

MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÉ VYŠETŘENÍ V KARDIOLOGII

Terézia Tavačová

Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

**INFORMACE
PRO PACIENTY**



European
Reference
Network

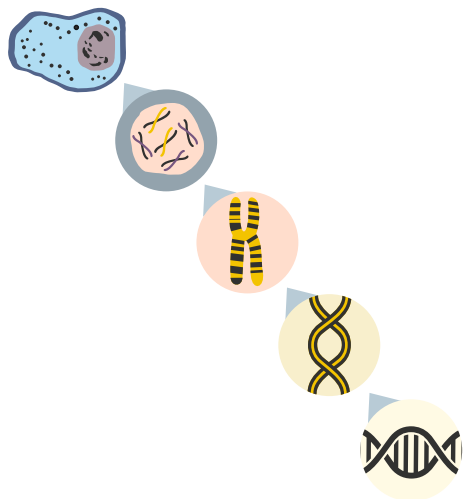
MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÉ VYŠETŘENÍ V KARDIOLOGII

Co je to kardiogenetika?

Genetika se stává součástí a pomocným nástrojem v diagnostice množství nemocí napříč všemi obory medicíny, kardiologie jak dětská, tak i dospělá nejsou výjimkou. Jedná se o relativně mladý obor, který se začal rozvíjet začátkem 90. let a v současné době dokážeme studovat celou genetickou informaci každého jedince, nicméně správná interpretace nálezů je často obtížná.

Kardiogenetika je oblast medicíny zabývající se genetickou podstatou onemocnění srdce. Ve spolupráci s Ústavem biologie a lékařské genetiky jsme schopni prostřednictvím metod molekulárně-genetického vyšetření dnes již rutinně studovat genetické pozadí různých srdečních nemocí. Genetika se tak stává výrazným pomocníkem pro praxi.

Obr. 1: Uložení genetické informace. V buňkách lidského těla se nachází řídicí centrum – jádro, ve kterém jsou uloženy chromozomy. Každý chromozom se skládá z dvoušroubovice DNA, která nese genetickou informaci ve formě genů.



Součástí diagnostiky kterých nemocí je molekulárně-genetické vyšetření?

Metody molekulárně-genetického vyšetření se uplatňují zejména při diagnostice následujících skupin srdečních nemocí:

• Hereditární primární arytmiické syndromy:

- syndrom dlouhého QT intervalu
- syndrom krátkého QT intervalu
- katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie
- Brugada syndrom

• Kardiomyopatie:

- hypertrofická kardiomyopatie
- dilatační kardiomyopatie
- arytmogenní kardiomyopatie
- non-kompaktní kardiomyopatie
- restriktivní kardiomyopatie

• Aortální syndromy a poruchy pojivové tkáně:

- Marfanův syndrom
- Loeys-Dietz syndrom
- Syndrom spojený se vznikem hrudních aneurysmat aorty a aortální disekce
- Ehlers-Danlos syndrom

• Další monogenně dědičné nemoci a poruchy metabolismu:

- syndrom Noonanové
- Danonova nemoc a množství dalších

Nově se začíná uplatňovat molekulárně-genetické vyšetření i ve studování dědičného původu strukturálních vrozených srdečních vad.

Jaké jsou typy dědičnosti srdečních onemocnění, jaké je riziko přenosu nemoci na potomky?

Nemoci, kterými se obor kardiogenetika zabývá, vznikají na podkladě genetické mutace, která se může dědit v dané rodině.

Geny jsou součástí naší DNA, která nese informaci (jakýsi kód) pro vznik stavebních součástí srdce – molekul bílkovin. Každý člověk nese dvě kopie všech genů (jednu od matky, druhou od otce), které mohou být spojeny se vznikem dědičných nemocí.

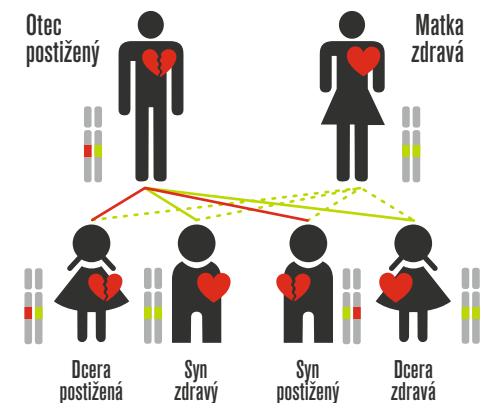
Když stačí mutace v jedné kopii některého z těchto genů (od matky nebo otce) k rozvoji onemocnění, mluvíme o tzv. autosomálně dominantním typu dědičnosti a rodič, který nese tuto mutaci, má 50procentní riziko (1:2) přenosu nemoci na své děti, bez ohledu na pohlaví. Šance, že dítě mutovaný gen nezdědí, je rovněž 50 procent.

Vzácněji se může jednat o tzv. autosomálně recesivní formu vzniku dědičných onemocnění, které vznikají na podkladě přítomnosti mutací v obou kopiích genu (od matky i od otce).

To, jestli se jedná o autosomálně dominantní nebo autosomálně recesivní formu onemocnění, závisí na typu mutace a genu, který je postižen.

Většina dědičných nemocí srdce vykazuje autosomálně dominantní typ dědičnosti (**obr. 2**). V některých případech může dojít k nové mutaci (de novo mutace) v zárodečných buňkách – ve vajíčku, spermii nebo v samotném vyvíjejícím se embryu. V tomto případě rodiče mutaci a ani onemocnění nemají, zato dítě ano a také může tuto nemoc přenést na své vlastní potomky.

Obr. 2: Autosomálně dominantní typ dědičnosti



Jakým způsobem vyšetření probíhá?

Pro vyšetření molekulárně-genetickými metodami potřebujeme několik mililitrů nesrážlivé krve. Pro co nejpřesnější interpretaci výsledků se snažíme o odběr co nejvíce rodinných příslušníků v konkrétní rodině. Jedná se o tzv. kaskádový rodinný screening – jako první vyšetřujeme rodinné příslušníky prvního stupně (rodiče, sourozence) a poté vzdálenější rodinu, podle toho, jestli jsou u nich přítomny příznaky vyšetřované nemoci.

Při nálezů konkrétní mutace vyšetřujeme dále rodinu ze strany toho z rodičů, u něhož se daná mutace vyskytuje.

Co pro mě znamená pozitivní výsledek genetického vyšetření?

V případech nálezů mutace (varianty) molekulárně-genetickým vyšetřením v konkrétním genu probíhá nejdříve interpretace výsledku. Každý člověk nese různé varianty v genetické informaci, které nezpůsobují žádné onemocnění, podílejí se jenom na variabilitě každého jedince – na tom, že jsme vzájemně odlišní – a nazýváme je polymorfismy.

Důležité je proto odlišit tyto varianty od variant, které skutečně poškozují naši DNA a mají za následek vznik různých nemocí – tzv. patogenní varianty (mutace). Interpretace výsledků genetického vyšetření je často složitý proces, kde se sleduje, který konkrétní gen ve kterém místě byl postižen.

Různé predikční mechanismy se snaží určit, jaký je dopad mutace na tvorbu bílkovin, jaká je četnost nalezených variant v populaci (čím vzácnější varianta, tím větší pravděpodobnost škodlivého vlivu) a jestli byla varianta již někdy popsána u pacientů s daným onemocněním.

Největší význam mají tzv. funkční studie, které přímo sledují chování zmutované buňky za laboratorních podmínek a jsou schopné říct, jestli má daná mutace potenciál způsobit onemocnění.

Při sdělování výsledků genetického vyšetření jsme schopni zařadit konkrétní variantu do jedné z 5 skupin (klasifikace varianty):

- **Patogenní varianta** – má jasný vztah ke vzniku nemoci, je příčinnou mutací.
- **Pravděpodobně patogenní varianta** – vztah k nemoci není jasný, ale velmi pravděpodobně se jedná o příčinnou mutaci.

- **Varianta nejasného významu** – většinou se jedná o extrémně vzácné varianty, které nebyly nikdy popsány, a nelze jasně stanovit jejich vztah k dané nemoci, mohou být jak příčinnou variantou, tak i benigním polymorfismem.

- **Pravděpodobně benigní varianta** – vztah k nemoci není jasný, ale velmi pravděpodobně se nejedná o příčinnou mutaci, nejspíše benigní polymorfismus.

- **Benigní varianta** – nemá žádný vztah ke vzniku nemoci, jedná se o polymorfismus.

Zařazení varianty do jedné z výše uvedených 5 skupin není definitivní. Poznatky v oblasti kardiogenetiky zaznamenávají v současné době obrovský rozvoj a každý den se dočteme o nových mutacích asociovaných s konkrétním onemocněním.

Varianta, o které jsme neměli doposud žádné informace, se může přeradit do skupiny patogenních, ale i benigních variant. Také se může stát, že se původně pravděpodobně benigní varianta překlasifikuje na patogenní a naopak.

Jaká je úspěšnost genetického vyšetření?

Nález příčinné varianty DNA se podaří u cca 50–60 procent rodin. Negativní výsledek molekulárně-genetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičného onemocnění, pouze odráží naše současné hranice diagnostických možností a znalostí.

Co pro mě znamená negativní výsledek genetického vyšetření?

V případech, že molekulárně-genetickým vyšetřením neidentifikujeme mutaci (variantu), která by mohla způsobovat dané onemocnění, mluvíme o negativním genetickém vyšetření.

Negativní výsledek genetického vyšetření za žádných okolností nevylučuje přítomnost onemocnění. Stejně jako u pozitivního výsledku i v případě negativního výsledku dochází k opakovanému přehodnocování nálezů a v budoucnu při objevení nových genů asociovaných s konkrétní nemocí lze genetické vyšetření, rozšířené o novou skupinu genů, zopakovat.

Několik rodinných příslušníků má stejnou mutaci, ale u některých není onemocnění vůbec přítomné. Jak je to možné?

Obecně, nejenom absence mutace neznamena absence nemoci, ale také platí, že přítomnost mutace se nerovná přítomnosti onemocnění. Ne všichni nosiči dědičné vlohy onemocní, nebo onemocní s různou intenzitou.

Varianty (mutace) v naší genetické informaci vytváří určitý potenciál pro rozvoj konkrétní nemoci. Jak časně a do jaké míry se nemoc u nositele projeví, závisí do značné míry na dalším genovém pozadí (polymorfismy v ostatních genech), na tzv. epigenetických faktorech (molekuly, které řídí aktivitu jednotlivých genů) a také na pohlaví, životním stylu a mnoha dalších faktorech, které dosud nejsme schopni spolehlivě identifikovat.

U některých jedinců se stejnou mutací i v rámci jedné rodiny pozorujeme obrovskou variabilitu projevů nemoci. I proto hraje genetika jen pomocnou roli v diagnostice srdečních nemocí. Rozhodující je vždy klinické kardiologické zhodnocení jak pacienta, tak i rodinných příslušníků.

Co znamená screening rodinných příslušníků?

Zásadní roli v péči o pacienty s dědičným, potenciálně život ohrožujícím onemocněním hraje tzv. kaskádový rodinný screening. Slouží k detekci onemocnění u doposud bezpříznakových příbuzných a tedy i pro primární prevenci nebezpečných projevů onemocnění, např. významných poruch srdečního rytmu a náhlého úmrtí.

Pokud je u někoho z příbuzných nalezena stejná mutace jako u pacienta (familiární mutace), nazýváme ho nosičem mutace a bude dále kardiologicky sledován. V případě, že u příbuzného takovou příčinnou mutaci nenalezneme, je u něj riziko vzniku daného onemocnění velmi nízké.

Pokud se jedná o pacienta, u kterého není známa mutace způsobující jeho onemocnění, doporučuje se provést u jeho příbuzných alespoň kardiologické vyšetření. Začíná se u příbuzných prvního stupně.

Jaké jsou cíle genetického vyšetření?

Stanovení mutace, která způsobuje onemocnění, může v některých případech kromě potvrzení klinické diagnózy také naznačit prognózu pacienta.

Již dnes je známo, že např. některé genové varianty způsobující primární arytmiické syndromy jsou agresivnější a uplatňují se více ve vzniku život ohrožujících arytmíí.

Tito pacienti vyžadují intenzivnější dohled a důslednější prevenci - např. vyšší dávky nebo kombinovanou antiarytmickou terapii, event. implantaci kardioverteru – defibrilátoru.

U některých variant je známo, že arytmie jsou vyvolány především sportem (zejména plaváním), u jiných se arytmie objevují zase při intenzivních zvucích nebo emočním vypětí.

To vše nám umožňuje upravit životní styl pacienta s cílem minimalizovat riziko vzniku arytmie a tím i náhlého úmrtí. V neposlední řadě umožňuje identifikace příbuzných se stejným onemocněním zahájit prevenci náhlého úmrtí na podkladě arytmíí ještě ve fázi, když jsou zcela bez příznaků.

Kontakty na Dětské kardiocentrum:

AMBULANCE

☎ 22443 2975, 2976

STANDARDNÍ LŮŽKOVÉ ODDĚLENÍ

☎ 22443 2931, 2935

JEDNOTKA INTENZIVNÍ PÉČE

☎ 22443 2970, 2973

POZNÁMKY

Materiál vznikl za podpory společnosti AbbVie s. r. o.

abbvie