



Genetika kardiomyopatií

Pavol Tomašov
Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha



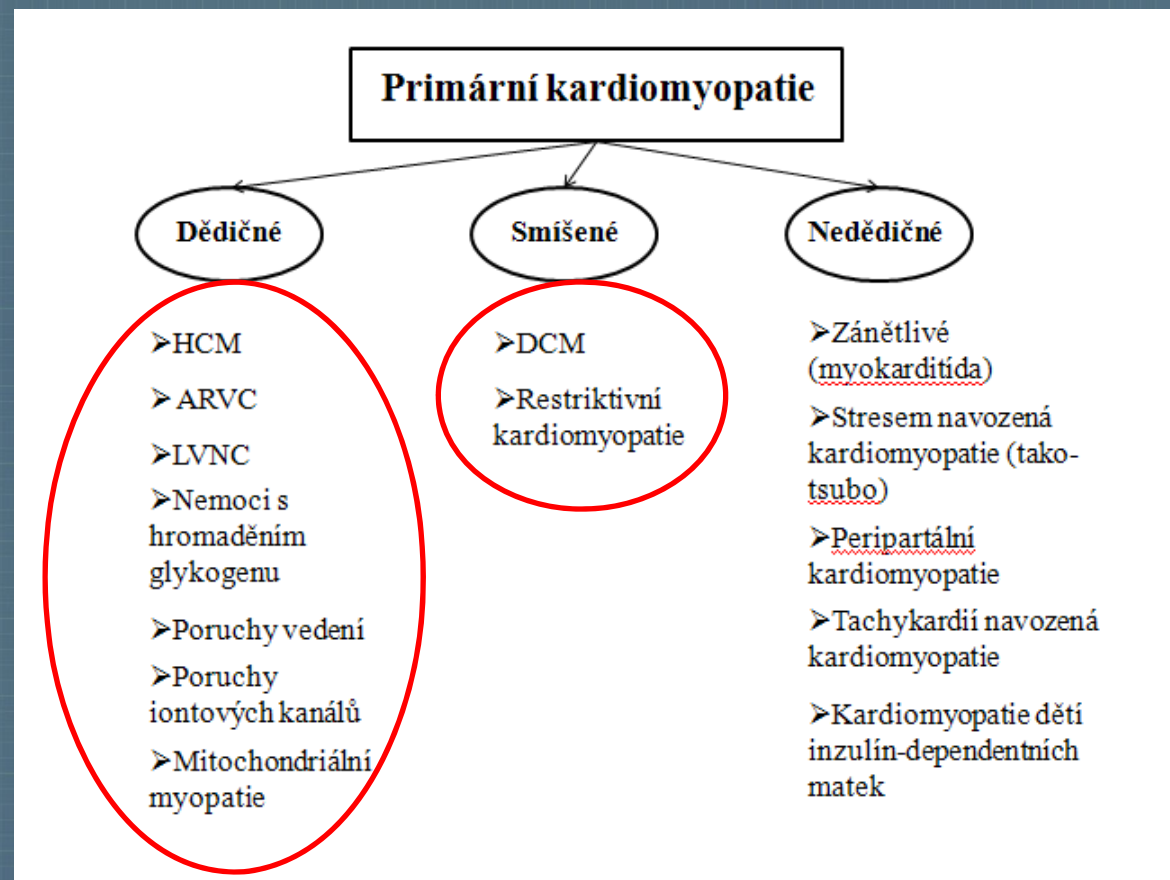


Úvod

1. Některé kardiomyopatie jsou monogenně podmíněná dědičná onemocnění
2. Dědičné kardiomyopatie mají velkou genetickou variabilitu
3. Součástí péče o pacienty je genetické poradenství (celé rodiny)
4. Genetické vyšetřování se stane součástí péče o pacienty s kardiomyopatiemi

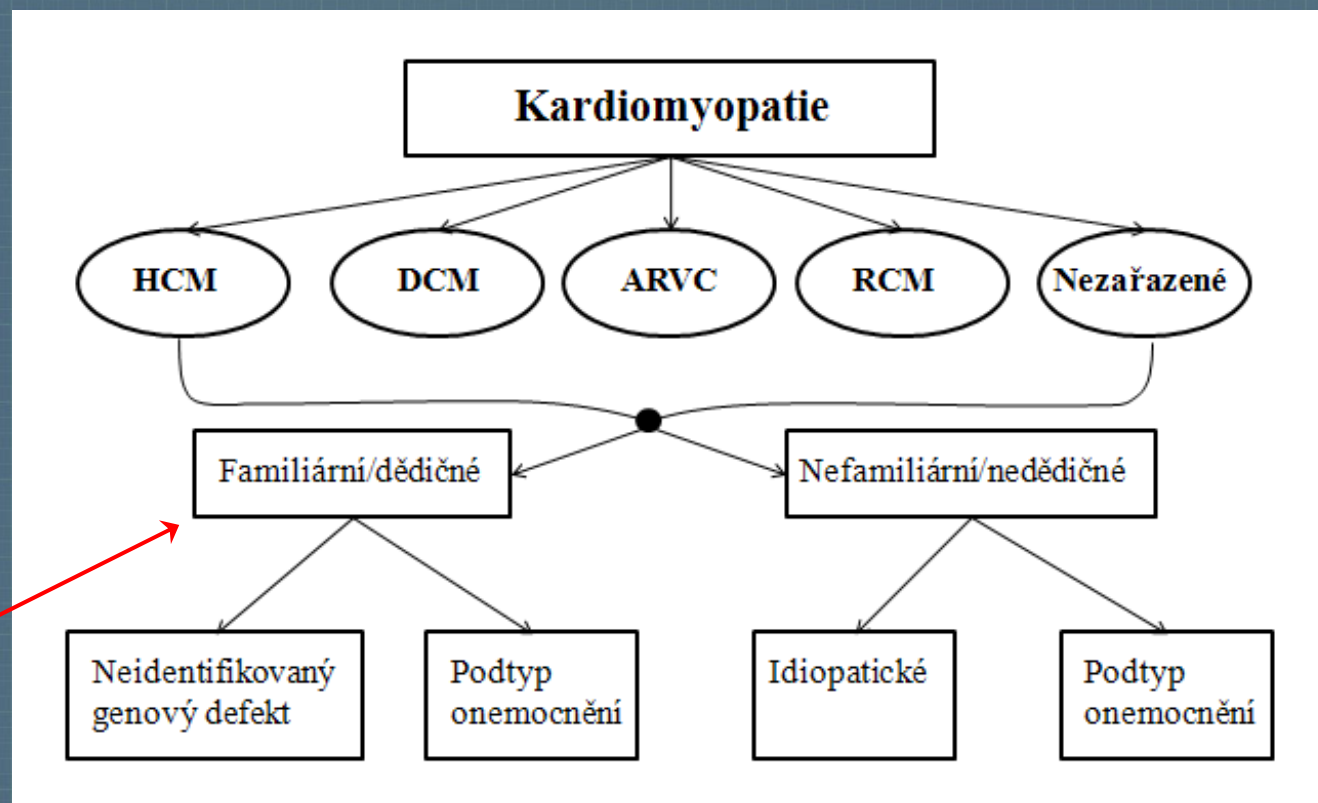
Monogenně dědičné kardiomyopatie

- Klasifikace AHA 2006



Monogenně dědičné kardiomyopatie

- Klasifikace ESC 2008





Genetická variabilita

- Velký počet genů – desítky pro jednotlivá onemocnění
- Velký počet mutací – stovky pro jednotlivá onemocnění
- Individuální variabilita

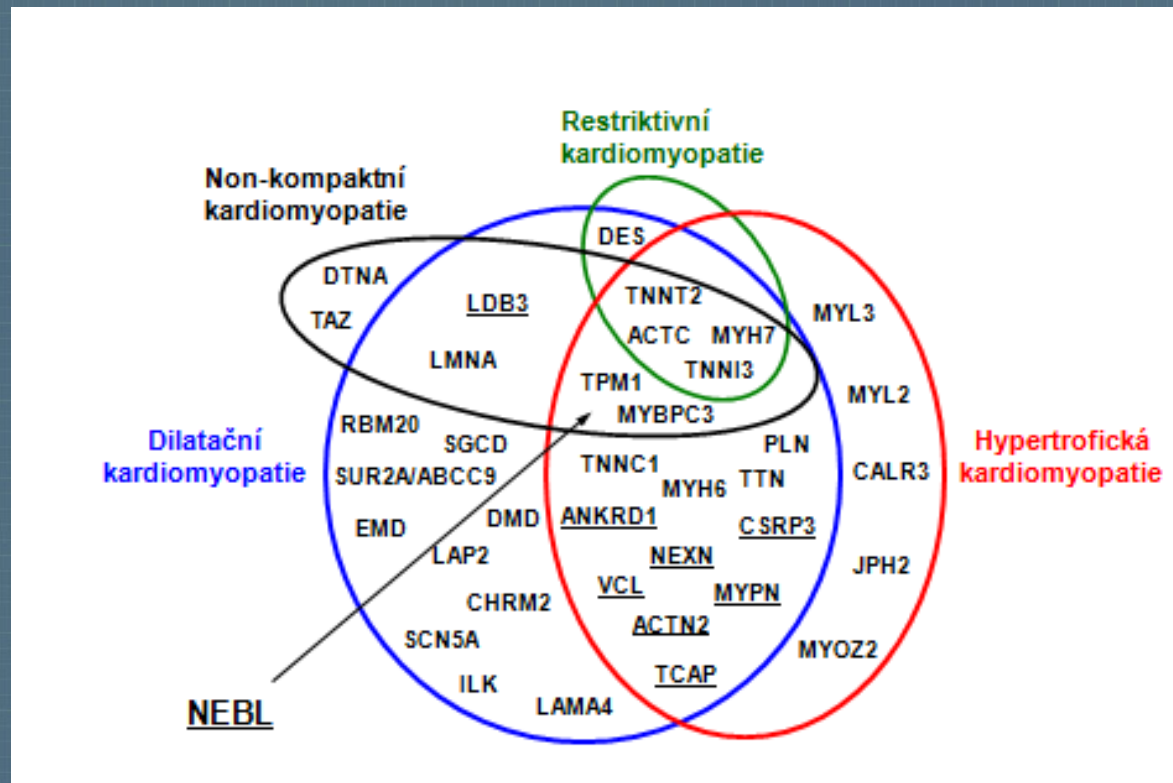


Genetická variabilita

- Penetrance – část nositelů genotypu, kteří vyvinou fenotyp onemocnění
 - Kardiomyopatie mají neúplnou nebo od věku závislou penetranci
- Modifikující faktory
 - Polymorfizmy jiných genů
 - Pohlavní hormony
 - Faktory zevního prostředí

Genetická variabilita

Mutace pro různá onemocnění se často nacházejí v identických genech



Perrot A, 2012



Genetické poradenství

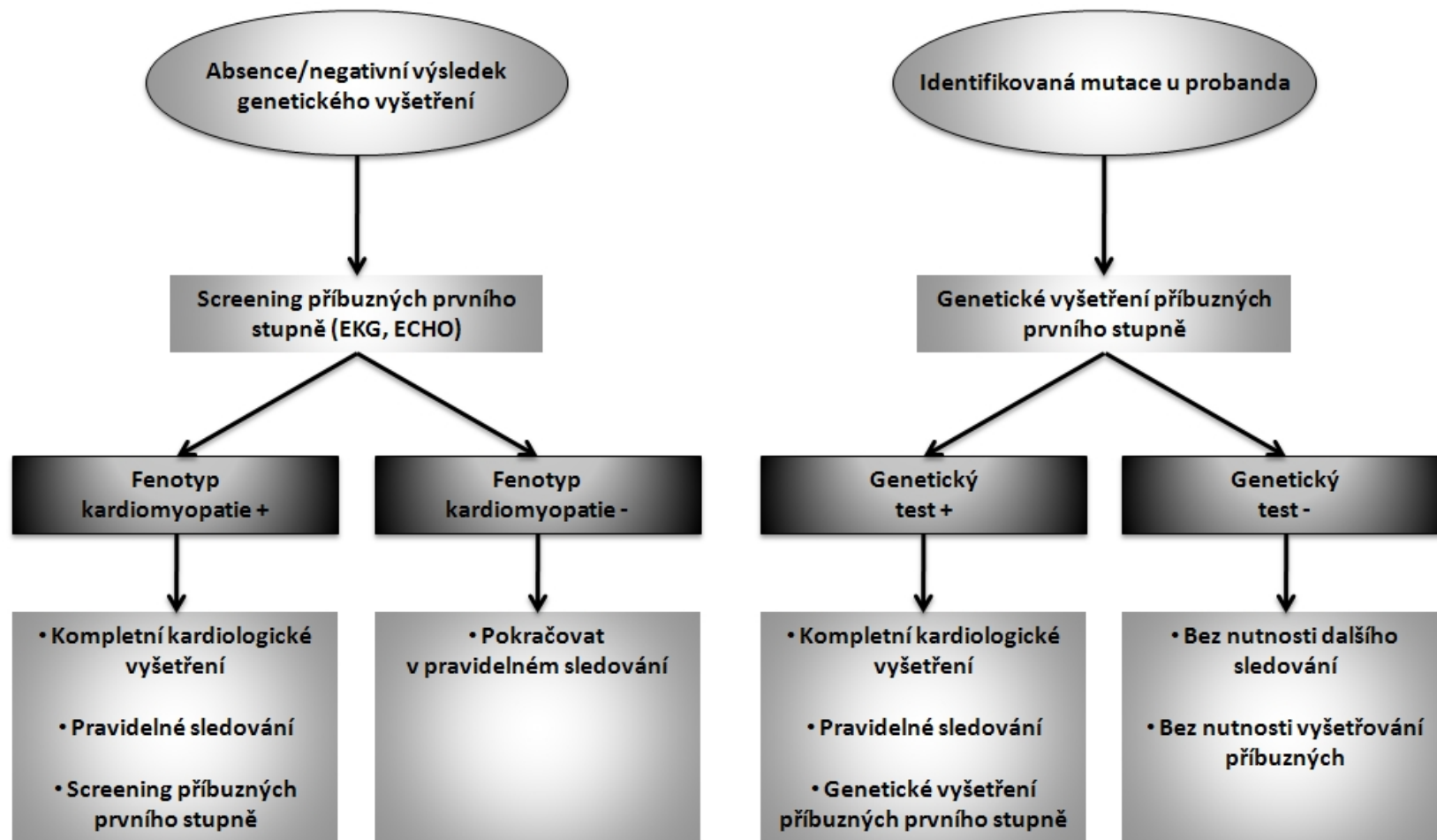
- Riziko přenosu onemocnění na příbuzné
- Klinické i genetické vyšetřování příbuzných
- Genetické poradenství je součástí doporučených postupů



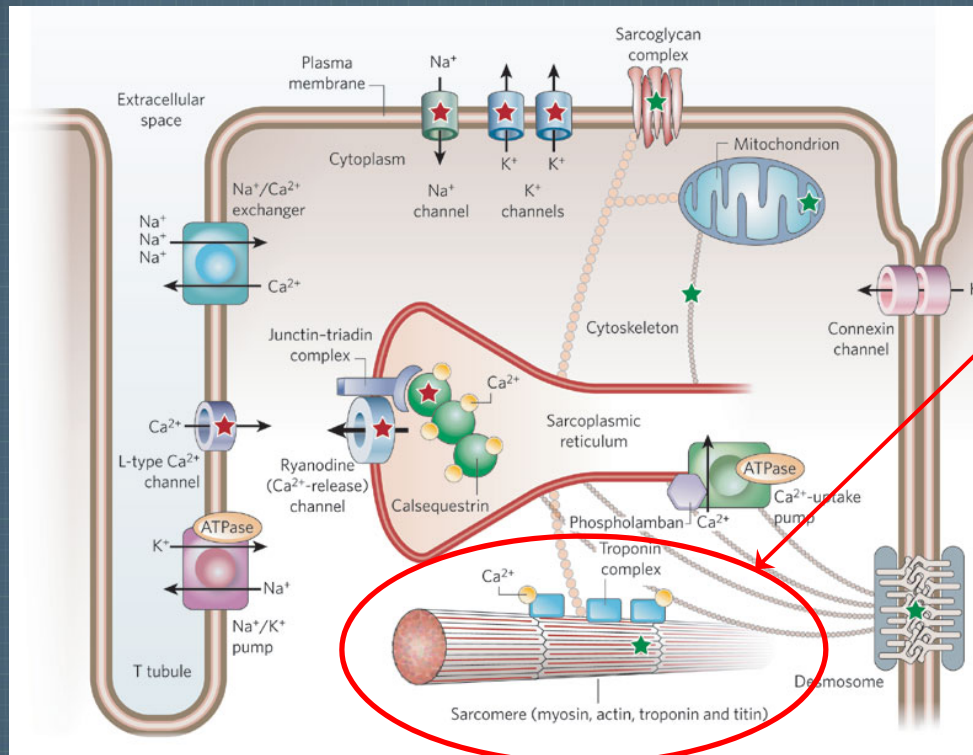
Genetické vyšetření

- Pro množství genů a nízký záchyt mutací je ekonomicky i časově náročné
- Negativní výsledek u probanda nedává jistotu nepřítomnosti onemocnění
- Neúplná korelace genotypu a fenotypu
- Záchyt mutace se zvyšuje u pacientů se specifickými fenotypovými črtami, které umožní zmenšit okruh analyzovaných genů
- Lze očekávat, že genetické testování se stane rutinním vyšetřením

Genetické vyšetření



Hypertrofická kardiomyopatie



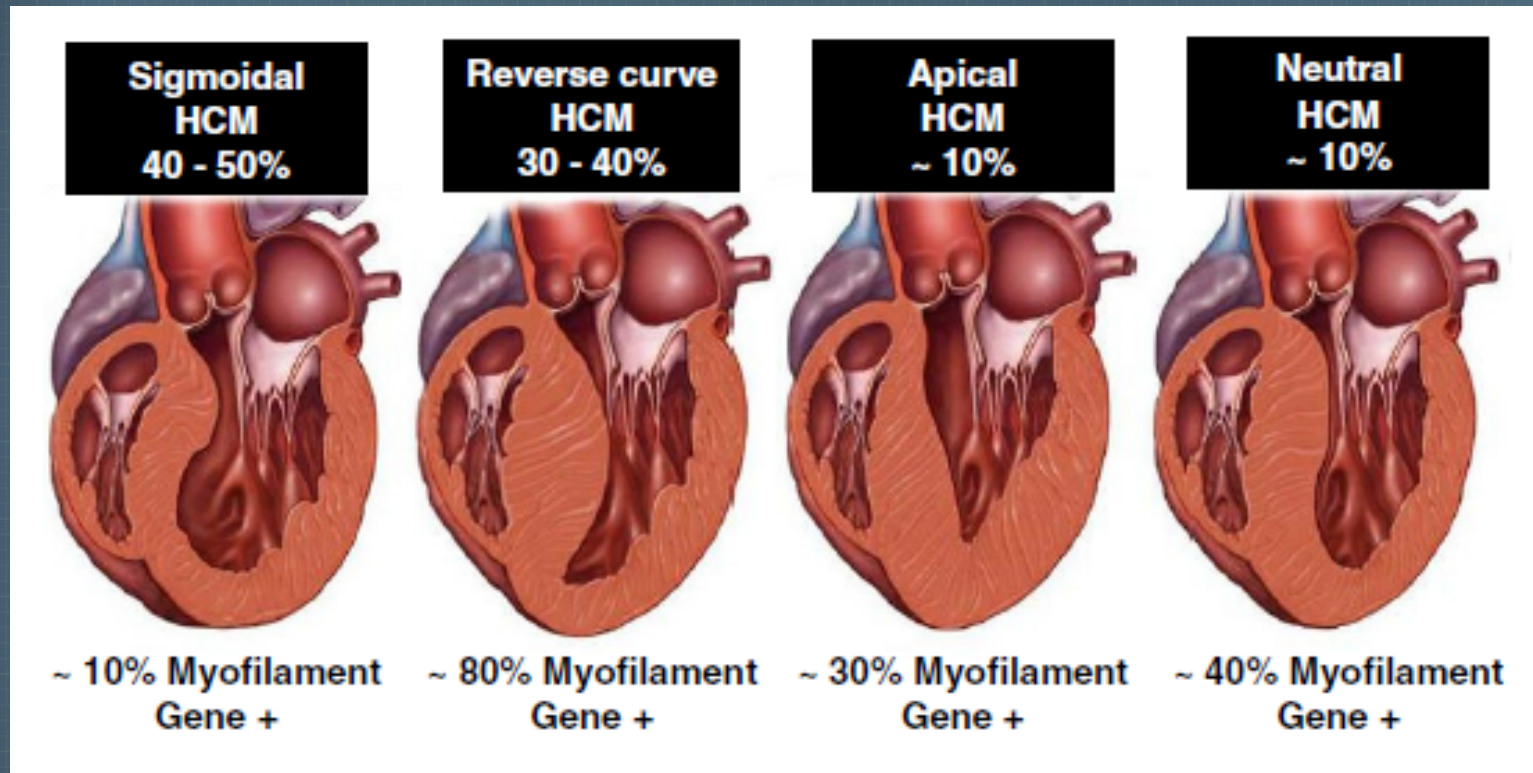
- Těžký řetězec β myozinu
- Myozin vazebný protein C
- Troponin T
- Troponin I
-



Hypertrofická kardiomyopatie

- Převládá familiární výskyt
- Více než 1400 mutací v nejméně 12 genech (zejména pro sarkomerické proteiny)
- Dominují mutace v genech pro těžký řetězec β myozinu a myozin vazebný protein C
- Záchyt genetického testování 40-70 %
- Penetrance stoupá do 60 let

Hypertrofická kardiomyopatie



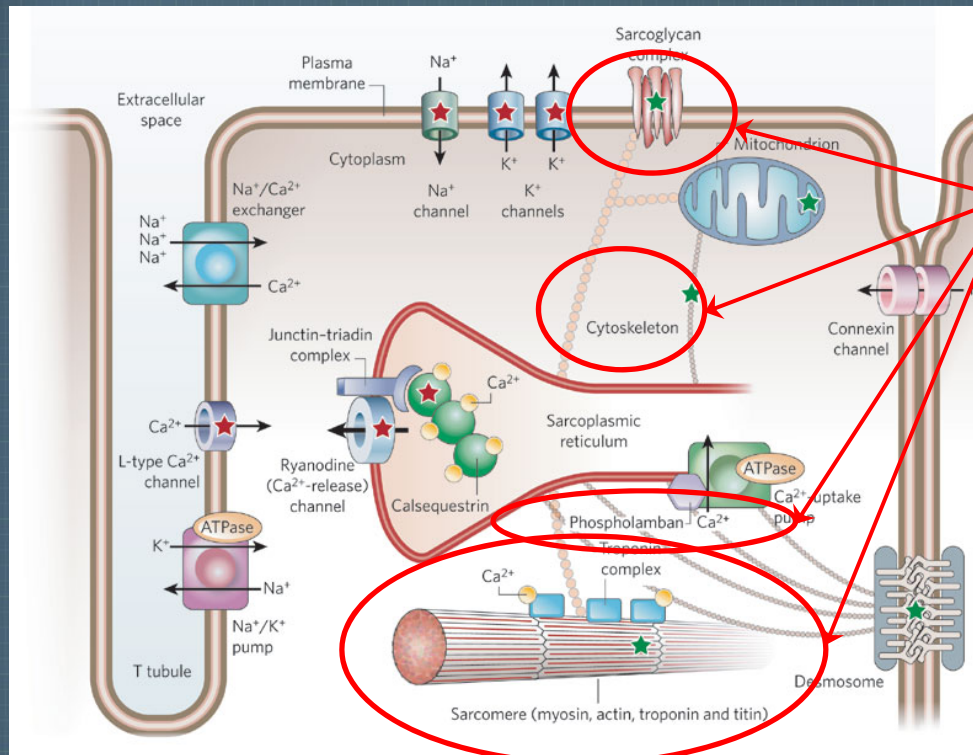
Binder J et al. Mayo Clin Proc 2006



Hypertrofická kardiomyopatie

- Fenotyp hypertrofické kardiomyopatie můžou vytvořit i další onemocnění:
 - Choroby s hromaděním glykogenu
 - Lyzozomální střádavá onemocnění
 - Mitochondriopatie
 - Vrozené syndromy s kardiomyopatií

Dilatační kardiomyopatie



- Dystrofin
- Desmin
- Lamin A/C
- Emerin
- Fosfolamban
- Sarkomerické proteiny

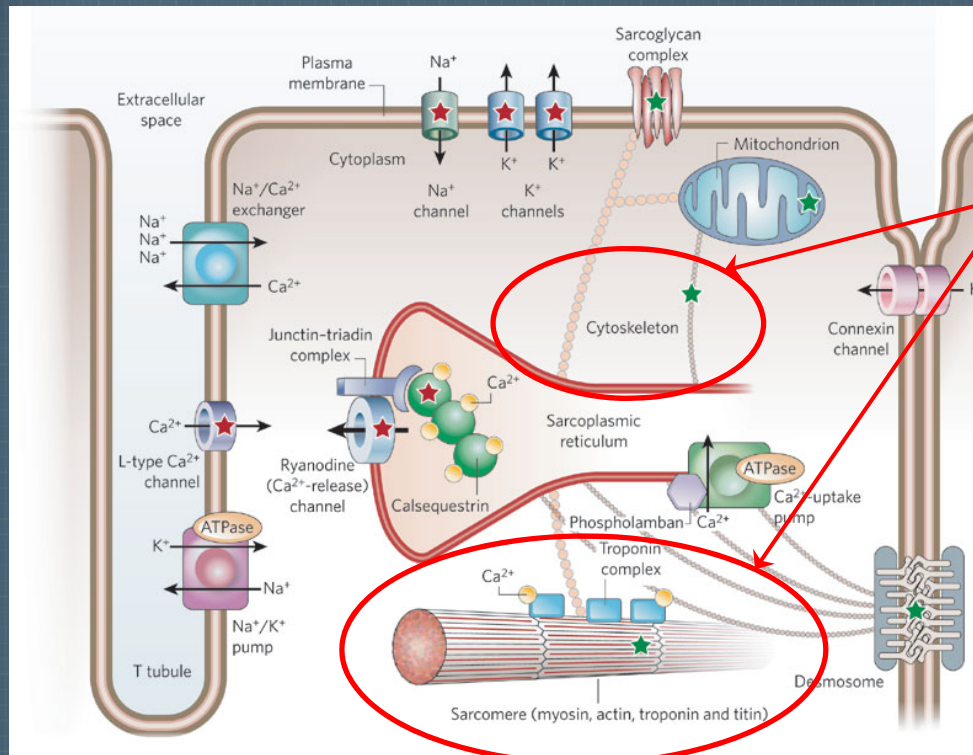
Bjorn C et al. Nature 2008



Dilatační kardiomyopatie

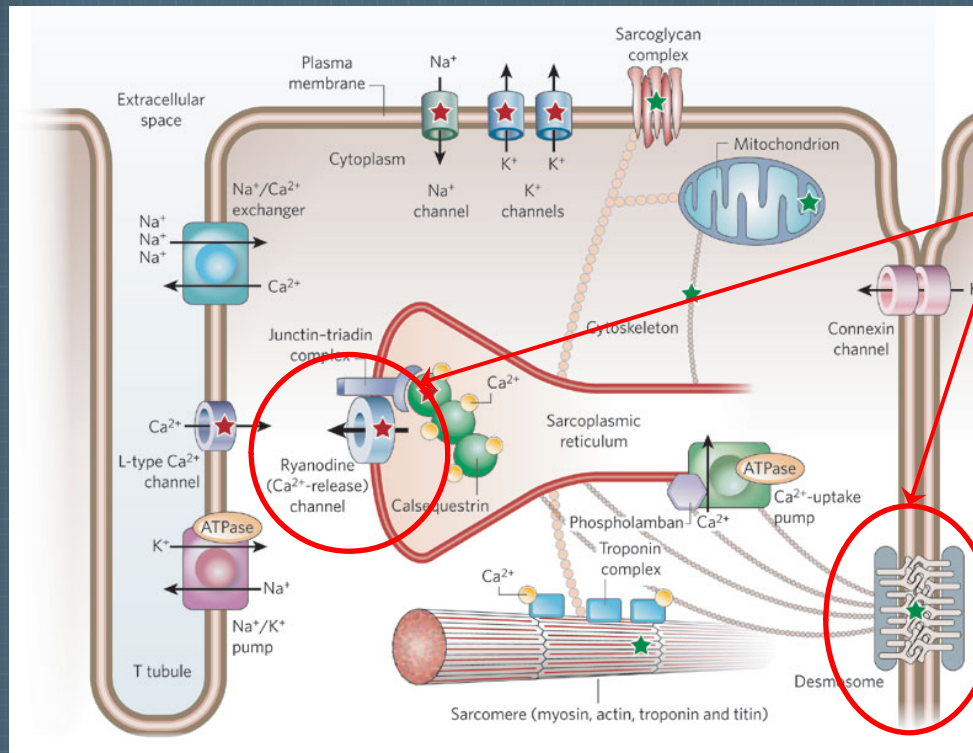
- Nižší zastoupení familiárních forem (20-35 %)
- Více genů (20)
- Mutace v genu pro Lamin A/C zvyšují riziko náhlé srdeční smrti

Restriktivní kardiomyopatie



- Troponin I
- Troponin T
- Esenciální lehký řetězec myozinu
- Těžký řetězec β myozinu
- Desmin
- Hemochromatóza
- Familiární amyloidóza

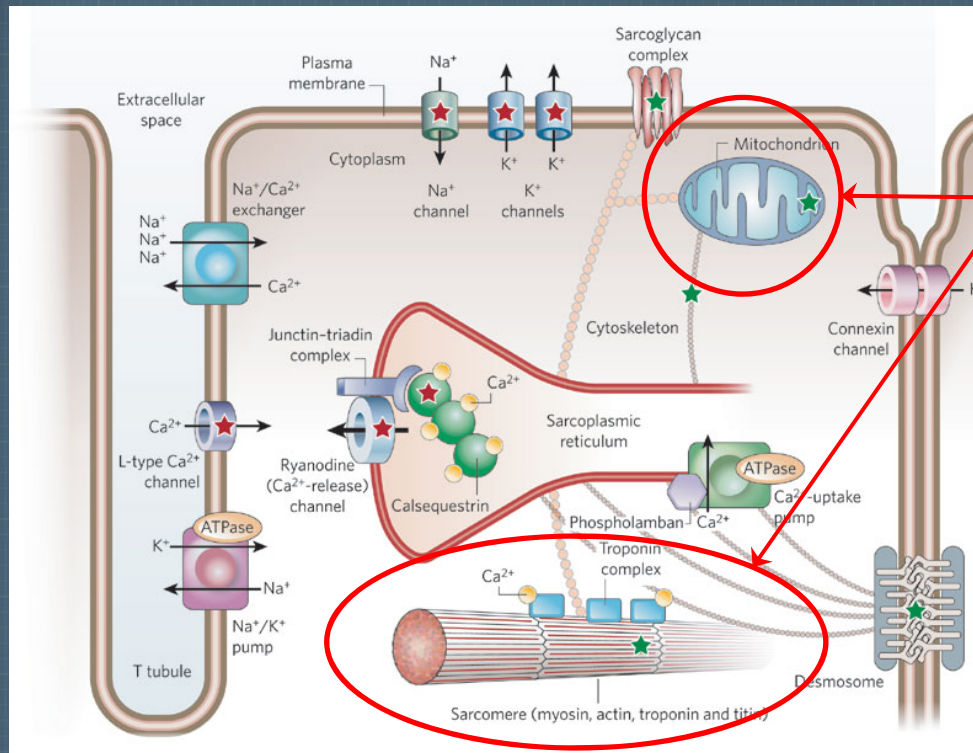
Arytmogenní kardiomyopatie



- Plakoglobin
- Desmoplakin
- Plakofilin 2
- Desmoglein 2
- Desmokolin 2
- Ryanodinový receptor
- Transformační růstový faktor β

Bjorn C et al. Nature 2008

Nonkompaktní kardiomyopatie



- Těžký řetězec β myozinu
- Aktin
- Troponin T
- Cypher/ZASP
- Lamin A/C
- Taffazin

Bjorn C et al. Nature 2008

Souhrn

	HCM	DCM	DCM s přidruženým fenotypem	RCM	ARVC	LVNC
Dědičná forma	Téměř vždy	20 – 35 %	Častá	Možná	Téměř vždy	Možná
Typ přenosu	AD (většinou) AR X – vázaný mitochondriální	AD (většinou) AR X – vázaný	AD (poruchy vedení) X – vázaný (elevace CK) AR (myopatie) mitochondriální	AD (většinou)	AD (většinou) AR (syndromická)	AD X - vázaný
Penetrance	Závislá od věku Téměř kompletní v 50 – 60 letech	Závislá od věku Téměř kompletní v 60 letech	Závislá od věku	Závislá od věku	Závislá od věku Často nekompletní	Neznámá
Genetická heterogenita	Vysoká >15 genů >400 mutací	Vysoká >20 genů >40 mutací	Nízká	Vysoká	Vysoká >8 genů >70 mutací	Vysoká >7 genů >20 mutací
Výtěžnost genetického testování	40 – 70 %	< 20 %	> 50 %	Neznámá	30 – 60 %	15 – 25 %
Korelace genotypu/ fenotypu	Zřídka - vysoké versus nízké riziko náhlé smrti - pozdní začátek onemocnění	Neznámé	Zřídka - vysoké riziko náhlé smrti pro LMNA gen	Neznámé	Neznámé	Neznámé