A foggy cityscape with a large, multi-story building in the center. The building has "ONZE FA" and "BRNO" visible on its facade. To the left, a crane is visible. The scene is hazy and atmospheric.

Přínos a úskalí genetické diagnostiky

Aorta a nemoci pojiva

Aorty a nemocí pojiva

Tomáš Novotný

Interní kardiologická klinika
FN Brno a LF Masarykovy univerzity, Brno

Aorta a nemoci pojiva

=

Aneuryzmatická onemocnění aorty

- disekce/ruptura 19. nejčastější příčina úmrtí v USA
- narůstá význam genetiky v identifikaci rizika

HRUDNÍ

X

BŘIŠNÍ

degenerace pojiva a úbytek myocytů

konkrétní geny
autozomálně dominantní

polygenní dědičnost
různé/žádné vzorce

Genetika má potenciál zásadním způsobem ovlivnit diagnostiku, rizikovou stratifikaci i léčbu...

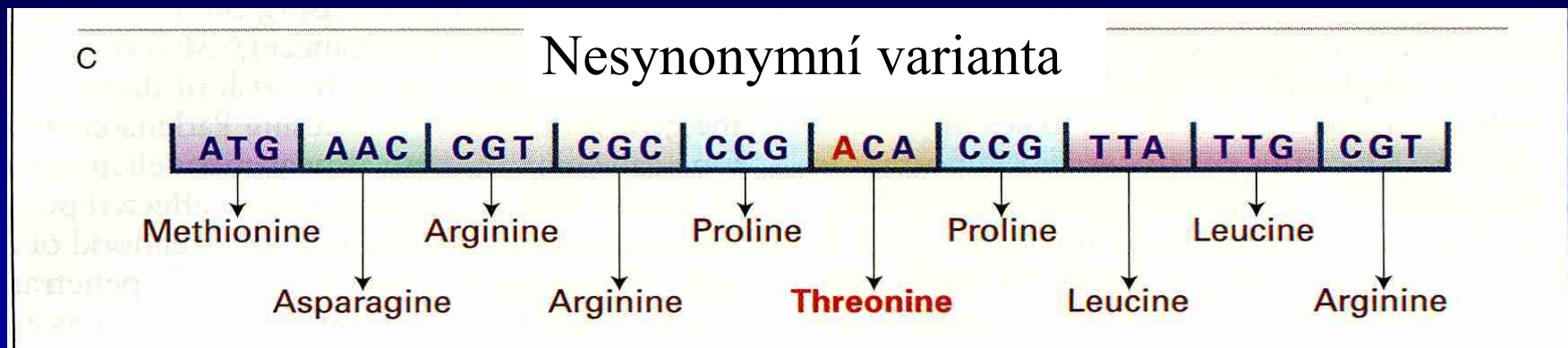
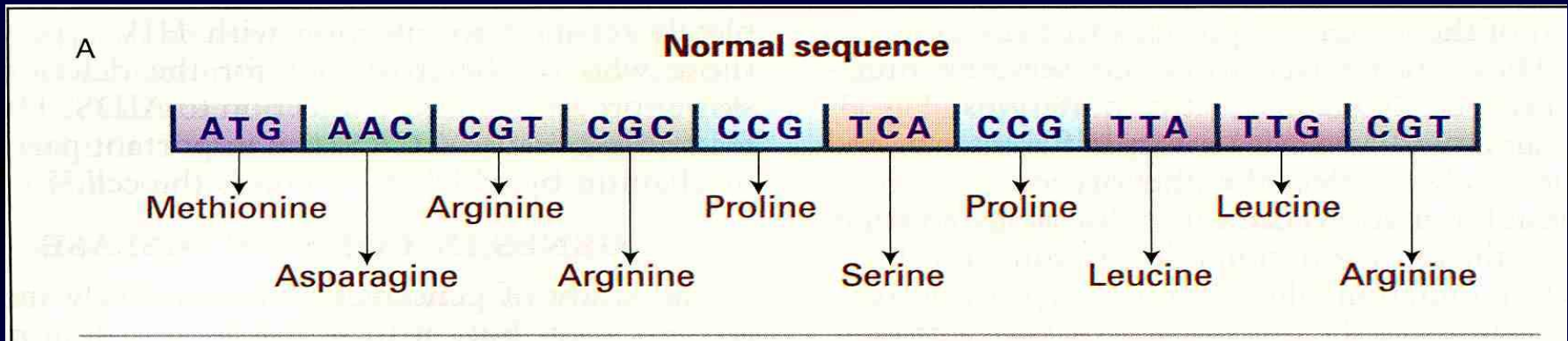
ALE.....

- jaký je přínos genetického vyšetření dnes?
- kdy indikovat genetické vyšetření?
- jak ho správně interpretovat?

Lidský genom

Dokončení sekvenace ohlášeno v roce 2000

- známe „písmena v knize“ (pořadí bazí v DNA)



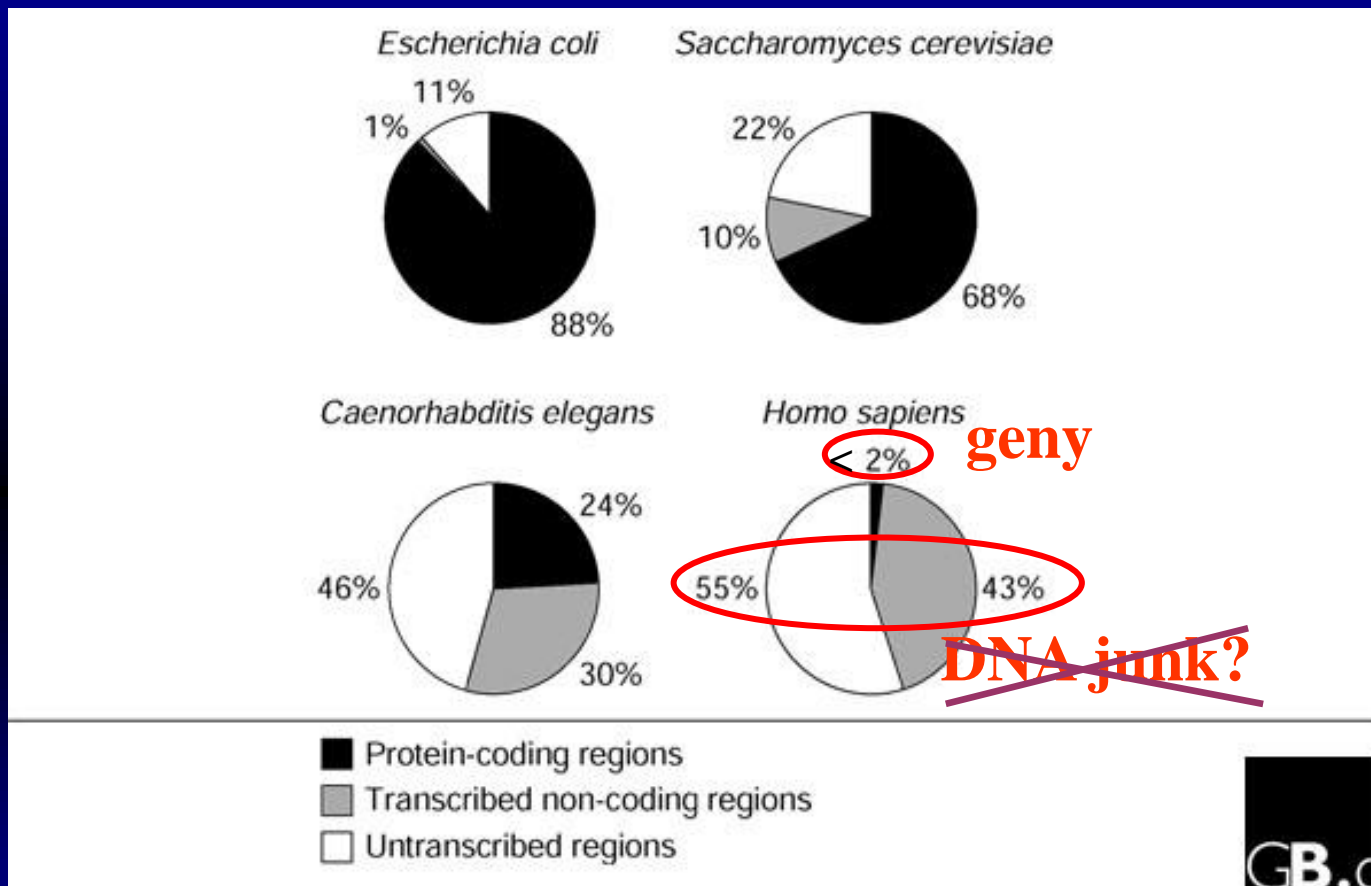
Lidský genom byl přečten...?

....známe „písmena v knize“,
význam většiny „slov“ nám však uniká

Ερυθρός Ξηρός

λευκός ημίγλυκος

Je to v genech... ale nejen v nich!!



Nekódující sekvence mají zcela zásadní regulační význam

RNA – micro, small, circular, long non-coding



HA-LÍ BE-LÍ KO-NĚ VZE-LÍ

SONATE.
Op.31.Nº1.

www.all-music-sheets.com 255

L. van Beethoven.
(1770-1827).

Allegro vivace.

16.

5 10 15 20 25 30 35 40 45

p *f* *cresc.* *f* *p*

1) The fingering in italics is Beethoven's.

Aneuryzmatická onemocnění hrudní aorty

Hereditární syndromy (1:5.000-10.000)

- Marfan sy, Loeys – Dietz sy, Ehlers-Danlos sy
- monogenně podmíněné choroby
- zpravidla dominantně autozomálně dědičné

Nesyndromová familiární onemocnění (20 %)

- výskyt aneurysmat hrudní Ao u prvostupňových příbuzných
- zpravidla dominantně autozomálně dědičné

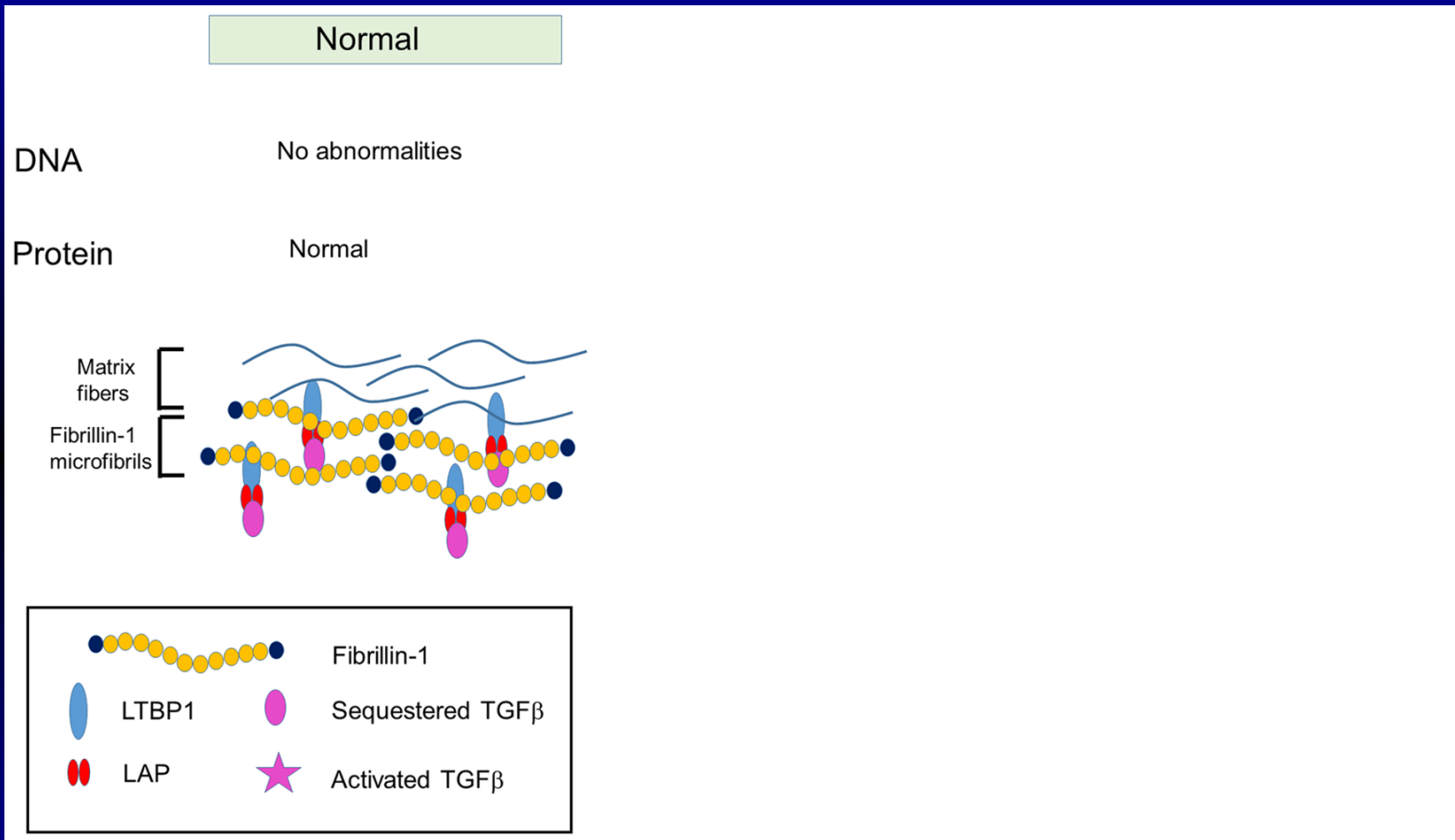
Sporadické případy (80 %)

- velmi komplikované (nejasné) genetické pozadí

Marfanův syndrom jako modelový příklad

- u 90 % postižených nacházíme příčinnou mutaci v genu *FBN1* kódujícím fibrilin-1 – protein extracelulární matrix se zásadní rolí nejen pro tvorbu a organizaci mikrofibril ale i signální dráhy
- gen *FBN1* je tvořen 65 exony a bylo v něm nalezeno již přes 2900 různých variant (mutací)

Patofyziologické mechanismy u Marfanova sy



Která mutace způsobí kterou chybu?

Dříve vyšetření 65 exonů = 65x elektroforéza

Metody „Next generation sequencing“ umožňují vyšetřit desítky genů v horizontu hodin až dnů.

Různé nesynonymní varianty (mutace) najdeme v genech 1-3 % zdravé populace. „genetic noise“

Vyšetříme-li dostatečný počet genů, najdeme nějakou „mutaci“ vždy.

VUS – variant of uncertain significance

VUS zřejmě 3x častější než patogenní mutace

Které mutace jsou opravdu
patogenní?

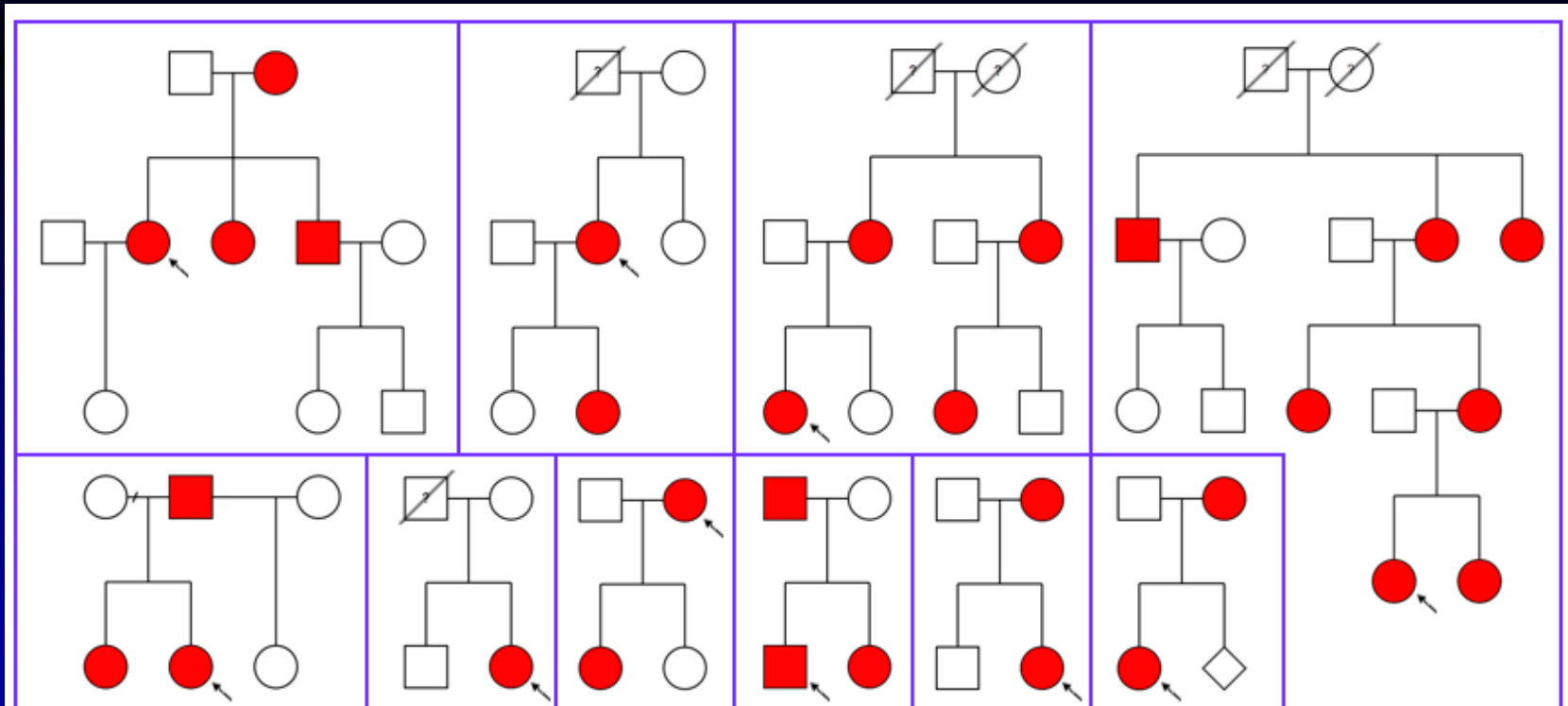
Jak to jde rozlišit?

Nebo nejde?

Je nalezená mutace skutečně kauzální?

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) 2015

1. segregace mutace s patologickým fenotypem



Je nalezená mutace skutečně kauzální?

2. mezinárodní databáze – nespolehlivé

až 20% dříve publikovaných mutací jsou
z dnešního pohledu nepatogenní

3. *In silico* modelování – výpočetní predikční nástroje

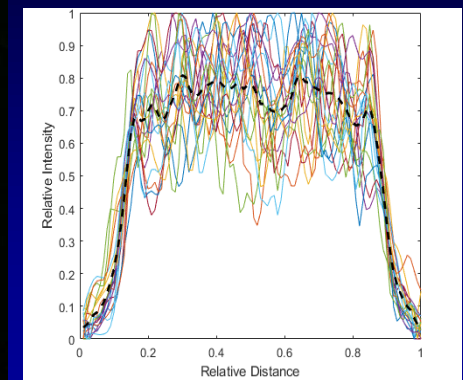
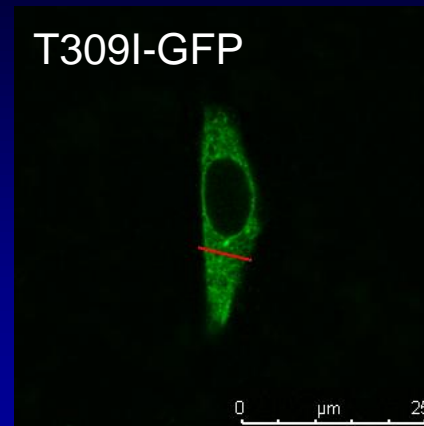
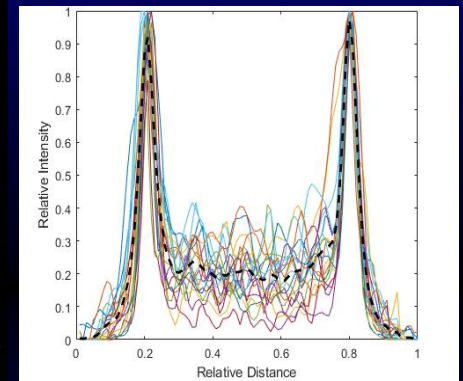
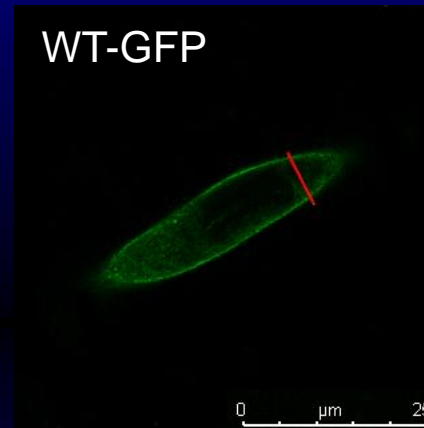
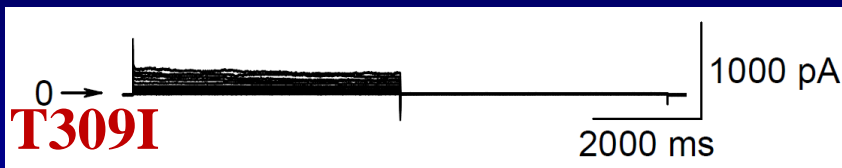
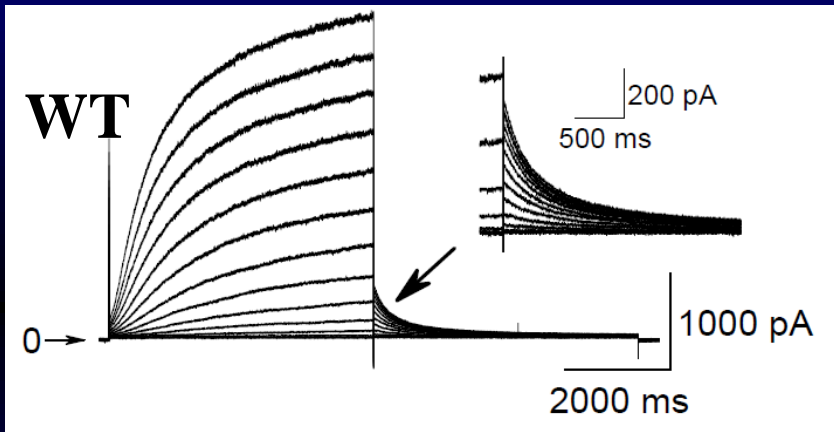
4. funkční studie – chybí spolehlivé nástroje

- exprese mutovaného kanálu
- knockoutované myši

Funkční analýza varianty T309I genu *KCNQ1*

Markéta Bébarová, Fyziologický ústav LF MU

• WT vs. T309I



Je nalezená mutace skutečně kauzální?

2. mezinárodní databáze – nespolehlivé

3. *In silico* modelování – výpočetní predikční nástroje

4. funkční studie s mutovaným kanálem

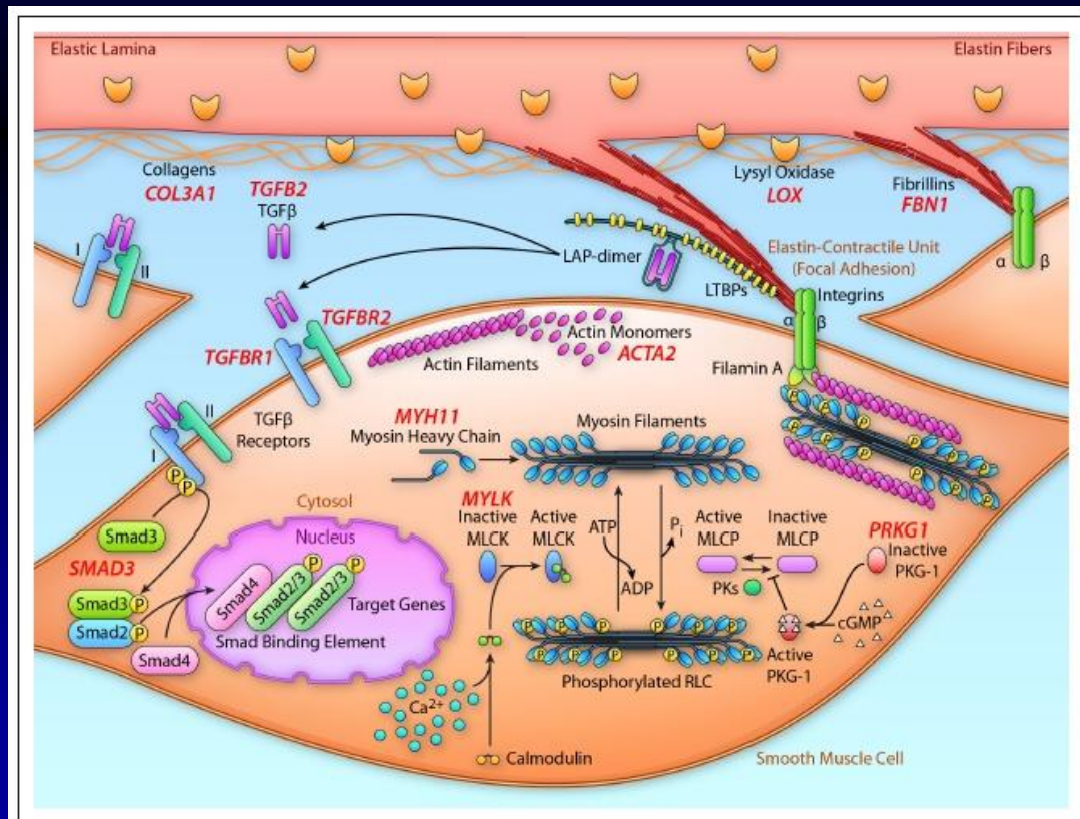
5. Frekvence alely v populaci
„co je vzácné, to je divné“

Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection

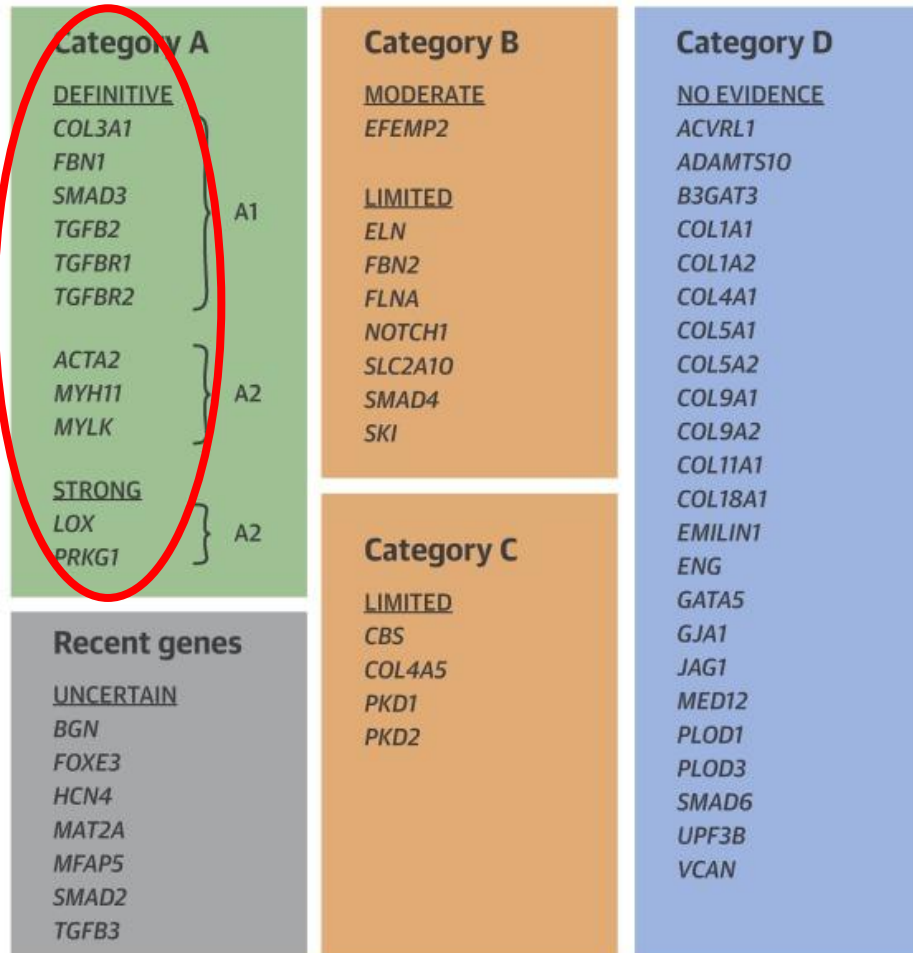
Renard et al. JACC 2018;72:605-615.

14 center z 5 zemí

Velmi přísná analýza možné souvislosti 53 kandidátních genů s TAD



CENTRAL ILLUSTRATION: Evaluation of the Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (HTAAD)



Renard, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):605-15.

Které geny vyšetřovat? Kategorie A.

Koho indikovat?

Hereditární syndromy (1:5.000-10.000)

- obecně vysoká výtěžnost - např. až 90% u Marfan sy

Nesyndromová familiární onemocnění (20 %)

- odhadovaná míra detekce mutací 15-20% (v závislosti na přísnosti klinických kritérií)

~~Sporadické případy (80 %)~~

- ~~- minimální šance na nález mutace~~

Diagnóza je vždy klinická, genetické vyšetření ji potvrdí, ale nevyloučí

Nález příčinné mutace umožní:

- identifikovat členy rodiny v riziku a zavést preventivní opatření a časnou léčbu
- stanovit zvýšené riziko dalších vaskulárních komplikací (např. *TGFBR2* intrakraniální aneu, *ACTA2* časné ikty a ICHS)

Vždy je nutné profesionální genetické poradenství.

