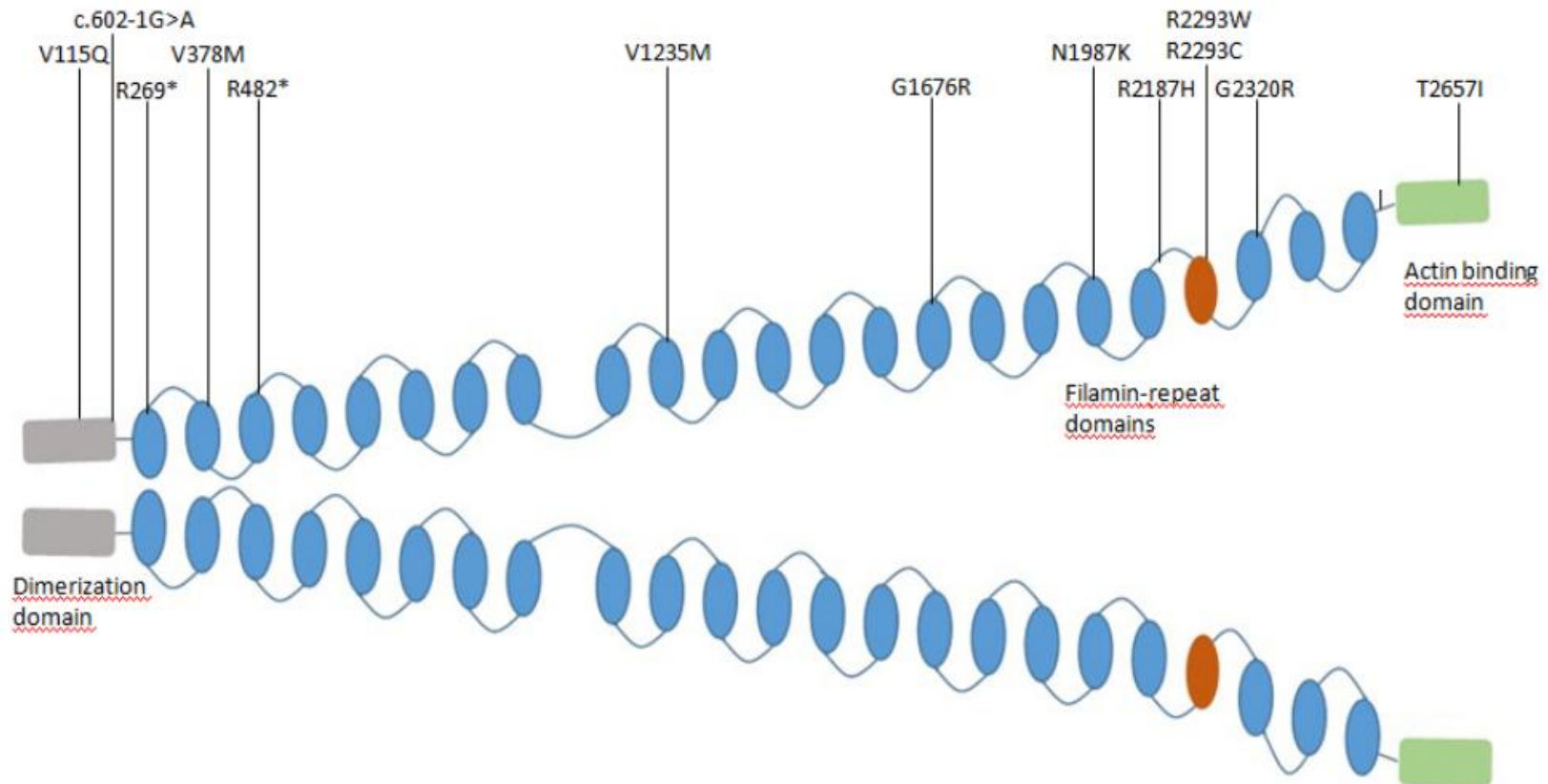
- Mutace ve FLNC u celkem 26 pacientů ze 14 rodin
 - Anamnéza náhlé srdeční smrti ve 4 rodinách (28%)
 - Výskyt maligních arytmií u 7 pacientů (27%) (4 implantace ICD ze sekundární prevence, 3 adekvátní intervence ICD po implantaci z primární prevence), věkový průměr při 1. zachycené arytmii 44 let

Výskyt maligních arytmií



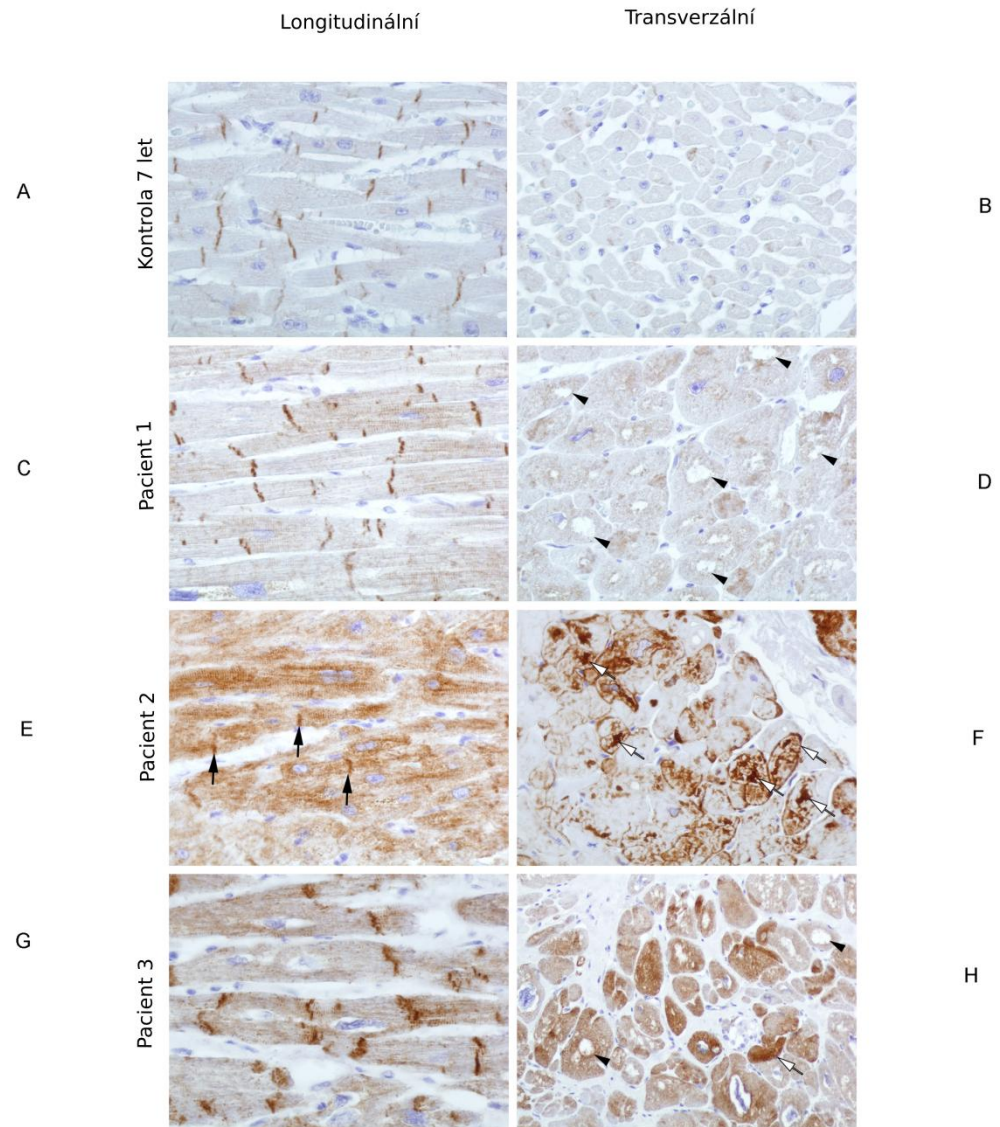
Výsledky – molekulární analýza

- Detekce mutací ve FLNC pomocí celoexomové sekvenace
 - 11x missence, 2x trunkující, 1x delece



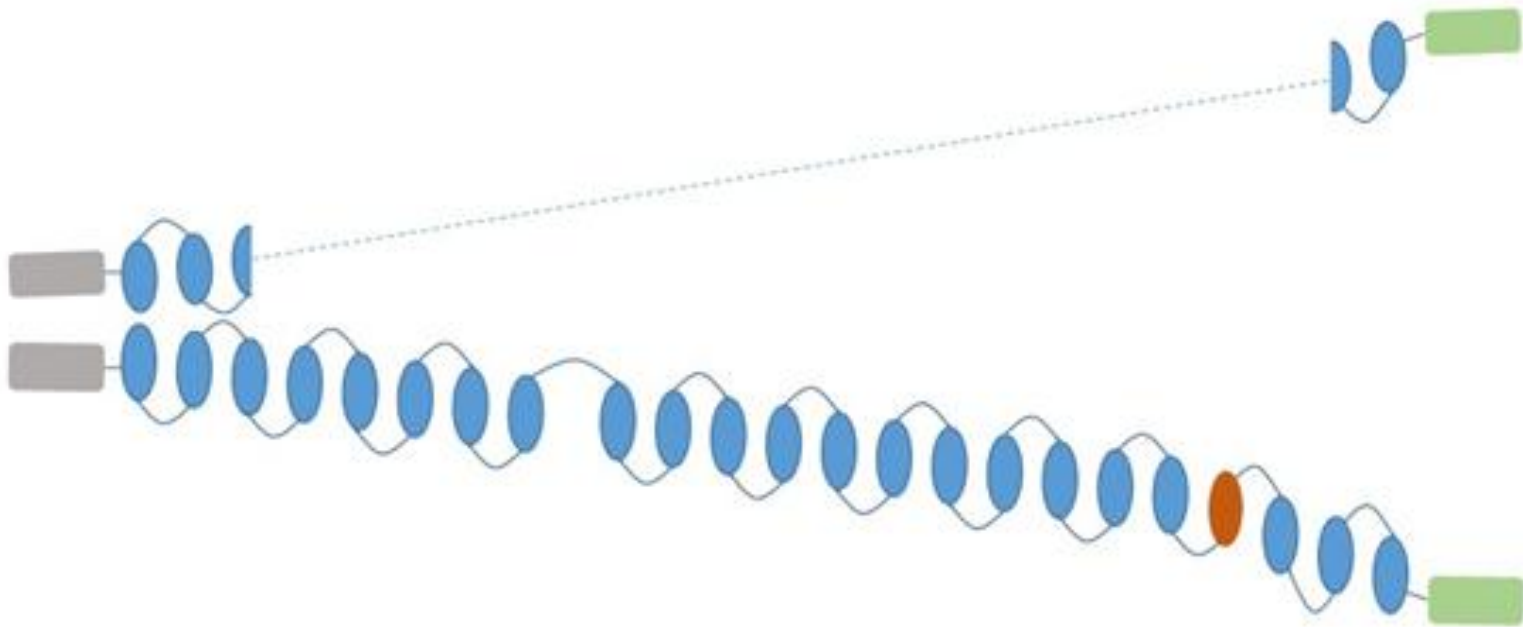
Výsledky – exprese proteinu

- Imunohistochemické znázornění filaminu C v myokardu levé komory:
- **(A)**: filamin C se barví v interkalárních discích na longitudinálním řezu **(B)**: a je minimálně detekován na transverzálním řezu v kontrolním vzorku.
- **(C)** podobné kontrole, ale v **(D)** patrná vakuolizace a hypertrofie kardiomyocytů
- **(E)** Interkalární disky jsou hůře vykreslené, **(F)** patrná subsarkolemální a cytoplazmatická akumulace proteinu
- **(G)** Filamin C je v interkalárních discích detekován, ale **(H)** je také difúzně přítomen v cytoplasmě některých kardiomyocytů

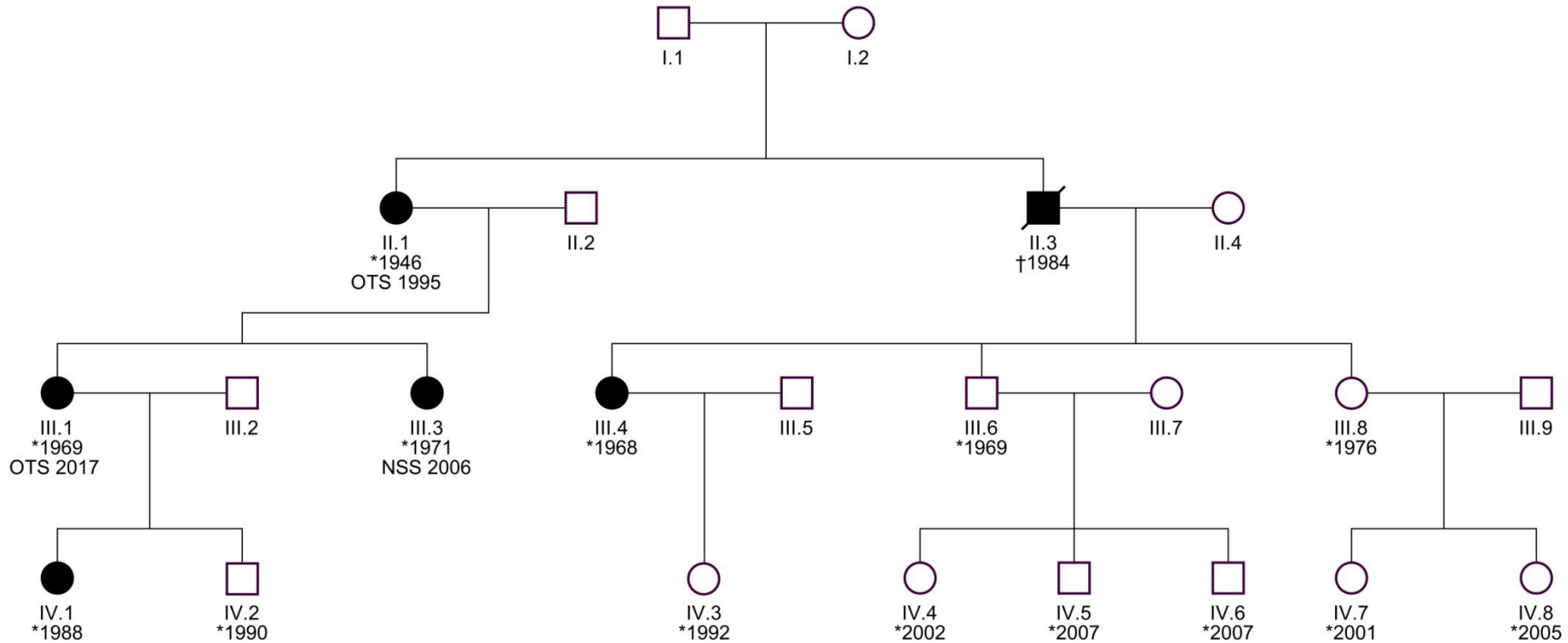


Výsledky – molekulární analýza

- Detekce mutací ve FLNC pomocí celoexomové sekvenace
 - delece 10-44 exonu

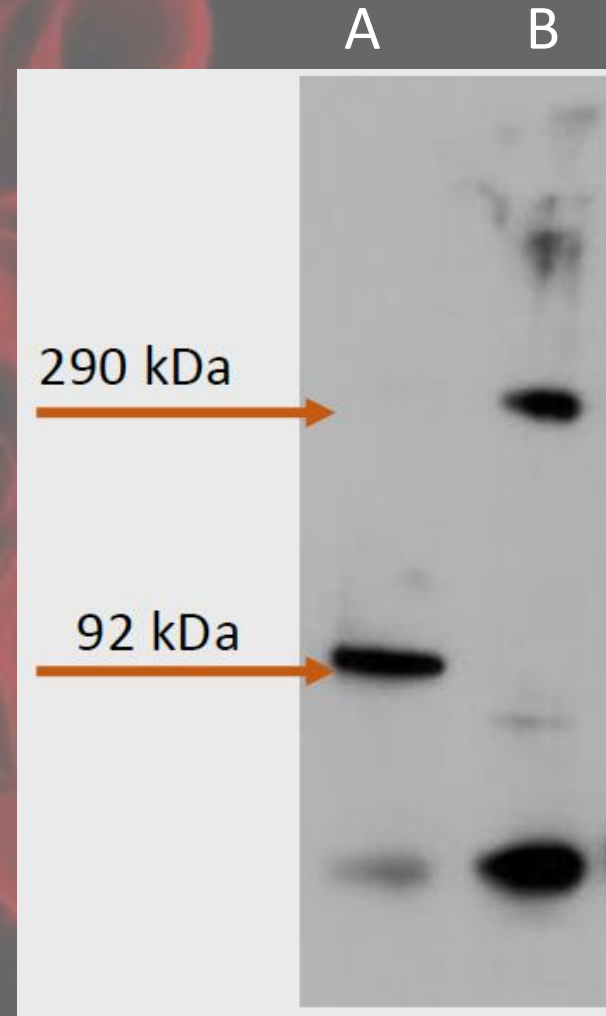


Rodokmen



Výsledky – molekulární analýza

- Western blot filaminu C ve vzorcích myokardu z levé komory:
 - Protein byl detekován u probanda (A) a kontroly (B)
 - Mutantní protein neobsahuje repetitivní domény 4-20, má proto nižší molekulární hmotnost



Závěry



- Vytvořili jsme pro českou populaci unikátní soubor pacientů s kardiomyopatií na podkladě mutace ve FLNC
- Většina nalezených mutací netrunkujících - tyto varianty jsou patogenní a jsou podkladem familiární kardiomyopatie
- Pacienti s kardiomyopatií na podkladě mutace ve FLNC v našem souboru měli frekventní výskyt maligních komorových arytmií a častou progresí do terminálního stadia srdečního selhání
- Identifikace patogenní mutace FLNC u pacientů s kardiomyopatií by měla vést k těsnějšímu sledování pacienta a časně indikaci implantace ICD v indikovaných případech
- Familiární screening u probandů s potvrzenou mutací ve FLNC je vhodný

Děkuji za pozornost



GENETICS

This is how it works