

Alice Krebsová MD, PhD



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

🌀 **Network**  
Heart Diseases  
(ERN GUARD-HEART)

● **Member**  
IKEM – Institute of Clinical  
and Experimental Medicine  
(Czechia)

# Genetické vyšetření u kardiomyopatií



ESC

European Society  
of CardiologyEuropean Heart Journal (2023) 00, 1–124  
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194

## 2023 ESC Guidelines for the of cardiomyopathies

Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology

Authors/Task Force Chair

Alexandros Protogerou

Juan R. Gimeno <sup>1</sup>, Roberto Barriales-Villa <sup>2</sup>

(Spain), Cristina Bass

(Netherlands), Elena Biagini <sup>3</sup> (Italy), Nico A. B

Rudolf A. de Boer <sup>4</sup> (Netherlands), Tim De Wi

(United Kingdom), Marcus Flather <sup>5</sup> (United K

(Spain), Kristina H. Haugaa <sup>6</sup> (Sweden), Jodie I

Ruxandra Oana Jurcut <sup>7</sup> (Romania), Sabine Kl

Giuseppe Limongelli <sup>8</sup> (Italy), Bart Loeys <sup>9</sup> (B

(Denmark), Iacopo Olivetto <sup>10</sup> (Italy), Antonis I

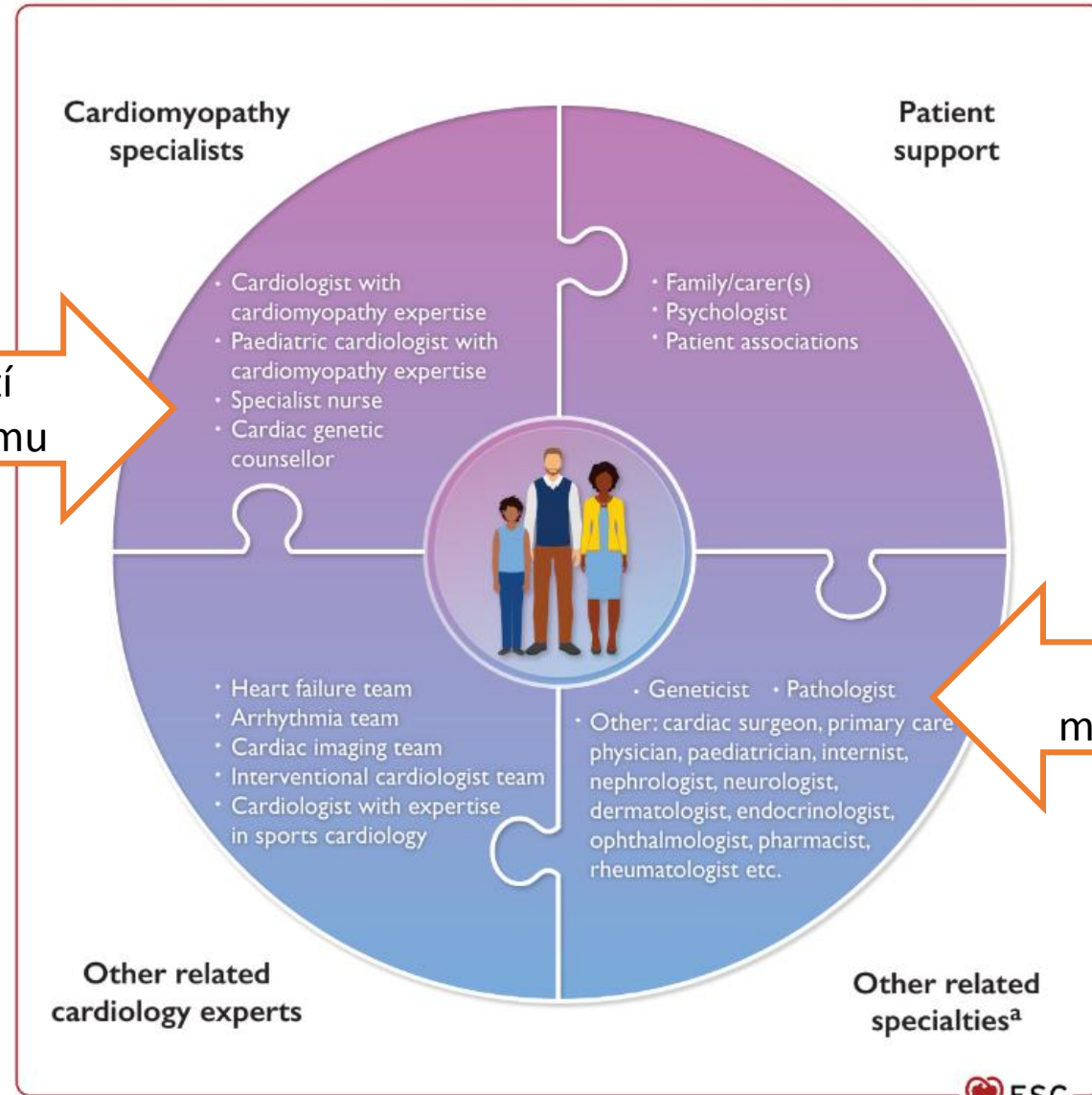
Sanjay Sharma <sup>11</sup> (United Kingdom), J. Peter Va

James S. Ware <sup>12</sup> (United Kingdom), Juan Pablo

(United Kingdom), and ESC Scientific Document

Genetika součástí  
mezioborového týmu

Genetika součástí  
mezioborového týmu



**Figure 5** Multidisciplinary care of cardiomyopathies. <sup>a</sup>The list presented is not exhaustive and represents examples of specialties that often interact in the care of cardiomyopathy patients.



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# Genetické vyšetření hlavně indikovat:

Pozitivní rodinná anamnéza srdečního selhání/kardiomyopatie

Dědičnost autosomálně dominantní, pozor! Neúplná penetrance/expresivita

Osobní a/nebo rodinná anamnéza AV-Blokády (PM < 50. rokem života)

Osobní/rodinná anamnéza maligních komorových arytmií (NSS/KPR)

# Klinicko-genetická konzultace by měla předcházet molekulárně -genetickému vyšetření

Pacient je informován o principu a možných výstupech molekulárně genetického vyšetření (P/LP, VUS varianty)

Informování o možnostech individualizace péče (genová terapie?, enzymová substituční terapie)

Informování o možnostech (primární) prevence onemocnění u potomků

**V případě rozsáhlých panelů genů je třeba zvážit možnost vedlejších nálezů (jiná dědičná onemocnění)**

# Kaskádové vyšetření v rodině musí být součástí genetického vyšetření

## Kardiologické vyšetření jedinců v riziku



- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí
- Nabídnout vyšetření potomků (vyšetření od cca. 10. roku života) (kaskáda)

- Pokračování v pravidelných kontrolách (2-5 let) kvůli možnosti opožděného rozvoje onemocnění

# Předpokládaný přínos genetického vyšetření

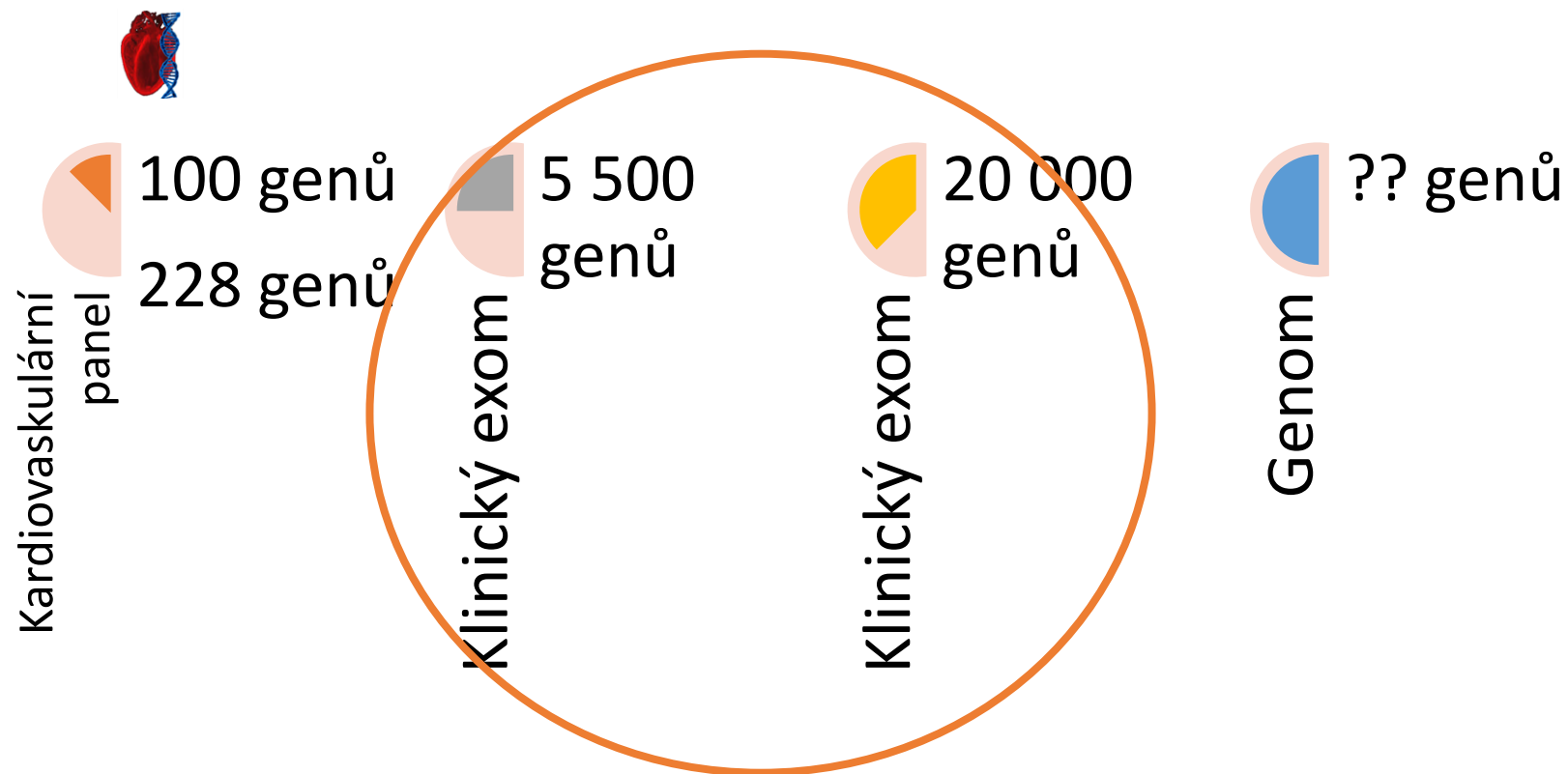
Onemocnění	Stanovení diagnózy	Prognóza	Terapie
DKMP	++	+++	++
HKMP	+++	++	++
AKMP	+++	++	++
LVNC	+		
RKMP	+		

Genetická stratifikace vede především k časně indikaci k implantaci ICD (arytmické genotypy (*LMNA/C*, *FLNC*, *RBM 20*, *PRKAG2* apod.)

AKMP – arytmogenní kardiomyopatie, DKMP – dilatační kardiomyopatie, HKMP – hypertrofická kardiomyopatie, LVNC – non-kompaktní kardiomyopatie levé komory, RKMP – restrikční kardiomyopatie

Genetická stratifikace vede vzácně k specifické terapii (Fabryho choroba, TTR amyloid, hemochromatóza, Pompeho choroba)

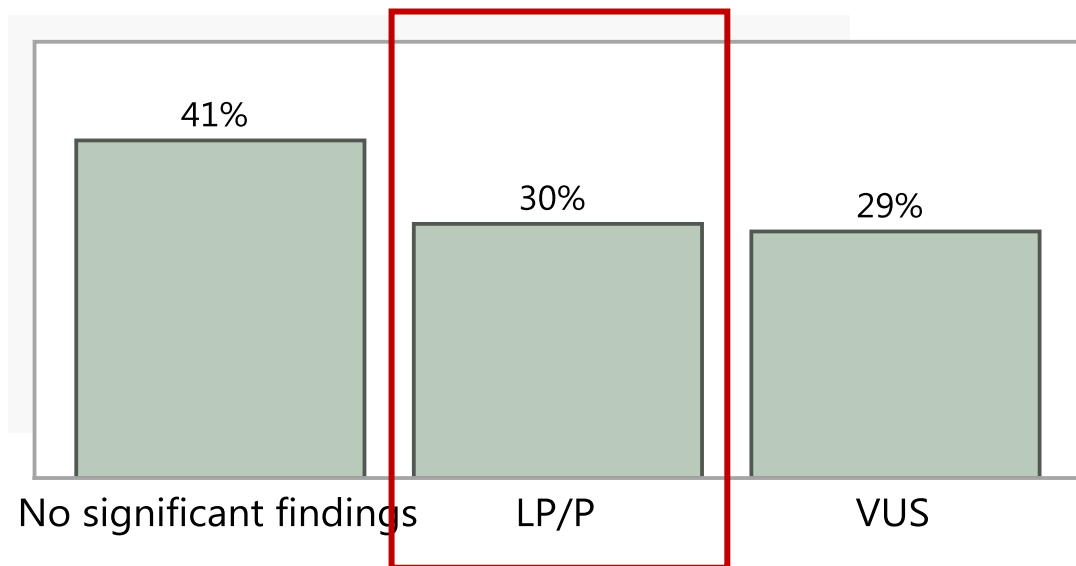
# Dědičná KVO jsou geneticky heterogenní onemocnění - NGS



Zvyšování počtu genů aktuálně nevede k většímu zachytu patogenních/pravděpodobně patogenních variant (P/LP) dospělých

V současné době lze exom indikovat jednou v životě jedince. Musí indikovat klinický genetik. 57 000 Kč.

# Reálné výstupy genetického vyšetření u KMP

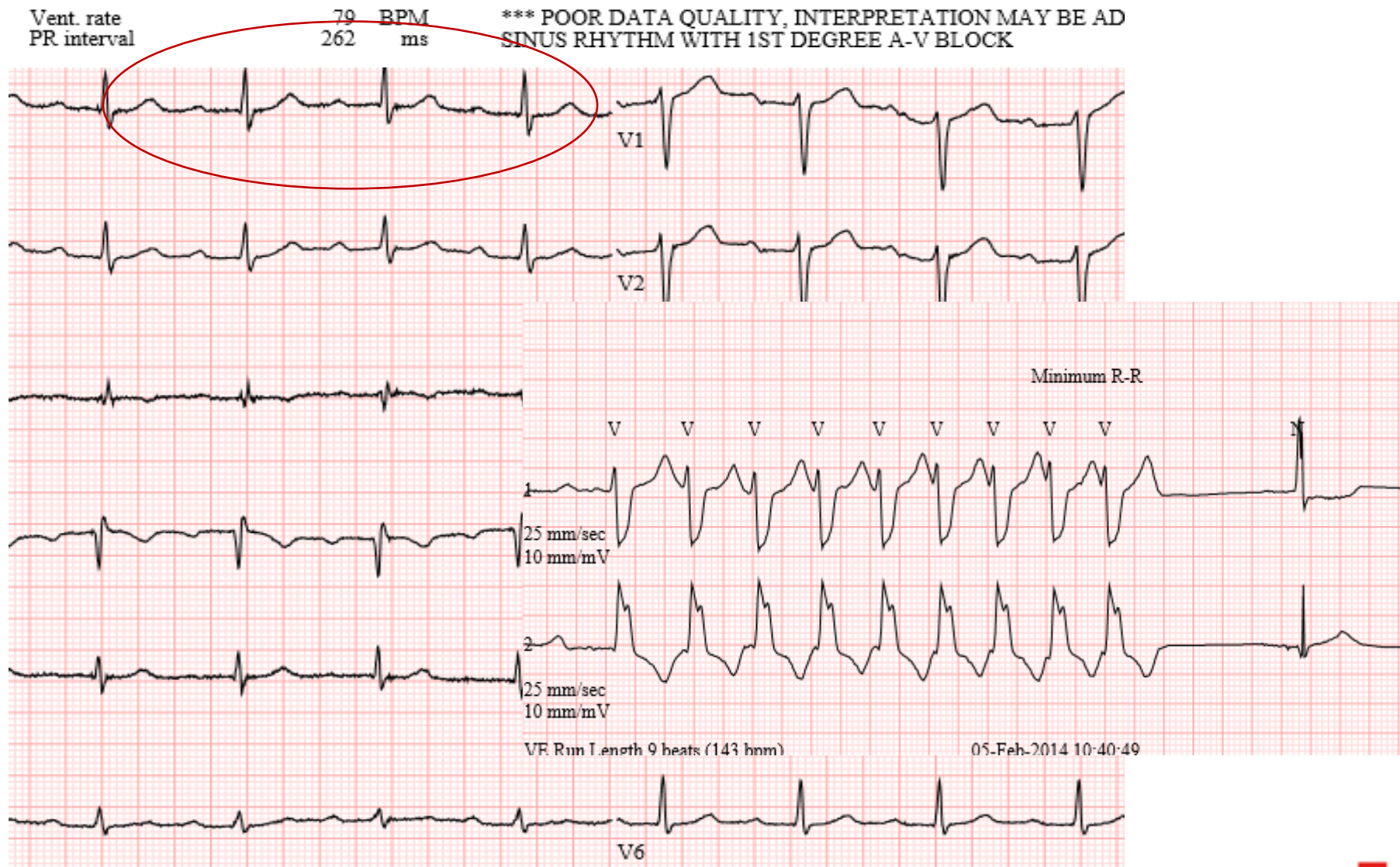


Gene	Count	(%)
Total	723	
TTN	167	23.0
MYBPC3	117	16.1
MYH7	88	12.1
PKP2	43	5.9
LMNA	28	3.8
FLNC	27	3.7
TNNT2	22	3.0
DSP	21	2.9
TNNI3	16	2.2
BAG3	11	1.5
SCN5A	11	1.5
RBM20	10	1.3
DES	7	0.9

Krebsová et al. not yet published



# AVB a nesetrvalé komorové arytmie, LVEF 45%:

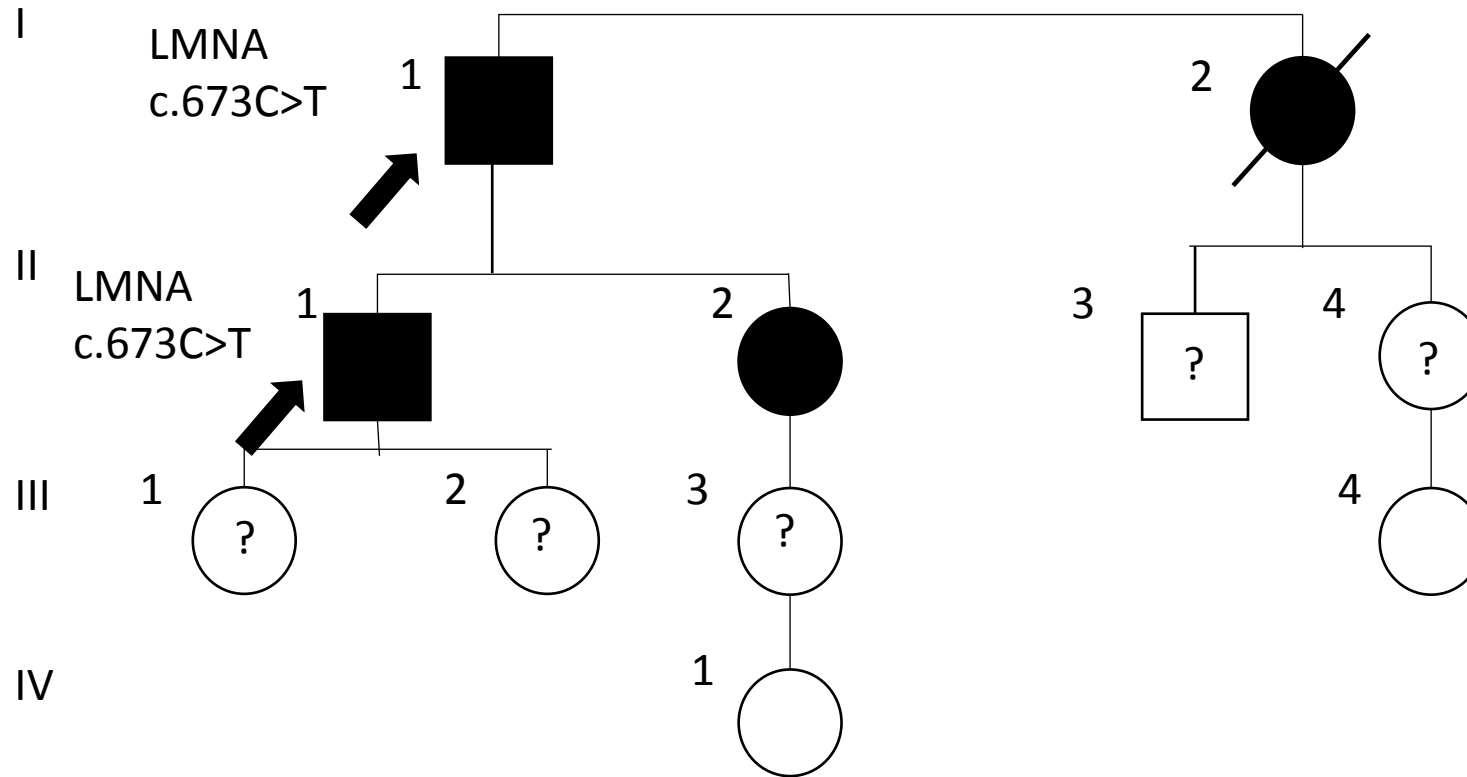


European  
Reference  
Network

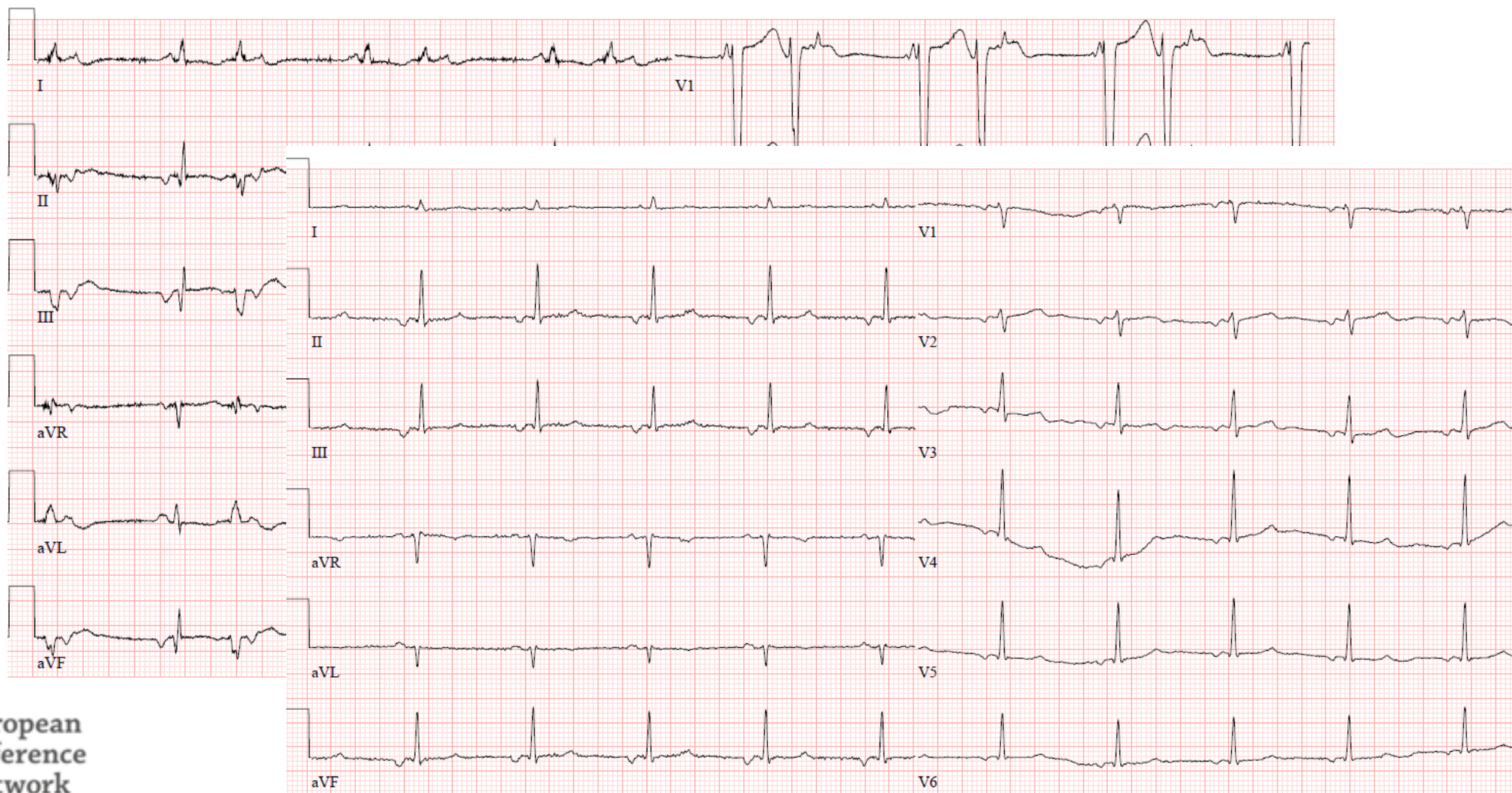
for rare or low prevalence  
complex diseases



# LMNA/C - Implantace ICD a odhad rizika u příbuzných:



# Genově specifická terapie – sodíkový kanál

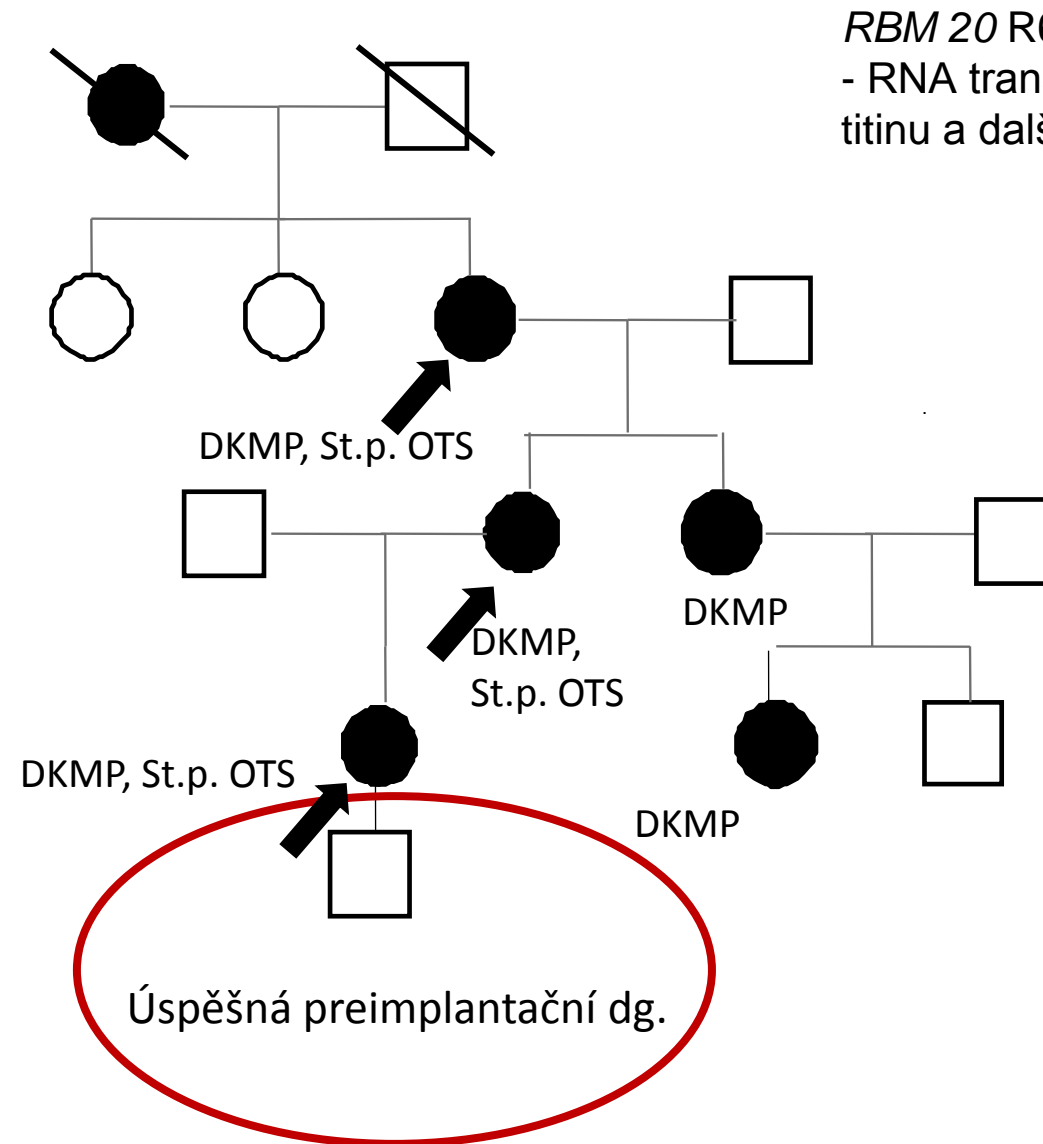


European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



# DCM: primární prevence srdečního selhání



*RBM 20 R634Q:*

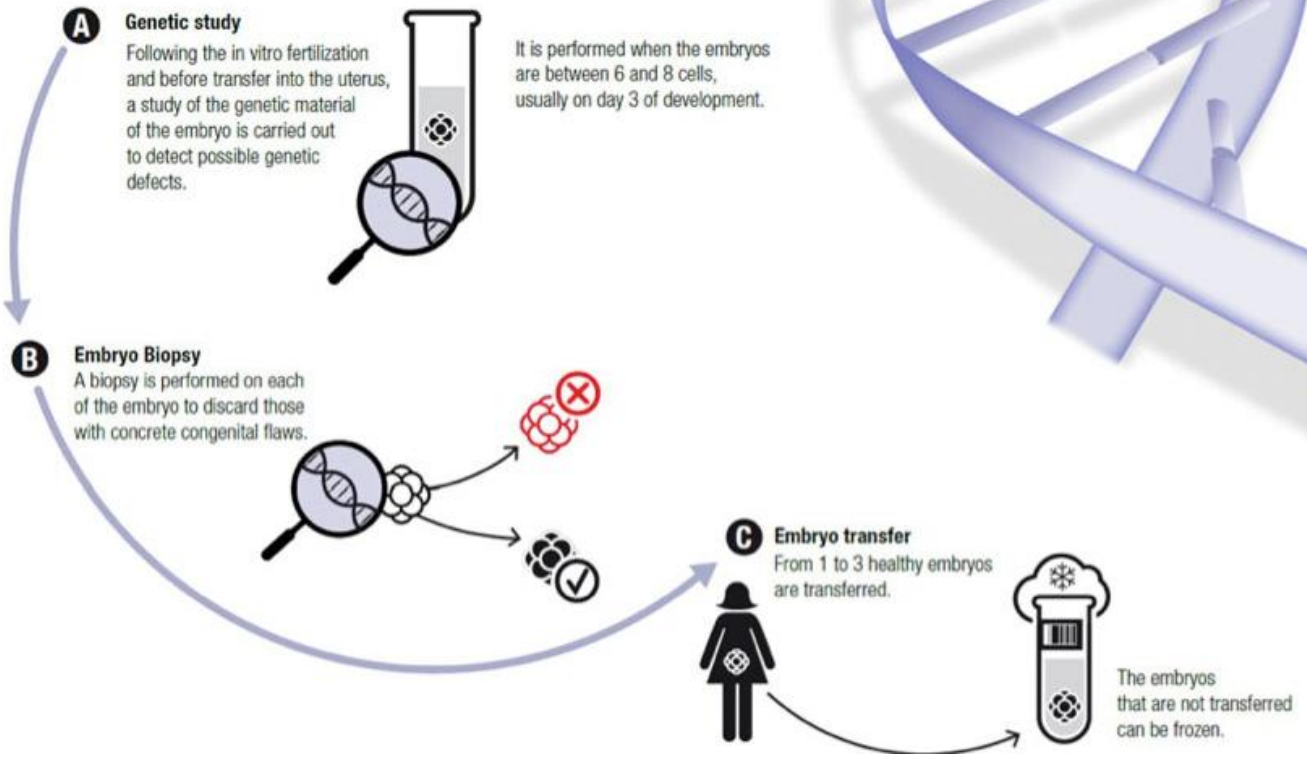
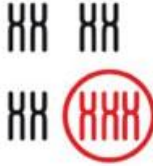
- RNA transkripční faktor, který ovlivňuje přepis titinu a dalších sarkomerických proteinů

# Preimplantation

Looking for the genetic alterations that affect a particular gene, one can avoid the transmission of diseases such as cystic fibrosis, thalassemia or muscular dystrophy, among others.



Chromosomal alterations affect either the number or the structure of chromosomes. This technique allows their detection as well as the detection of other alterations, such as, Turner and Down syndromes.



# Závěry:

Genetické vyšetření je nedílnou součástí širší diagnostiky srdečního selhání/kardiomyopatií

Je vhodná jeho indikace zejména u KMP s + RA a/nebo se současnými arytmiemi – komorové s/bez AVB nebo SVT

Genetické vyšetření je vhodné pro motivované pacienty a jejich rodiny

V takovém případě event. indikovat i tzv. alkoholovou KMP, postpartální KMP (přetrvává > 6 měs) nebo i post-myokarditidovou KMP

Negativní genetické vyšetření nevylučuje dědičnou formu (záchyt jistých dědičných příčin 30-70% dle dg.)

Opakované reanalýzy molekulárně genetických dat jsou nutné



3.1.2024

### Kardio Akademie | 21.09.2024



3.1.2024

### Webinář: Genetika v kardiologii: zaostřeno na (ne)dilatační kardiomyopatii a arytmogenní kardiomyopatii pravé komory | 10.01.2024



4.10.2023

### Webinář: Genetika v kardiologii: zaostřeno na hypertrofickou kardiomyopatii | 22.11.2023



9.4.2023

### Setkání pacientů a jejich blízkých v IKEM 27.05.2023 | 9:00–15:00

Dovolujeme si Vás pozvat na setkání pacientů se vzácným dědičným onemocněním. Více informací na: [www.setkanipacientu.ikem.cz](http://www.setkanipacientu.ikem.cz)



20.4.2023

### Mezioborový seminář: Post mortem kardiogenetická diagnostika náhlé srdeční smrti 22.09.2023 | 9:00–16:00

Dovolujeme si Vás pozvat na I. mezioborový seminář regionálních týmů pro řešení případů náhlé srdeční smrti.

## Dokumenty ke stažení

eventivní vyšetření

O nás

Pro odborníky

O onemocnění

Kontakt

### Leták pro kardiology a praktické lékaře



### Leták pro soudní lékaře





### Leták pro urgentní medicínu




### Leták pro pozůstalé



 Leták pro pozůstalé MMR

 Doporučené diagnostické kategorie pro indikaci post mortem genetického vyšetření

 Informovaný souhlas pro pozůstalé

 Zásady odběru biologického materiálu pro genetickou analýzu

 Žádanka k laboratornímu genetickému vyšetření

 Doporučený postup pro soudní lékařství

 Arytmogenní kardiomyopatie (ACM)

 Dilatační kardiomyopatie (DCM)

 Hypertrofická kardiomyopatie (HCM)

 Syndróm dlouhého QT intervalu (LQTS)

## Kontakt

Centrální e-mail [scd@ikem.cz](mailto:scd@ikem.cz)

### Napište přímo náš koordinátorce

Vaše jméno

Váš e-mail

Váš telefon

Text zprávy

[Objednat se na vyšetření](#)

Hlavní koordinátor



Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění

Klinická kardiologie IKEM

MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

Mgr. Šárka Nováková

Centrální email

[scd@ikem.cz](mailto:scd@ikem.cz)

## Kde probíhají vyšetření

Praha

Brno

Ostrava

Liberec

Pízeň

České Budějovice

Hradec Králové

Olomouc

Praha

Soudní lékařství

Soudní lékařství 1. LF UK

MUDr. Veronika Štufka

Soudní lékařství 3. LF UK

MUDr. Markéta Kulvajtová

Soudní lékařství 2. LF UK Bulovka

MUDr. Petr Tomášek, MUDr. Petra Dohnalová

Vojenský ústav soudního lékařství

Kardiologie

Dětské kardiocentrum, FN Motol

MUDr. Terezia Tavačová, Prof. Jan Janoušek





**FAMILIÁRNÍ  
HYPERCHOLESTEROLEMIE**

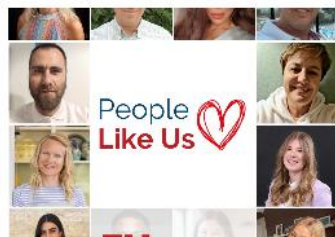


**SRDEČNÍ SELHÁNÍ**



**DĚDIČNÁ SRDEČNÍ ONEMOCNĚNÍ**

## Aktuality



**Prohlédněte si celou  
infografiku k Týdnu FH**

Celé září vás na sociálních sítích provázela kampaň FH Europe



**Vznikne Pacientská rada  
ÚVN Praha**

ČAKO s radostí přijala nabídku členství v Pacientské radě



**Novorozenecký  
screening FH se už  
rýsuje**

11. října se v Praze uskutečnil



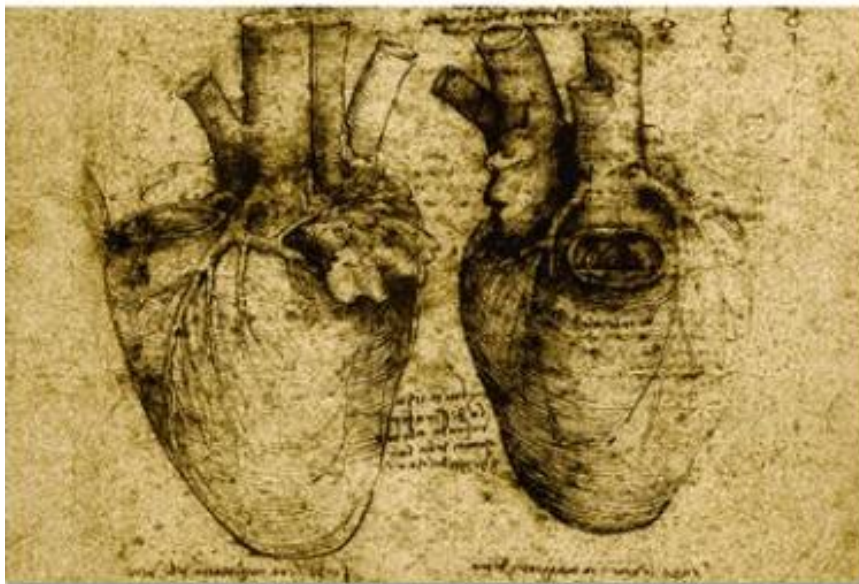
**29. září se svátkem srdce  
– starejte se o to svoje  
nejen ve svátek!**

29. září je Světovým dnem

Vojtěch Melenovský, Josef Kautzner a kol.

# Srdeční selhání pro klinickou praxi

2., zcela přepracované a doplněné vydání



## 8 Genetika srdečního selhání

Alice Krebsová

### Úvod

Epidemiologické studie prokazují roli genetické predispozice jak u dědičných onemocnění srdečního svalu, tak i v případech získaného chronického srdečního selhání (HF).

Získané HF je **polygenetický proces**, kdy se uplatňují interakce genetické výbavy pacienta se zevním prostředím. Hrají zde roli genetické predispozice ke známým kardiovaskulárním rizikovým faktorům, k progresi HF, případně vzniku maligních arytmií. Varianty genů kódujících procesy neurohumorální aktivace, regulace zánětlivé odpovědi nebo farmakogenetické faktory mohou ovlivnit průběh a prognózu onemocnění, nicméně přímý dopad těchto poznatků na odhad individuálního rizika či péči o pacienty je, podobně jako v případě dalších polygenetických onemocnění, dosud velmi omezený.

K **monogenním** onemocněním srdečního svalu vedoucím k HF patří především familiární formy kardiomyopatie, vzácně dochází k srdečnímu selhání formou geneticky podmíněné tachyarytmické kardiomyopatie u dědičných arytmiických syndromů, a konečně HF může být jedním z projevů dědičné aortopatie typu Marfanova nebo Loeysova-Dietzova syndromu.

Téměř všechna dědičná kardiovaskulární onemocnění jsou **geneticky heterogenní**, tedy jedno onemocnění může být způsobeno změnou v různých genech. Například pro dilatační kardiomyopatii je známo i několik stovek genů, jejichž změny mohou toto onemocnění způsobit. Proto teprve vývoj nových molekulárněgenetických metod ve smyslu **sekvenování nové generace (NGS)**, umožňující získání sekvence i tisíců různých genů najednou, podmiňuje komplexní genetickou diagnostiku dědičných kardiovaskulárních onemocnění. Přesné určení diagnózy a stratifikace pacientů do jednotlivých „genově podmíněných“ skupin mohou vést k **individualizaci (personalizaci)** léčebné péče nejen pro nemocného, ale i pro jejich příbuzné v riziku.

V našem přehledu jsou vysvětleny principy kardiogenetického vyšetření a uplatnění jeho konkrétních výstupů pro praxi.

### 8.1 Klinická genetika a poradenství v kardiologii

Naprostá většina onemocnění v kardiologii se dědí **autosomálně dominantně (AD)**, tedy dědičná vlna se dědí s 50% pravděpodobností, nezávisle na pohlaví. Ne všichni nosiči dědičné vlny onemocní nebo onemocní s různou intenzitou nebo na různých orgánech (variabilní penetrance a expresivita). Právě neúplná penetrance a expresivita podmiňují komplexnost kardiogenetického vyšetření a nutnost posuzování i diskretních známek onemocnění. X-chromosomální dědičnost je výjimkou, ale mezi tato onemocnění patří některé stědavé choroby, u kterých je možná enzymová substituční terapie, a proto nesmí být přehlédnuty. Autosomálně recesivní formy jsou velmi vzác-



Doporučení pro... | Guidelines

## Genetické vyšetření v kardiologii: Souhrnné vyjádření a doporučení odborníků Pracovní skupiny kardiogenetiky při ČAPK/ČKS, SLG a ČSSL a ST při ČLS JEP

(Czech Association for Preventive Cardiology Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases)

**Alice Krebsová<sup>a</sup>, Eva Kutílková<sup>a</sup>, Veronika Zoubková<sup>b</sup>, Terezia Tavačová<sup>c</sup>,  
Petra Peldová<sup>b</sup>, Lenka Piherová<sup>d</sup>, Pavel Votýpka<sup>b</sup>, Štěpánka Pohlová Kučerová<sup>e</sup>,  
Ilga Grochová<sup>f</sup>, Andrea Gřegořová<sup>g</sup>, Daniela Žáková<sup>h</sup>, Tomáš Freibberger<sup>h</sup>,  
Jan Janoušek<sup>c</sup>, Tomáš Novotný<sup>i</sup>, Milan Macek<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, ERN GUARD-Heart

<sup>b</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN ITHACA

<sup>c</sup> Dětské kardiocentrum, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, ERN GUARD-Heart

<sup>d</sup> Klinika dětí a dorostu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

<sup>e</sup> Ústav soudního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

<sup>f</sup> I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Centrum prenatální diagnostiky Brno, Brno

<sup>g</sup> Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky (ÚKMPLG), Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

<sup>h</sup> Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Brno

<sup>i</sup> Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

# Děkuji za pozornost

[rare.heart@ikem.cz](mailto:rare.heart@ikem.cz)

alice.krebsova@ikem.cz