

**CYTOGENETICKÁ  
LABORATOŘ  
BRNO, s.r.o.**

**Molekulární diagnostika  
dědičných srdečních  
onemocnění**

**RNDr. Jitka Kadlecová, Ph.D.**

XXVII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti  
Brno 2019

# Dědičná kardiologická onemocnění

- Skupina onemocnění srdečního svaly s poruchou struktury a/nebo funkce myokardu různé etiologie

## Skupina geneticky heterogenních poruch

*Hypertrofická kardiomyopatie (HCM)*

*Dilatační kardiomyopatie (DCM)*

*Restriktivní kardiomyopatie (RCM)*

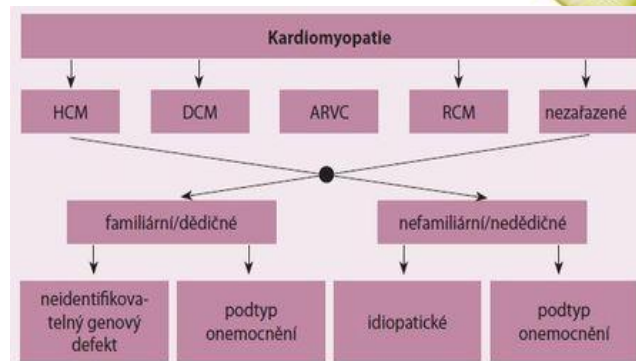
## Srdeční arytmie

Long QT sy / Brugada sy / ARVD /CPVT

## Dědičné aortopathie

Marfan sy, Loeys Dietz

## Vrozené srdeční vady



Obr. 1. Klasifikace kardiomyopatií podle Evropské kardiologické společnosti.

HCM – hypertrofická kardiomyopatie, DCM – dilatační kardiomyopatie, ARVC – arytmogenní kardiomyopatie (pravé) komory, RCM – restriktivní kardiomyopatie

# Genetická a fenotypová variabilita

- **Velký počet genů** – desítky pro jednotlivá onemocnění
- **Velký počet mutací** – stovky pro jednotlivá onemocnění
- **Fenotypové a genové překrytí** - variabilita
- **Neúplná korelace genotypu a fenotypu**
- **Penetrance** – u kardiomyopatií je popsána neúplná nebo na věku závislá penetrance
- **Modifikující faktory**
  - Polymorfizmy jiných genů
  - Pohlavní hormony
  - Faktory zevního prostředí
- **Absence symptomů**
- **Náhlé srdeční selhání**





# Metodika

- Design panelů - HPST - program **SureDesign**
- Protokol **SureSelect QXT Target Enrichment** (*Agilent Technologies*)
- MiSeq (Illumina)
- Analýza dat

- Programy

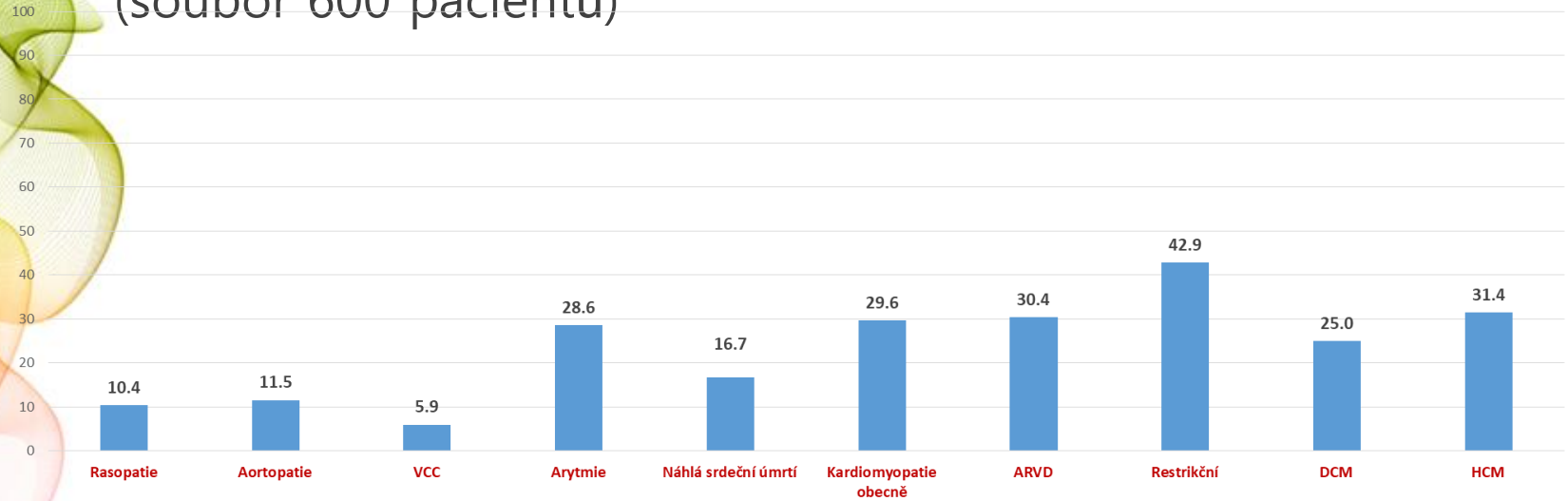


- Databáze (př. NCBI dbSNP, NCBI ClinVar, HGMD, GnomeAD, ExAC, odborně specifické dtb: [cardiodb.org](http://cardiodb.org), [arvd/c](http://arvd/c), [LOVD...](http://LOVD...) ), publikace

- Sangerovo sekvenování – segregační analýza v rodině



# Diagnostická výtěžnost diagnostického panelu MPS (soubor 600 pacientů)



*PTPN11  
SOS1  
RAF1  
RIT1  
RRAS  
CBL  
A2ML1  
LZTR1*

*FBN1  
SMAD3  
PRKG1*

*SALL4  
SMAD6  
HAND2  
CHD7  
NOTCH1  
PTPN11*

*KCNH2  
PKP2  
TTN  
ANK2  
ZFPM2  
MYBPC3  
RYR2  
TMEM43*

*DSP  
PKP2*

*DSG2  
DES  
AKAP9  
PKP2  
ANKRD1*

*TPM1  
TNNT2  
TNNI3*

*DSP  
MYH7  
FLNC  
RBM20  
MYL2  
TNNI3  
DES  
LAMA4  
MYBPC3  
TNNT2  
TTN*

*CSRP3  
MYH6  
JPH2  
MYBPC3  
TAZ  
LAMP2  
TPM1  
SCN5A  
MYH7  
TNNI3  
LAMA4  
RYR2*

*FHL2  
LMNA  
PKP2  
TTN  
TMEM43  
TTR  
GLA*

Pro  
zajímavost ...

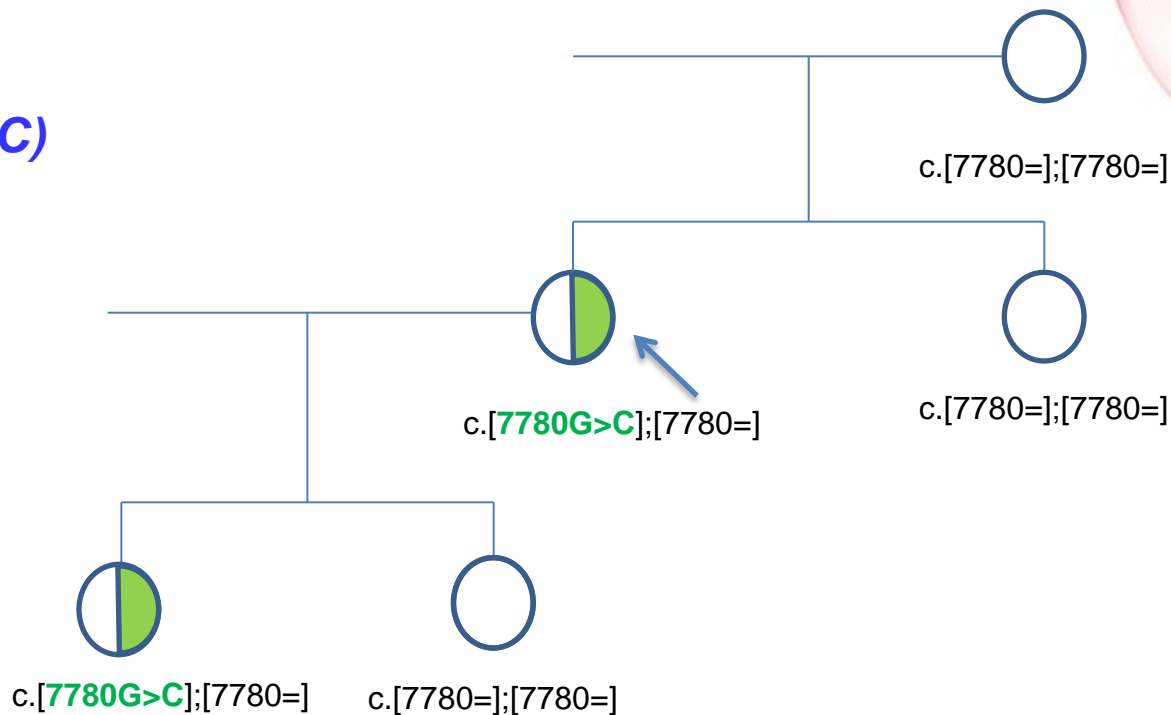
*... kazuistiky*

The image features a central white circle with a subtle drop shadow. To its left, a black semi-circle contains the text 'Pro zajímavost ...'. The text '... kazuistiky' is written in a bold, italicized font inside the white circle. The background is decorated with vibrant, multi-colored wavy lines in shades of green, yellow, orange, red, and purple, creating a dynamic and artistic effect.



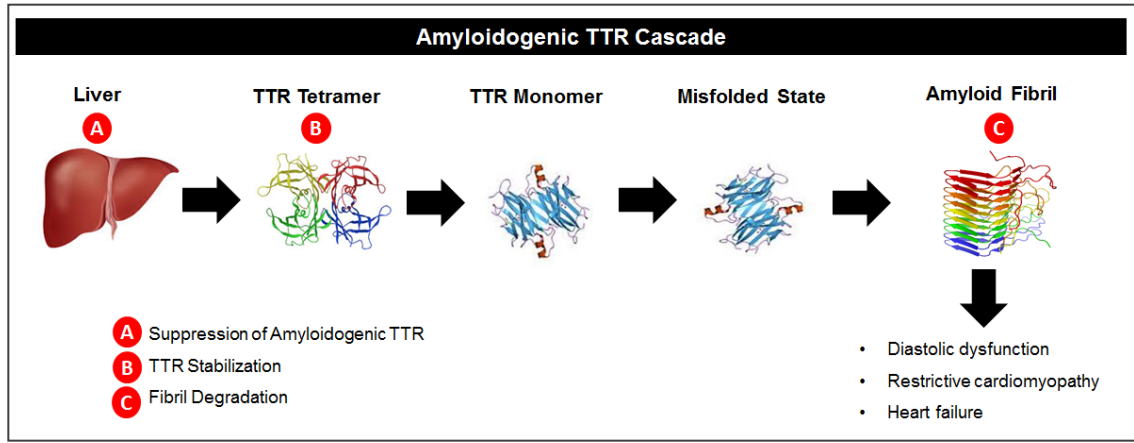
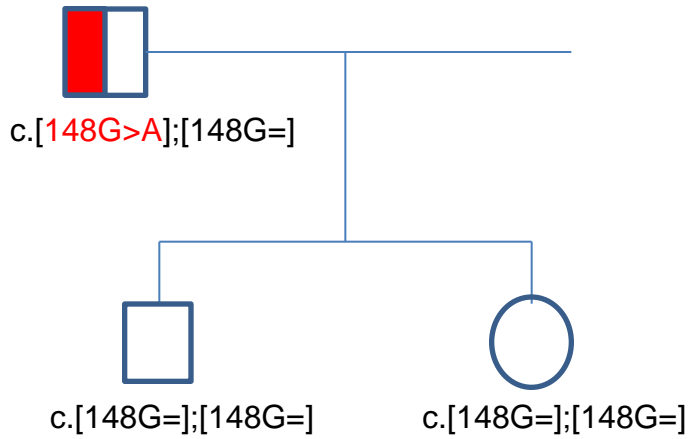
**Pacientka, r.1959**, restriční kardiomyopatie,  
stav po transplantaci srdce (v r.2015)

**FLNC (Filamin C)**  
c.7780G>C



▪ **Pacient**, \*1945, **HCM**, tkáňový bloček (PAU Třebíč),  
 HCM s výraznou koncentrickou hypertrofií myokardu (místy až 25mm), renální selhávání

-gen **TTR** (transthyretin)



*U srdeční amyloidózy je popisován abnormální srdeční rytmus (arytmie), zvětšené srdce (cardiomegaly) a nebo orthostatická hypertenze. Tyto abnormality mohou vést k progresivnímu srdečnímu selhání a náhlému úmrtí.*

## • Pacient r. 2016

(UZ nález na srdci –unroofed coronary sinus,, širší ledvinová pánvička)

porod 39. tg.; 2360g/45 cm

ve 3 měsících 4560g

hypertelorismus, menší mandibula, potvrzen UZ nález na srdci i ledvině

### KCNH2

Potassium Voltage-Gated Channel  
Subfamily H member2

c. **1750G>A**

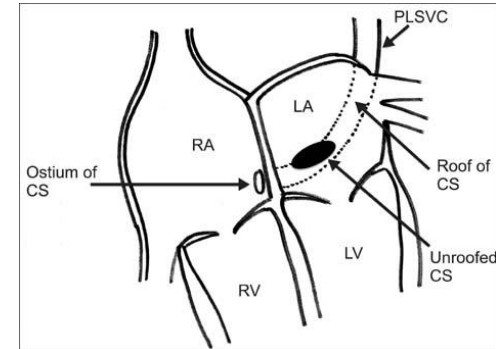
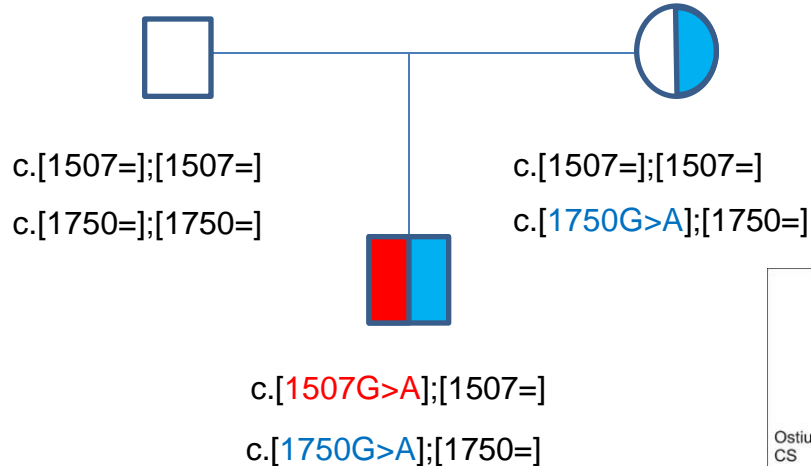
Long-QT 2 syndrom

### PTPN11

Protein Tyrosine phosphatase,  
non-receptor type 11

c. **1507G>C**

Sy Noonanové



# Závěr

- ✓ **Explozivní pokrok molekulárních metod předstihl interpretační znalosti**
  - ✓ **Velký nárůst dat bez hlubší znalosti predikce účinku**
  - ✓ **Masívní implementací MPS metod v diagnostice kardiomyopatií a spoluprací pracovišť klinické genetiky, kardiologie a molekulární biologie se tato interpretační schopnost neustále zvyšuje**
- ✓ **Genetická diagnostika umožňuje identifikovat rodinné příslušníky v riziku**
- ✓ **Pozitivní výsledek:**
  - ✓ **Potvrdí diagnózu zejména v případě neúplné penetrance a variabilní expresivity**
  - ✓ **Určí riziko pro ostatní členy rodiny**
  - ✓ **Umožní profylaktickou léčbu**
- ✓ **Negativní výsledek:**
  - ✓ **U probanda: klinická diagnóza není vyloučena**
  - ✓ **V případě segregační analýzy – jistota, že mutace nebude předána dětem a není nutné provádět profylaktická opatření**

# Poděkování

Mgr. Diana Nikulenkova Grochová, Ph.D.

Bc. Alena Veverková

Mgr. Markéta Hiemerová

Mgr. Monika Matyášová

Ing. Zuzana Dobšáková, Ph.D.

Monika Jirková

Kateřina Kaňová

Bc. Lucie Kupčíková

Jaroslava Voráčová

MUDr. Pavel Vlašín

MUDr. Ilga Grochová

MUDr. Linda Skutková

MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.

prim. MUDr. Jaroslav Kotlas

MUDr. Věra Hořínová

MUDr. Pavlína Plevová

MUDr. Dagmar Grečmalová

MUDr. Aleš Panczak, CSc.

MUDr. Pavla Solařová

MUDr. Mária Šenkyříková



**CYTOGENETICKÁ  
LABORATOŘ  
BRNO, s.r.o.**

**DĚKUJI ZA  
POZORNOST!**

**Kontaktní adresa:  
jkd@centrum.cz**

# Drowned in next generation sequencing data

HELP!

