



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA  
2. LF UK a FN MOTOL

# Nejčastější geneticky podmíněná onemocnění v kardiologii

Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc.

MUDr. Pavol Tomašov, Ph.D.



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA  
2. LF UK a FN MOTOL

# Dědičnost kardiovaskulárních onemocnění

**Výskyt kardiovaskulárních onemocnění je vyšší v některých rodinách**

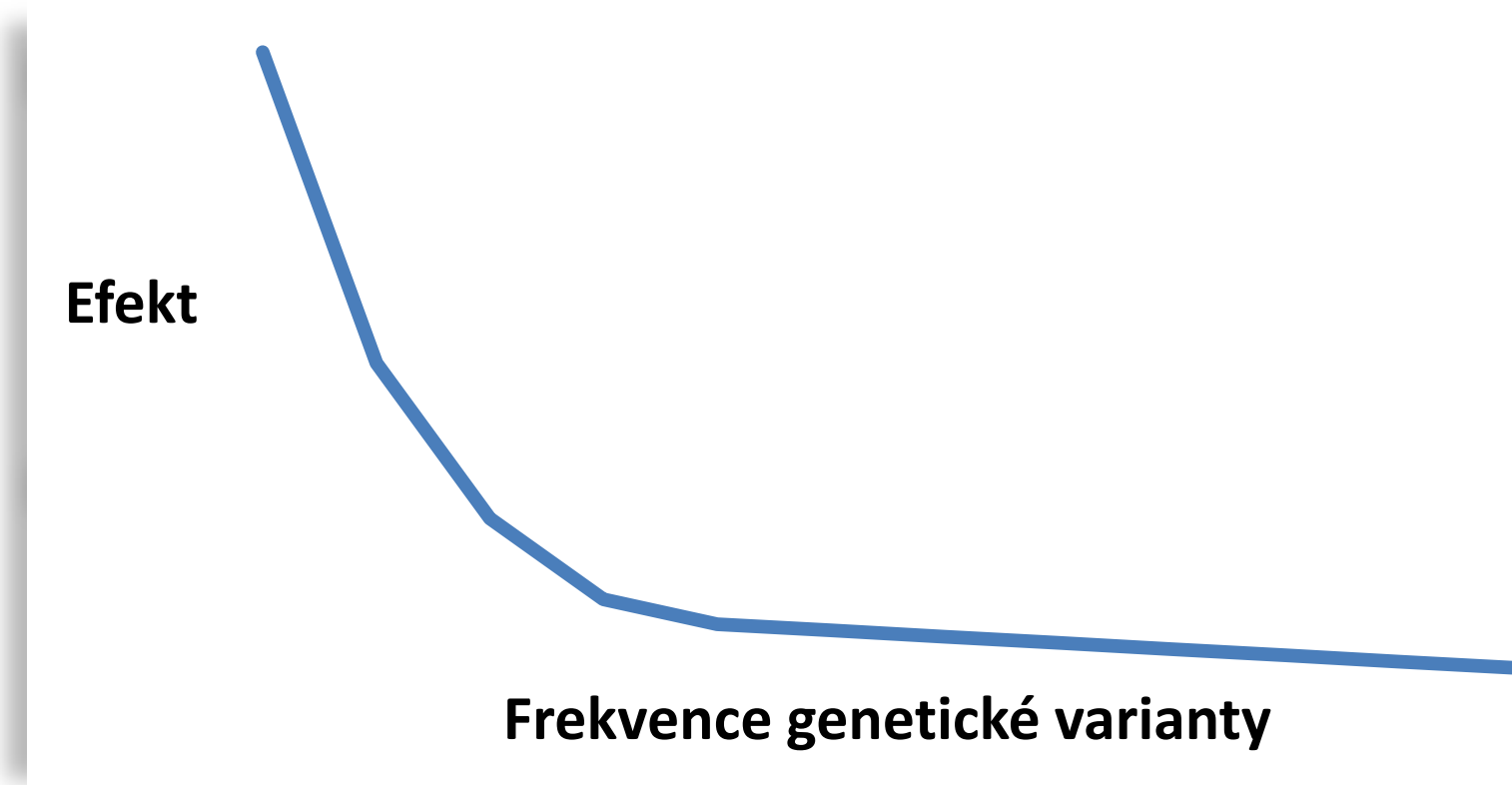
**Sdílený genetický kód**

**Vliv prostředí**

**Dědičnost znaku (nemoci) určuje do jaké míry se na jeho vzniku podílí přenos genetické informace**



# Dědičnost kardiovaskulárních onemocnění



# Dědičnost kardiovaskulárních onemocnění

## Způsob dědičnosti

Autozomálně dominantní

Autozomálně recesivní

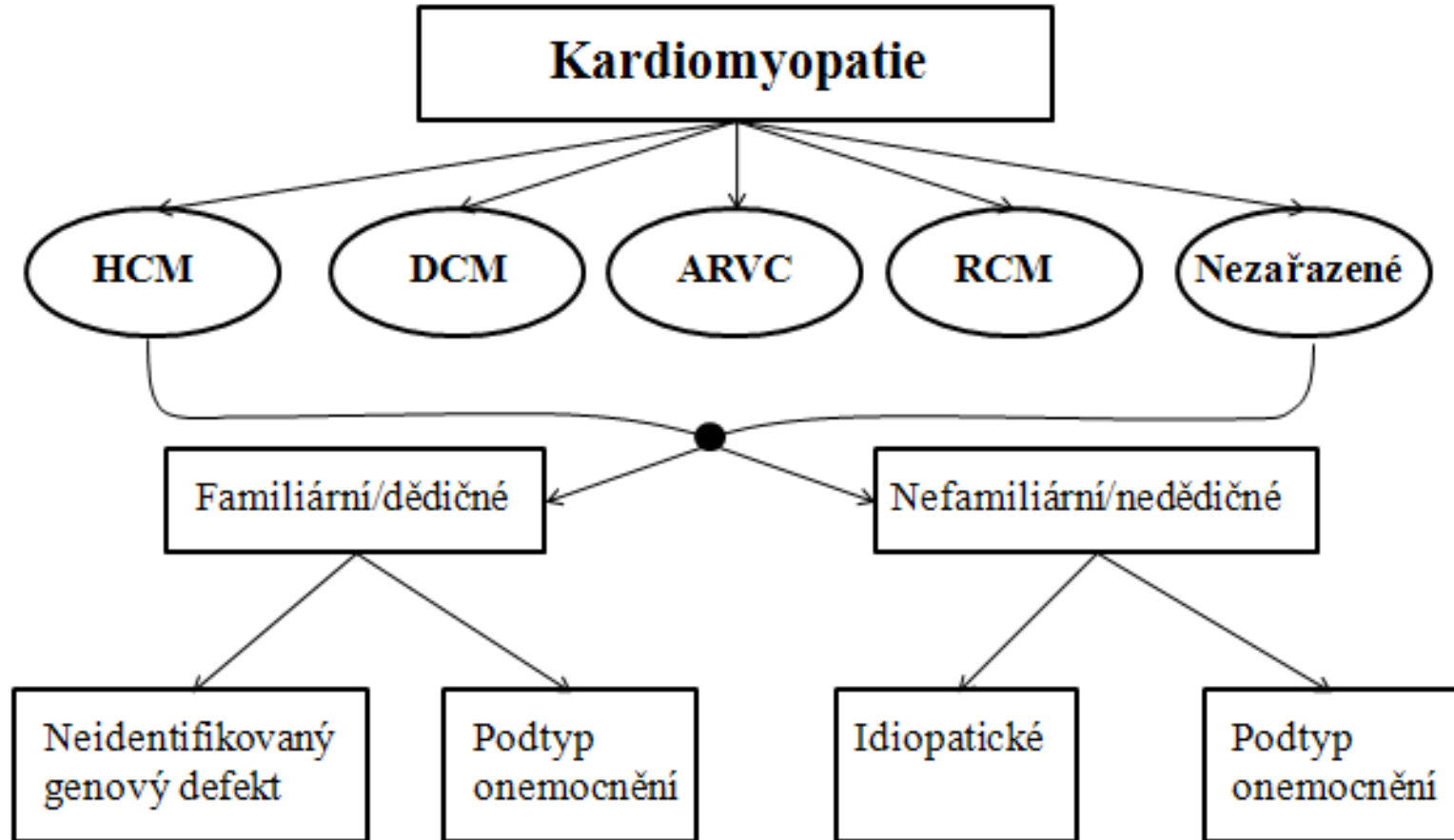
X-vázaný (gonozomální)

## Genetická heterogenita

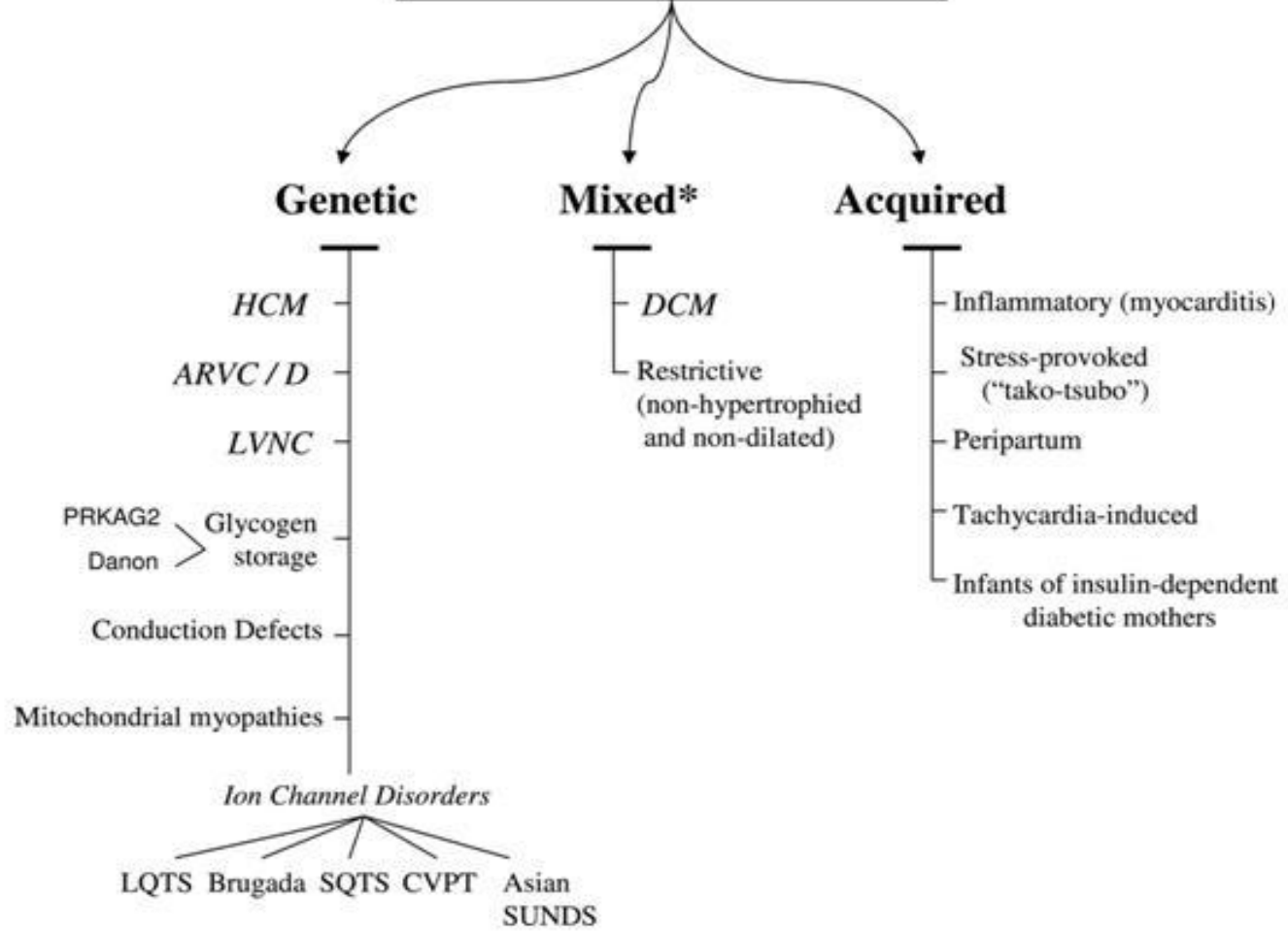
## Omezená penetrance



# Kardiomyopatie



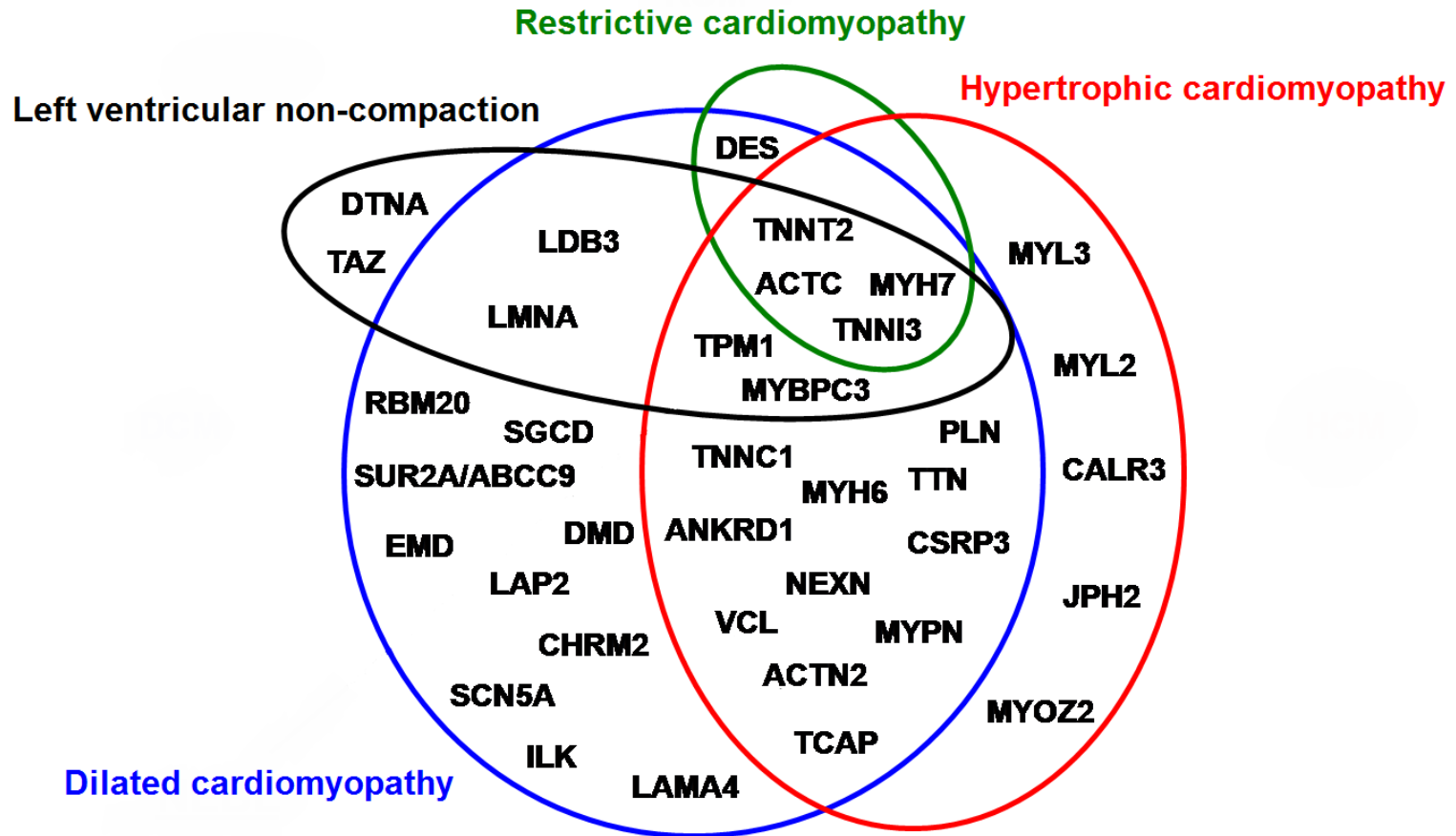
**PRIMARY CARDIOMYOPATHIES**  
(predominantly involving the heart)



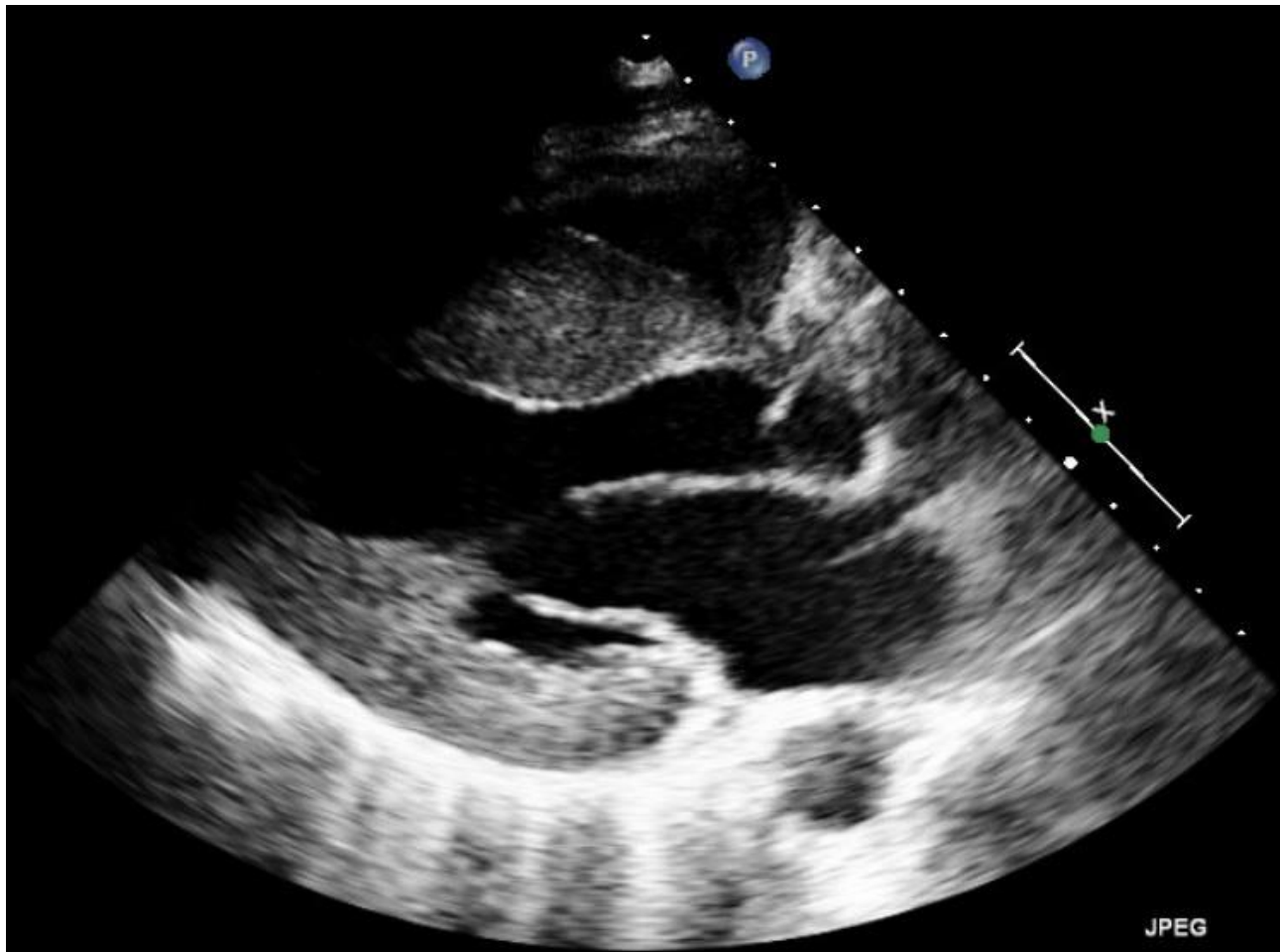
Maron B J et al. Circulation 2006;113:1807-1816



# Kardiomyopatie



# Hypertrofická kardiomyopatie





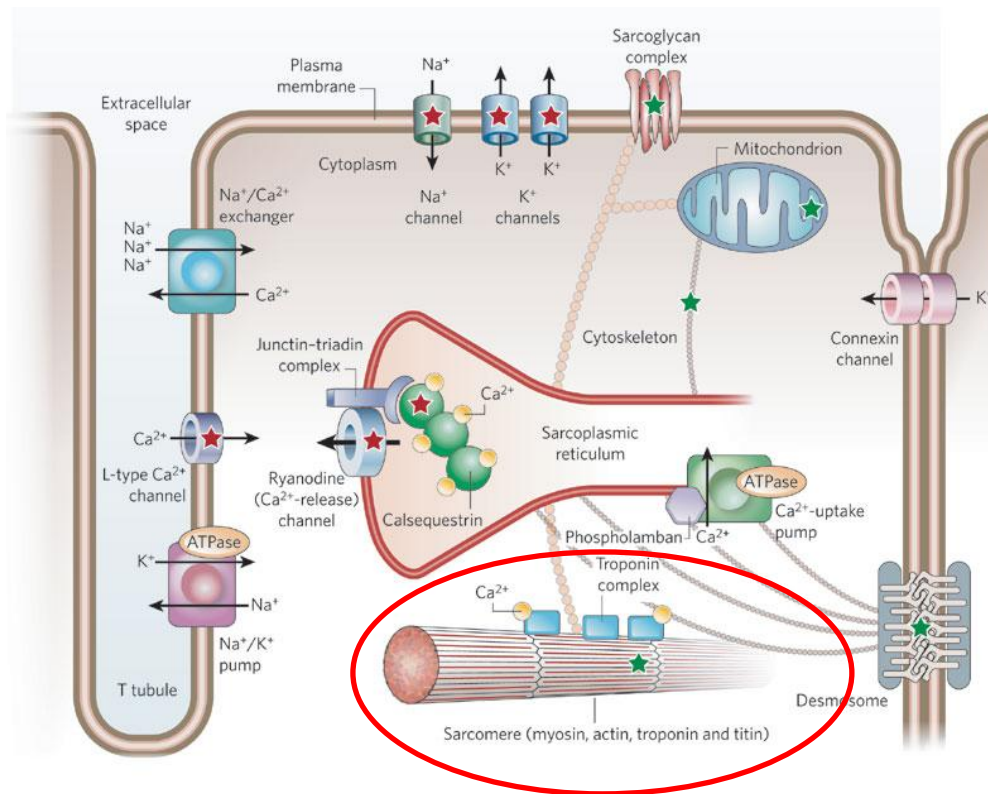
# Hypertrofická kardiomyopatie

Nejčastější monogenně podmíněné onemocnění srdce s prevalencí 1:500

Mutace v sarkomerických proteinech (20 genů, 2000 mutací)

Těžký řetězec  $\beta$  myozinu  
Myozin vazebný protein C

Metabolická a strádavá onemocnění, mitochondriální kardiomyopatie, vrozené syndromy, neuromuskulární poruchy



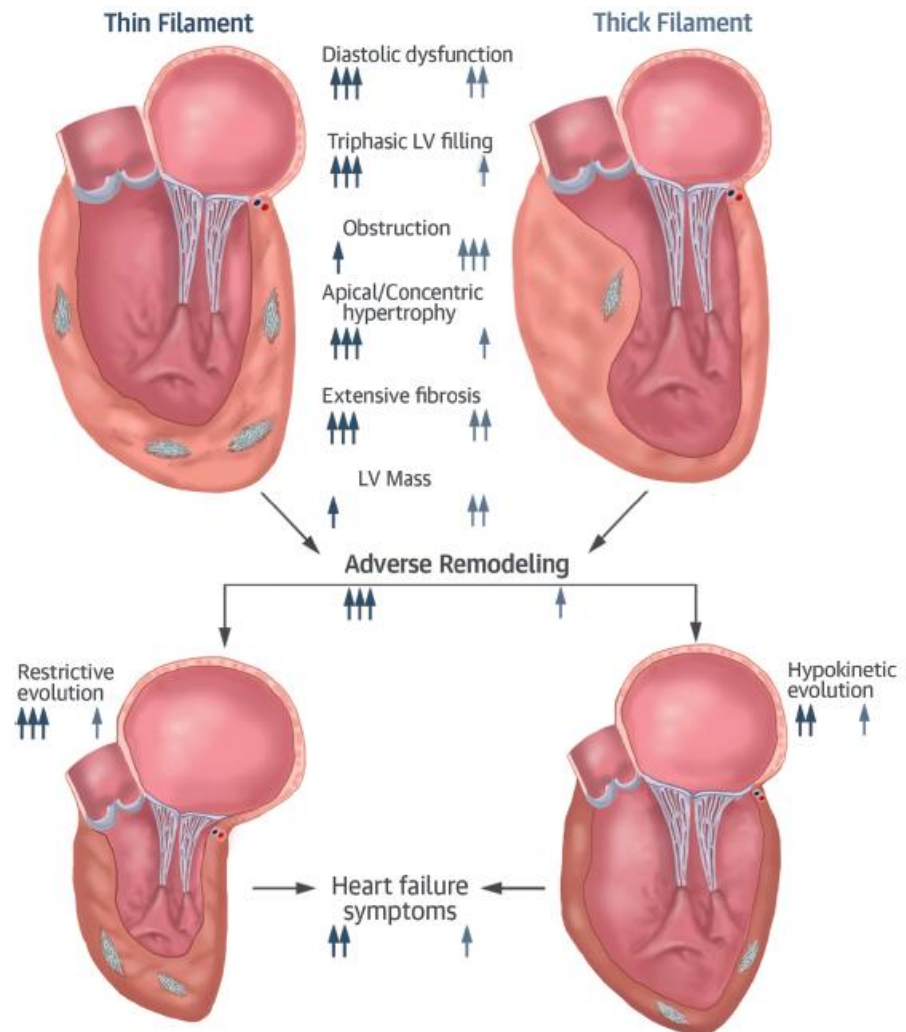
# Hypertrofická kardiomyopatie

Omezená korelace genotypu a fenotypu

Některé genetické varianty byly asociovány s vyšším rizikem náhlé smrti (zejména v genu pro troponin T)

Malé soubory, vzácné varianty, nekonzistentní výsledky

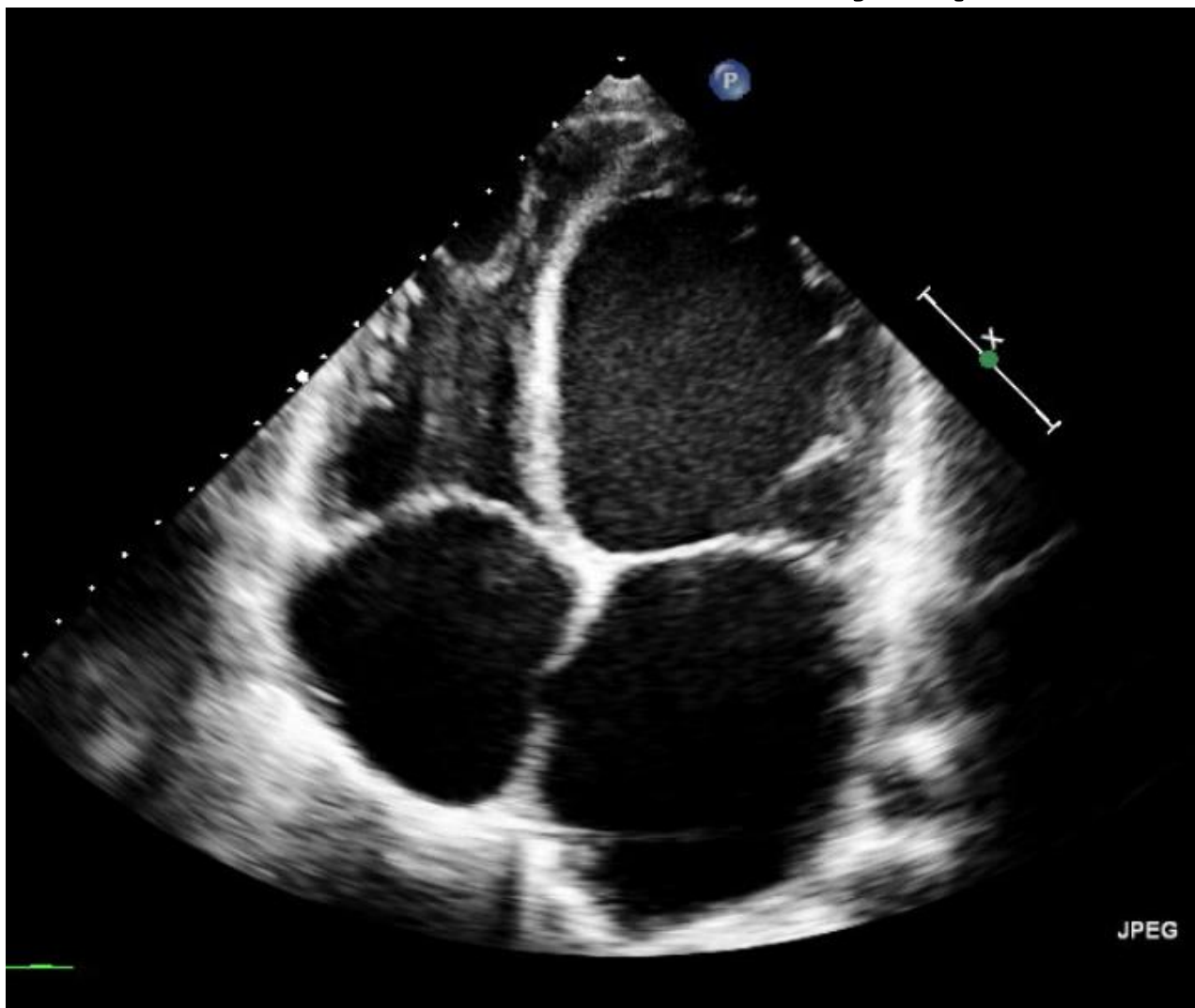
Genetické varianty v genech pro tlustá filamenta způsobují větší míru hypertrofie s nižším rizikem restriktivního plnění nebo systolické dysfunkce



Coppini, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(24):2589-600.



# Dilatační kardiomyopatie



# Dilatační kardiomyopatie

Prevalence 1:2500

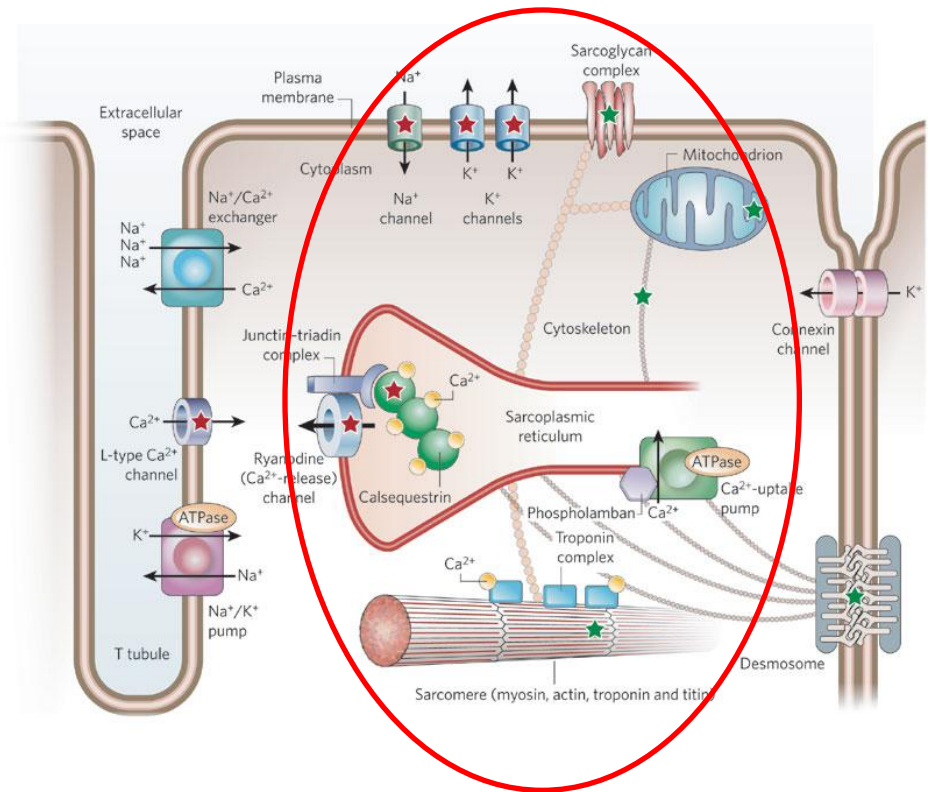
Smíšená etiologie

Familiární DCM – geny pro sarkomerické, cytoskeletální a proteiny jaderného obalu

Toxická

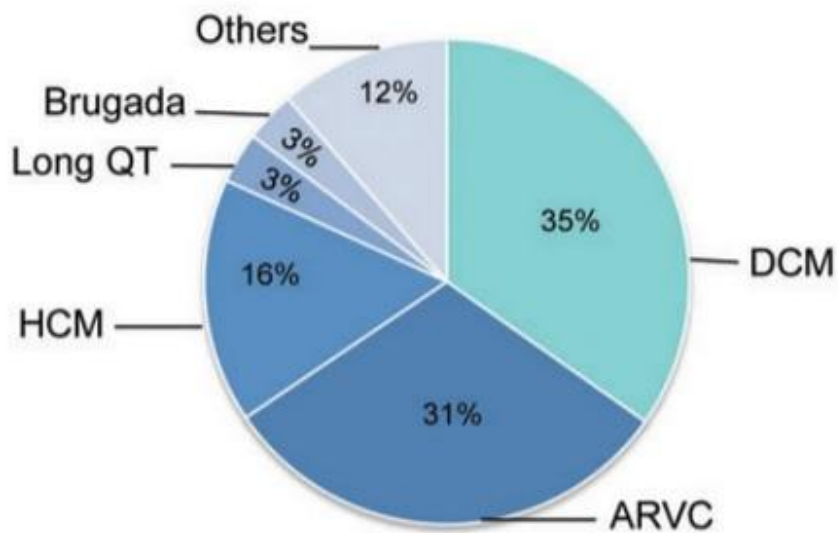
Zánětlivá

Peripartální

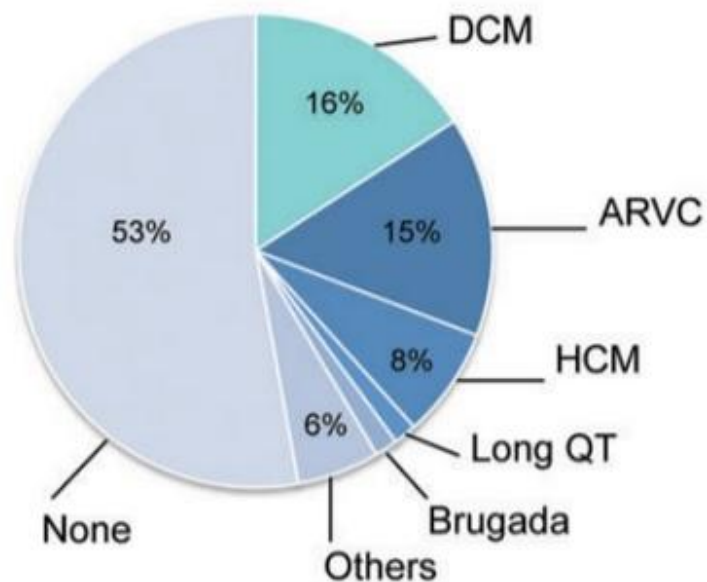


# Dilatační kardiomyopatie

Per mutation (%)



Per patients (%)

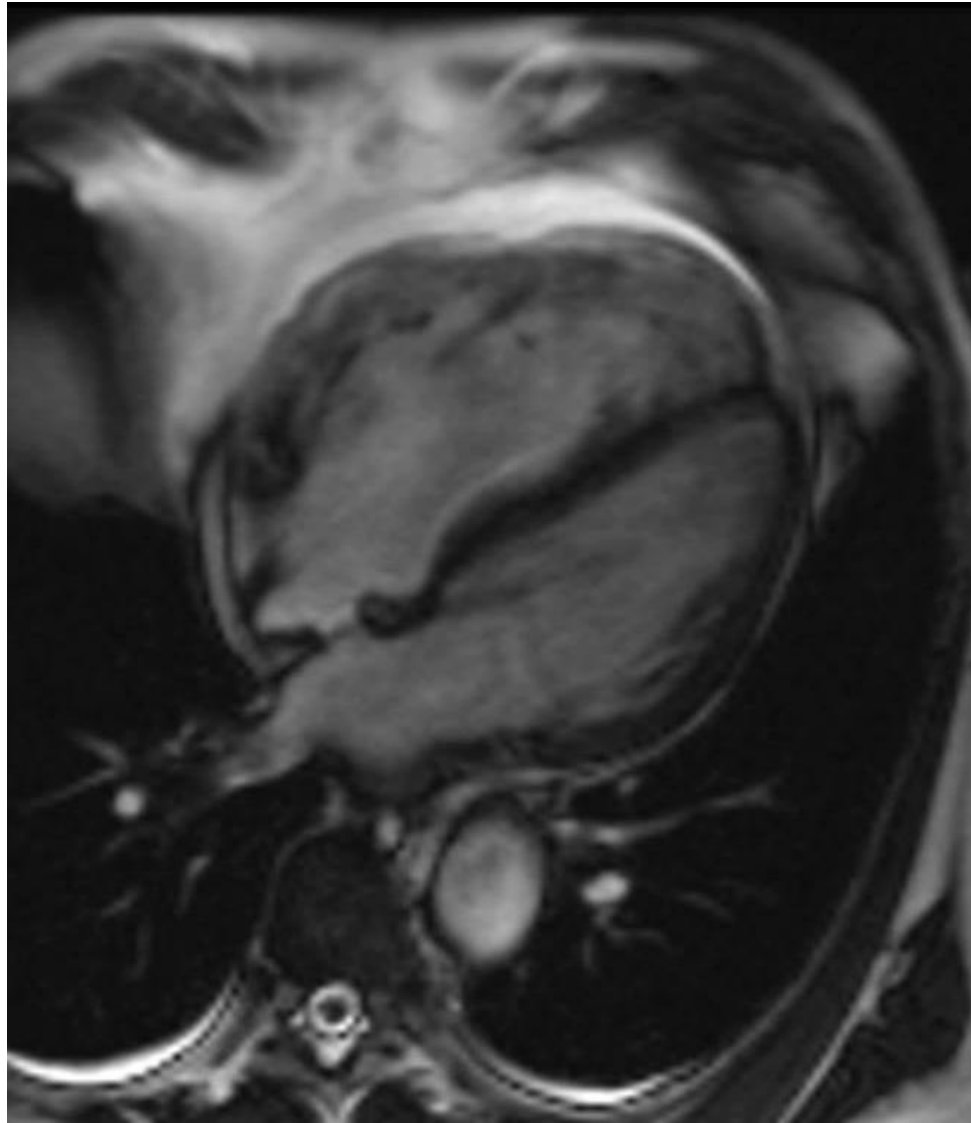


Haas J et al., Eur Heart J. 2014



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA  
2. LF UK a FN MOTOL

# Arytmogenní kardiomyopatie

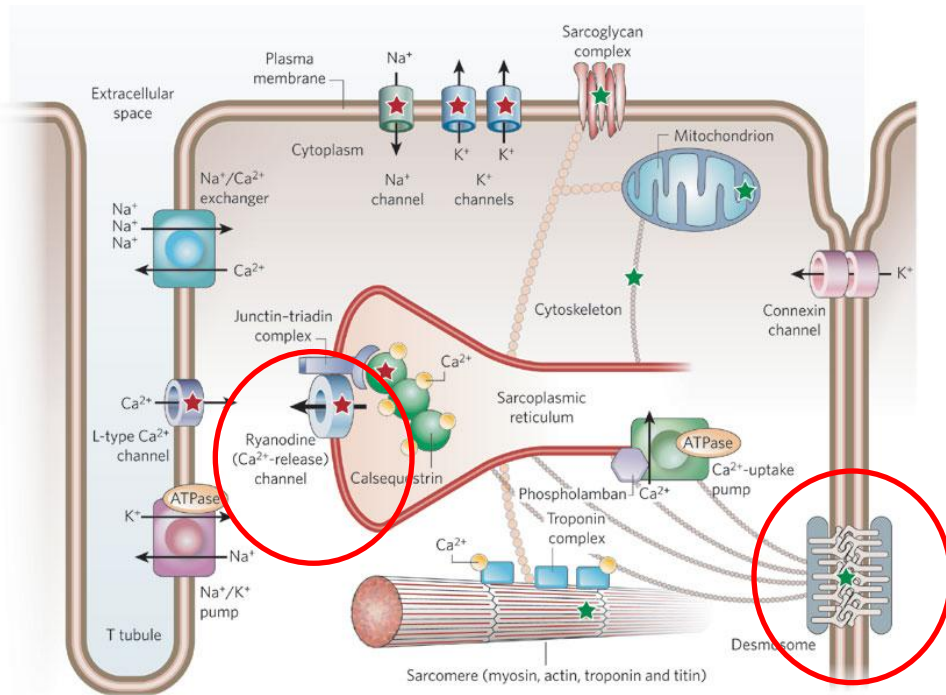


# Arytmogenní kardiomyopatie

Prevalence asi 1:2000 – 1:5000

Primárně genetické onemocnění

Geny pro proteiny desmozomů

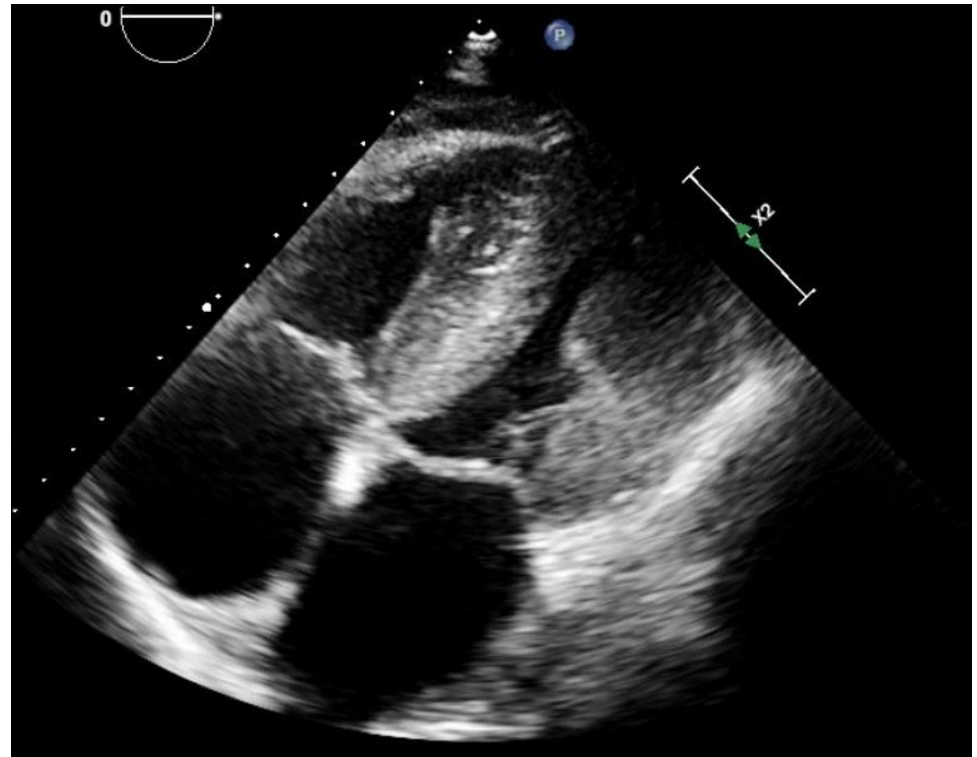


# Restriktivní kardiomyopatie

**Vzácná**

**Smíšená etiologie**

**Geny pro sarkomerické proteiny**





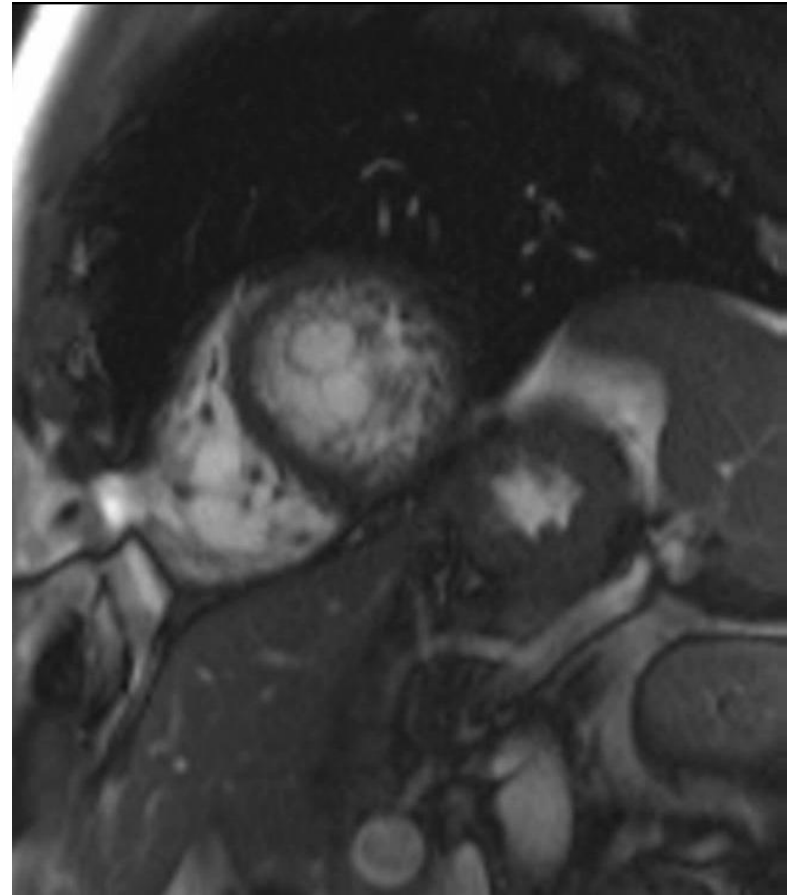
# Non-kompaktní kardiomyopatie

**Vzácná**

**Primárně genetické onemocnění**

**Geny pro sarkomerické a  
mitochondriální proteiny**

**Non-kompaktní, spongiózní  
myokard, zejména v apikální  
části levé komory**



# Poruchy iontových kanálů

## Syndrom dlouhého QT

*KCNQ1* (LQT1)  $I_{KS}$   $\alpha$  podjednotka (plavání)

*KCNH2* (LQT2)  $I_{Kr}$   $\alpha$  podjednotka (akustické podněty)

*SCN5A* (LQT3) Na  $\alpha$  podjednotka (spánek)

## Syndrom krátkého QT

K a Ca kanály

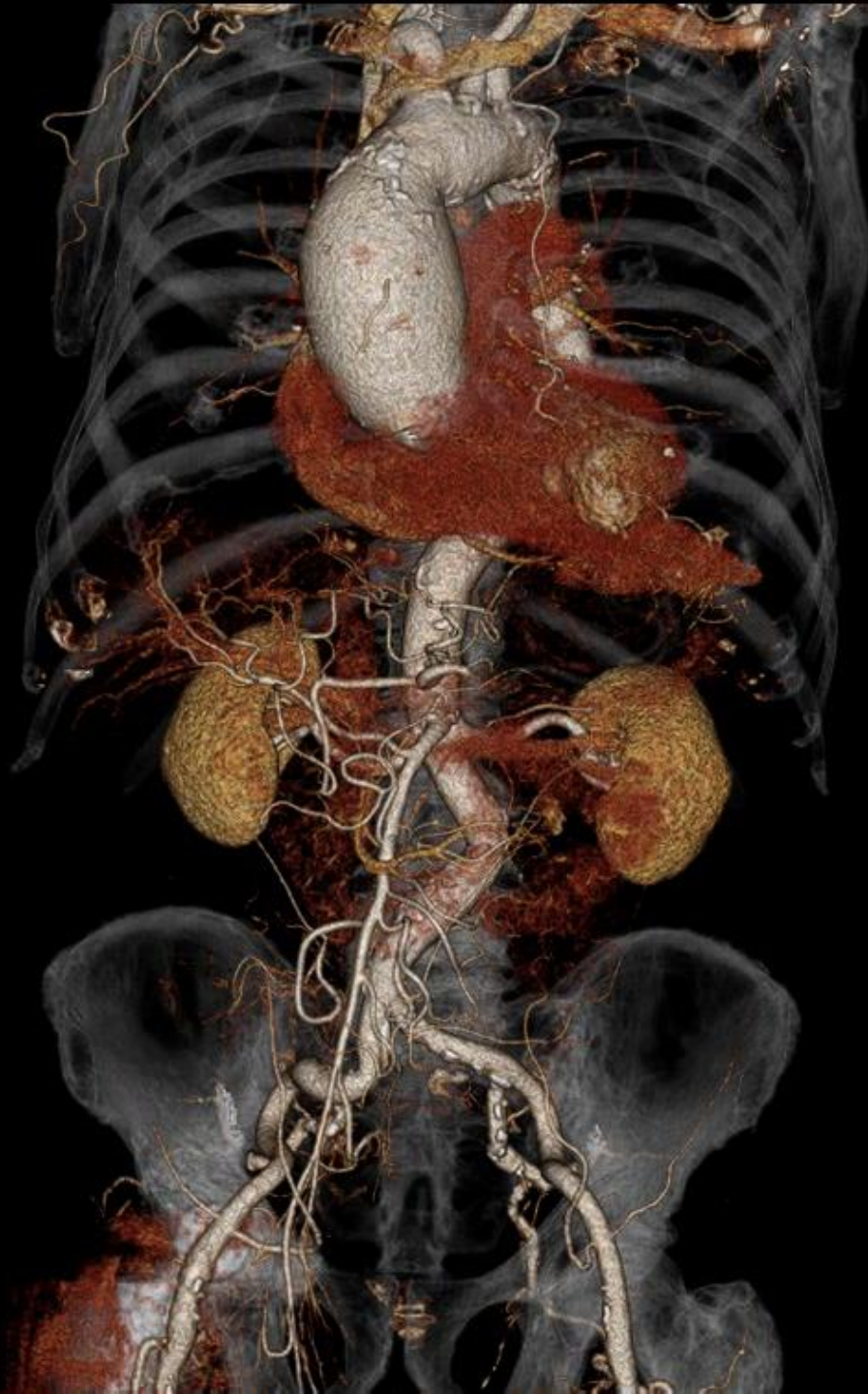
## CPVT

Ryanodinový receptor, kalsekvestrin, kalmodulin

## Brugada syndrom

*SCN5A*, K a Ca kanály





# Aneurysma hrudní aorty

**Marfanův syndrom – fibrilin 1 (prevalence 1:5000)**

**Loeys-Dietzův syndrom – *TGFBR1* a *TGFBR2***

**Ehlers-Danlosův syndrom – kolagen**

**Familiární aneurysma hrudní aorty – alfa aktin**

**Bikuspidální aortální chlopeč – *NOTCH1***

**Turnerův syndrom – chromozomální aberace X0  
(prevalence 1:2000 u dívek)**



# Familiární hypercholesterolémie

**Geny pro LDL receptor, apo-B, PCSK-9**



# Genetické vyšetření

**Identifikace genetické varianty ve vztahu k onemocnění**

**Známa varianta a její poloha**

**Polymorfismus délky restričních fragmentů**

**Polymorfismus konformace jednovláknové DNA**

**Čipové technologie**

**Zjištění sekvence části/celého genomu a její porovnání s referenční sekvencí**

**Sangerova metoda**

**Next generation sequencing**



# Genetické vyšetření

**Laboratorní vyšetření je pouze jedna část genetického vyšetření**

**Rodokmen**

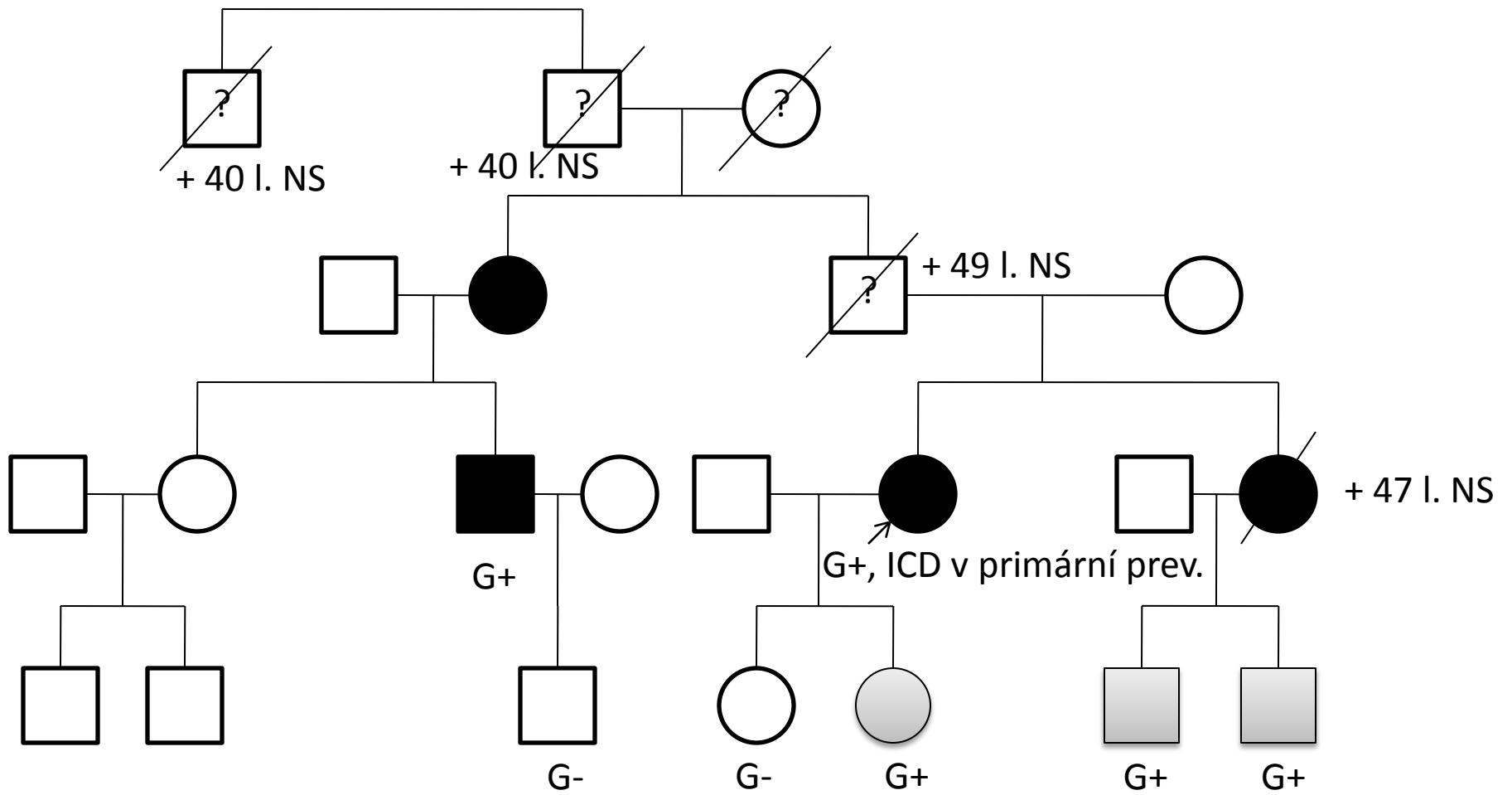
**Typ dědičnosti**

**Interpretace výsledků**

**Genetické poradenství**

**Reprodukční péče**



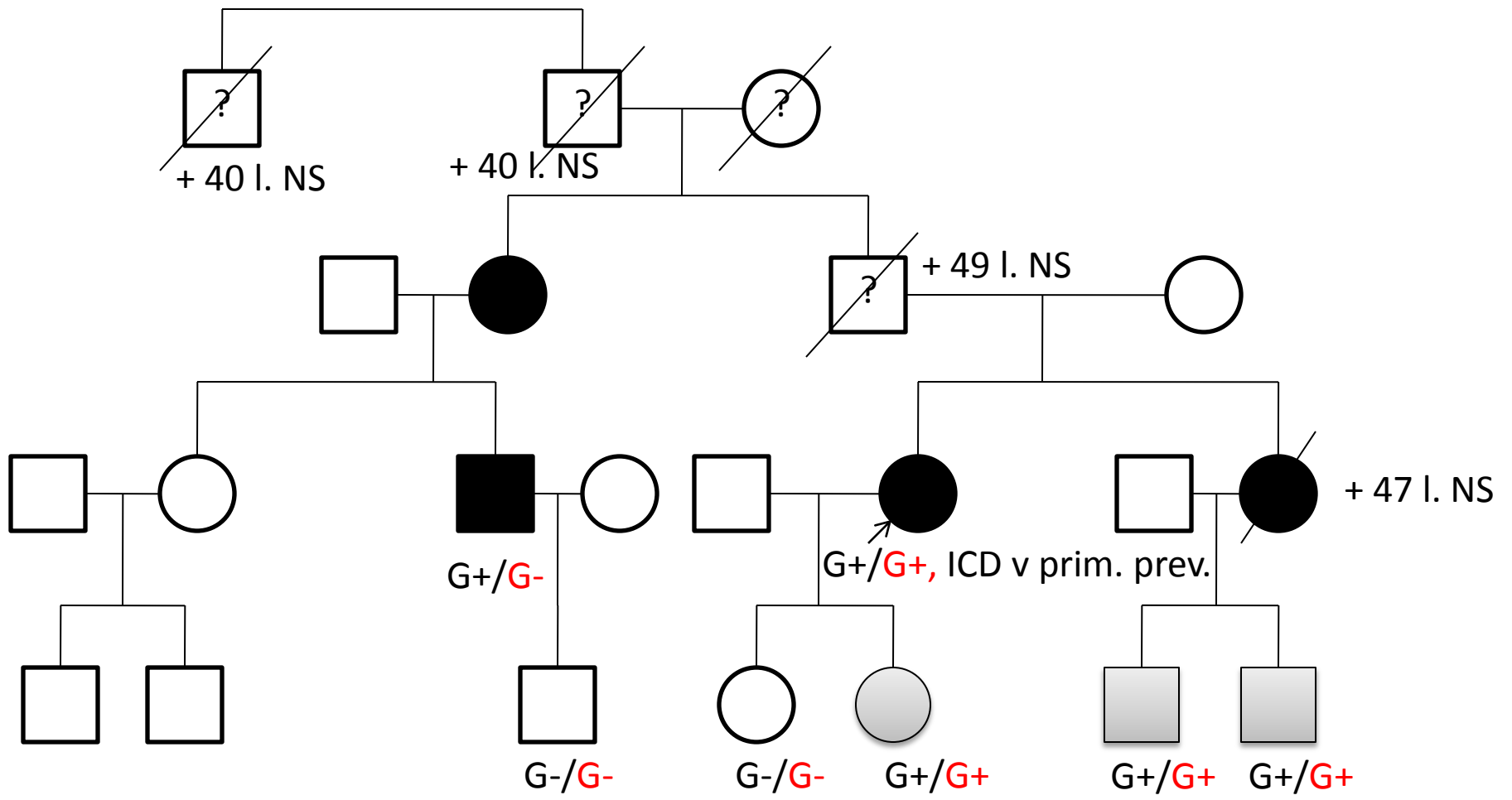


Mutace:

NP\_000247.2:p.Thr343MetfsTer7 v genu *MYBPC3* - patogenní







Mutace:

NP\_000247.2:p.Thr343MetfsTer7 v genu *MYBPC3* – patogenní

NP\_000229.1:p.Asp429Glu v genu *KCNH2* – patogenní pro LQTS

