

Význam genetického testování u NDLVC



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network

Heart Diseases
(ERN GUARD-HEART)

Member

Institut klinické a experimentální
medicíny – Klinika kardiologie
Centrum vysoce specializované péče
o pacienty s dědičným kardiovaskulárním
onemocněním

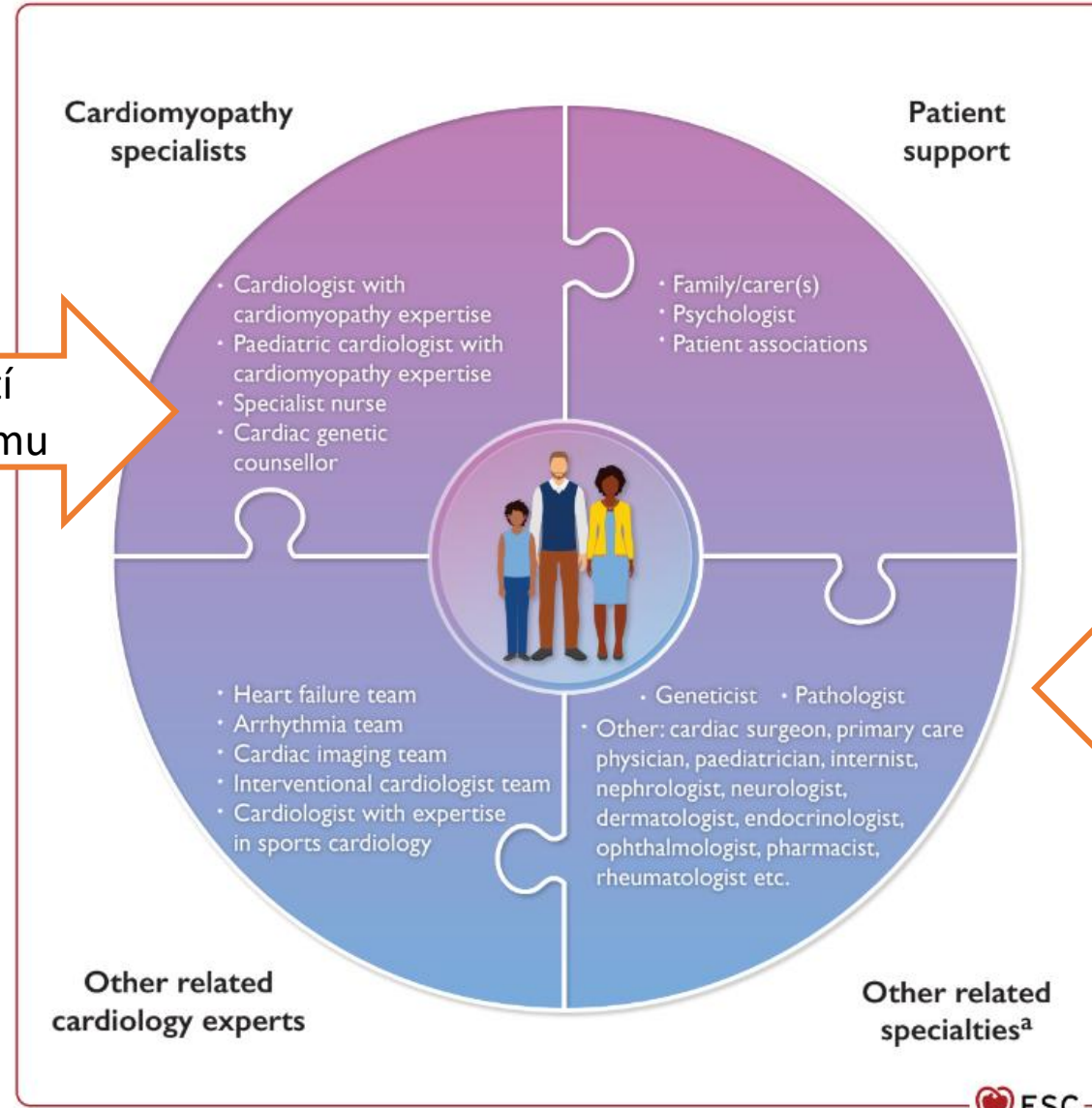
**Doc. MUDr. A. Krebsová Ph.D. a spol.
Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM**



2023 of car

Genetika součástí
mezioborového týmu

Authors/
Alexandra
Juan R. Gi
Roberto E
(Netherlands)
Rudolf A.
(United Kingdom)
K Ruxandra
Giuseppe
(Denmark)
Sanjay Sh.
James S. V
(United Kingdom)



Genetika součástí
mezioborového týmu



Genetika v kardiologii - NDLVC

- Klinicko genetická konzultace, sestavení rodokmenu a určení příbuzných v riziku
- Kaskádový rodinný screening příbuzných v riziku
- Molekulárně genetické vyšetření
- Vyšetření nosičství nalezené DNA varianty u rodinných příslušníků (tzv. segregace)



Individualizace péče, primární prevence náhlé srdeční smrti, event. primární prevence onemocnění u potomka

Kaskádový rodinný screening

Kardiologické vyšetření jedinců v riziku

Onemocnění přítomno

- Kardiologická dispenzarizace s kompletní multidisciplinární péčí

Onemocnění není přítomno

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

- Nabídnout vyšetření jejich potomků

KASKÁDA



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases



Genetické příčiny NDLVC

Významně se překrývají s rozeznanými genetickými příčinami dilatační kardiomyopatie (DCM)

DSP (desmoplakin)
DES (desmin)
LMNA (lamin A/C)
FLNC (filamin C)
RBM20
PLN
NEXN

Table 21 High-risk genotypes and associated predictors of sudden cardiac death

Gene	Annual SCD rate	Predictors of SCD
LMNA ^{185,186,438,541,865,878,879}	5–10%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using LMNA risk score (https://lmna-risk-vta.fr)
FLNC-truncating variants ^{866,867,880}	5–10%	LGE on CMR LVEF < 45%
TMEM43 ^{868,881}	5–10%	Male Female and any of the following: LVEF < 45%, NSVT, LGE on CMR, >200 VE on 24h Holter ECG
PLN ^{542,882,883}	3–5%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using PLN risk score (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) LVEF < 45% LGE on CMR NSVT
DSP ^{185,186}	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%
RBM20 ⁸⁶⁹	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%

Arbelo et al. 2023



European
Reference
Network

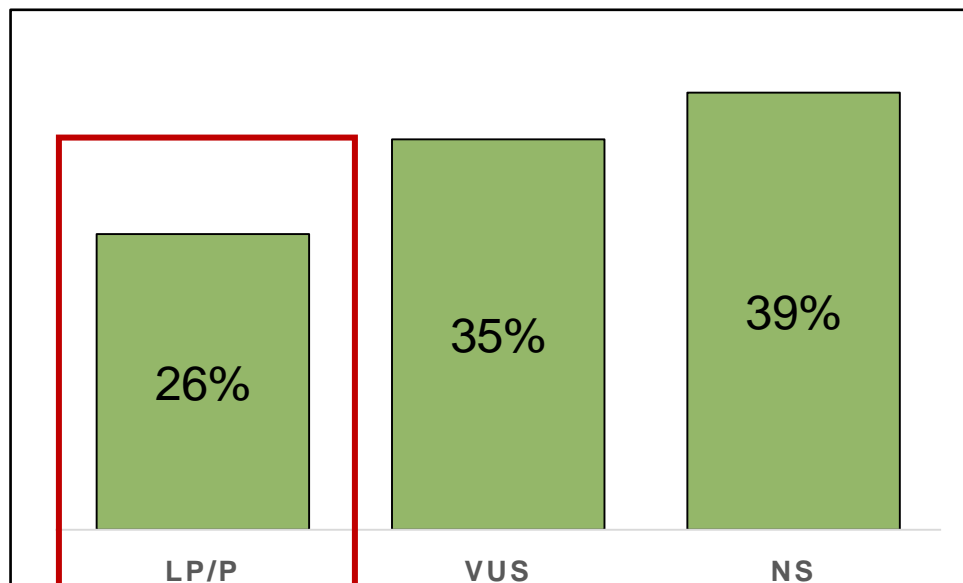
for rare or low prevalence
complex diseases

© ESC 2023

IKE
M

Genetické nálezy v ČR (data PS Kardiogenetika při SLG ČSL JEP)

DCM (Nr. 1686 probandů)

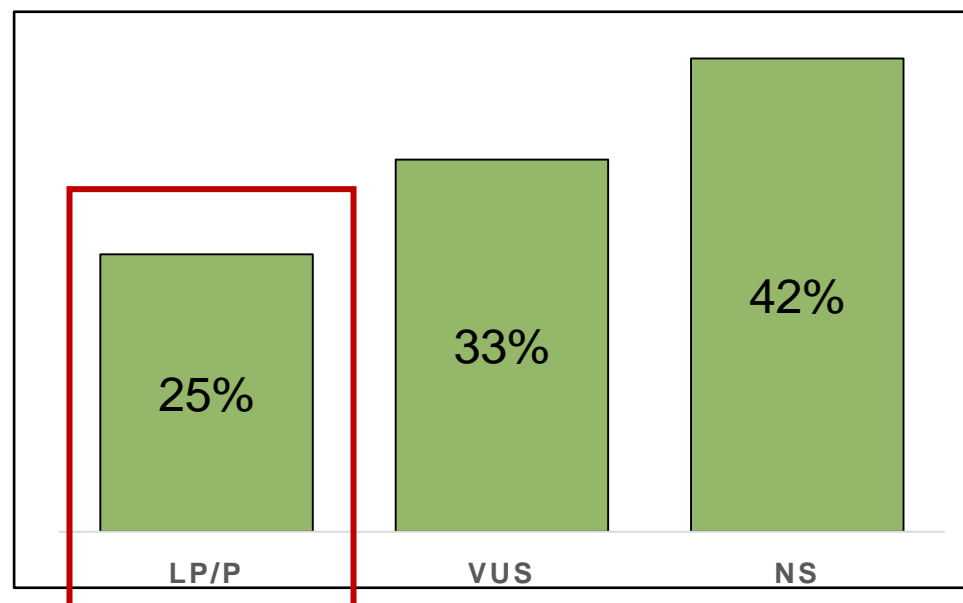


Level	Count	%
TTN	236	53.2
MYH7	33	7.4
LMNA	25	5.6
FLNC	20	4.5
DSP	16	3.6
RBM20	15	3.3
TNNT2	15	3.3
MYBPC3	11	2.5
BAG3	11	2.5
NEXN	10	2.2
Total	443	

Adamova et al. 2026 – in pres

Genetické nálezy v ČR (data PS Kardiogenetika při SLG ČSL JEP)

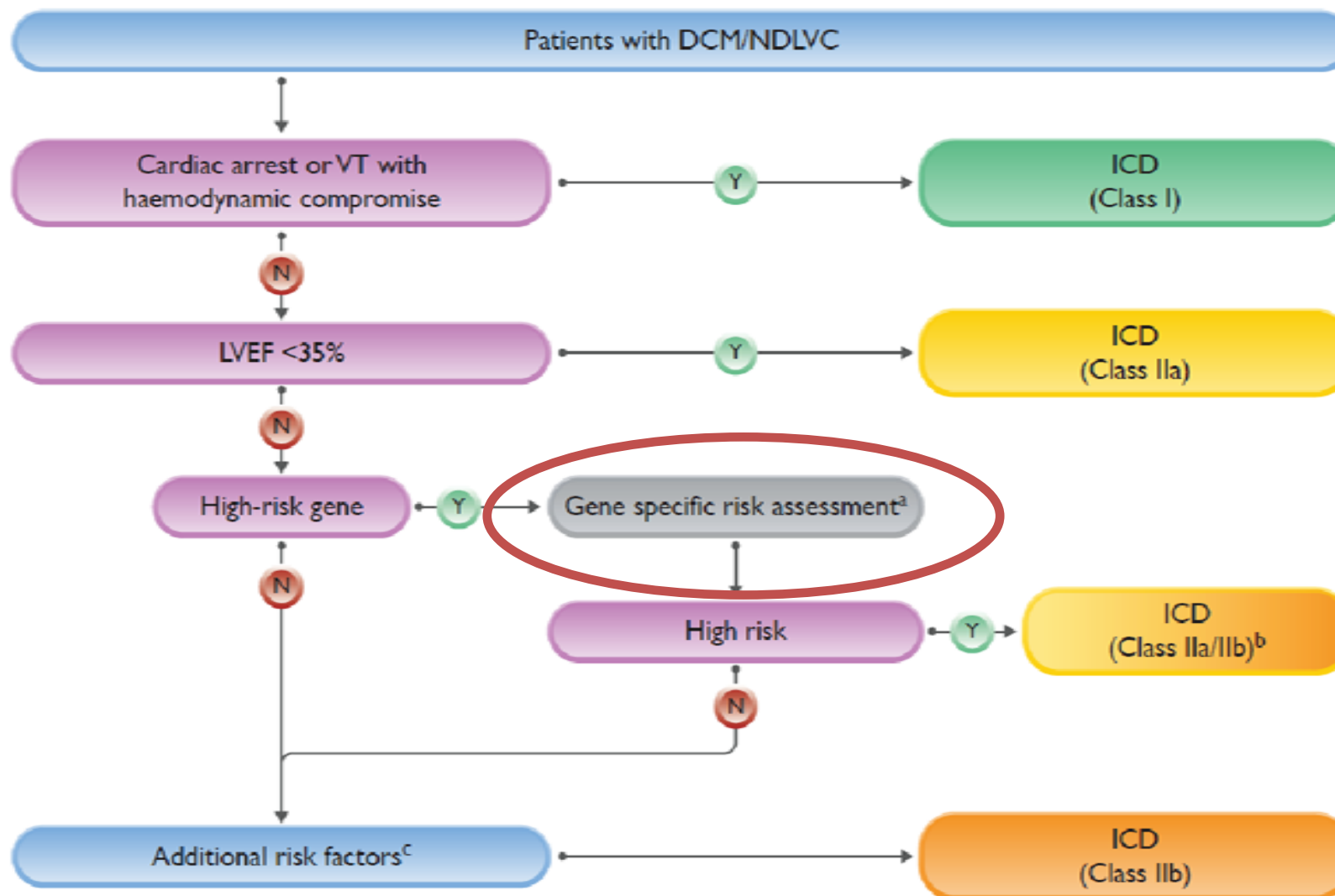
ACM/ARVC (Nr. 343 probandů)



Gene	Count	%
PKP2	50	58.8
DSP	9	10.5
FLNC	4	4.7
TTN	4	4.7
LMNA	3	3.5
SCN5A	3	3.5
DSC2	2	2.3
DSG2	2	2.3
MYBPC3	2	2.3
MYH7	2	2.3
DES	1	1.1
Total	85	

Adamova et al. 2026 – in pres

Dopady genetiky do klinické péče o pacienty s NDLVC 1:



European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases



Genetická stratifikace rizika CA u NDLVC

LMNA-risk VTA calculator

Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies

Sex Male Female

Non-missense LMNA mutation Yes No Non-missense mutations include insertions, deletions, truncating mutations or mutations affecting splicing

Atrio-ventricular block Absent 1st degree High degree Please select the highest degree. 1st degree AV block corresponds to ≥ 0.20 sec PR interval and high degree AV block to type II 2nd degree or 3rd degree (and not type I 2nd degree)

Non-sustained ventricular tachycardia Yes No NSVT corresponds to ≥ 3 consecutive ventricular complexes at a rate ≥ 120 bpm on 24-h ambulatory electrocardiographic monitoring

Left ventricular ejection fraction % Left ventricular ejection fraction measurement derived from echocardiogram

Risk of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias at 5 years

28.8 %

[Reset](#)

Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias is defined as 1) sudden cardiac death, 2) appropriate ICD therapy, defined as a shock to terminate a VTA, or 3) other manifestations of hemodynamically unstable VTA

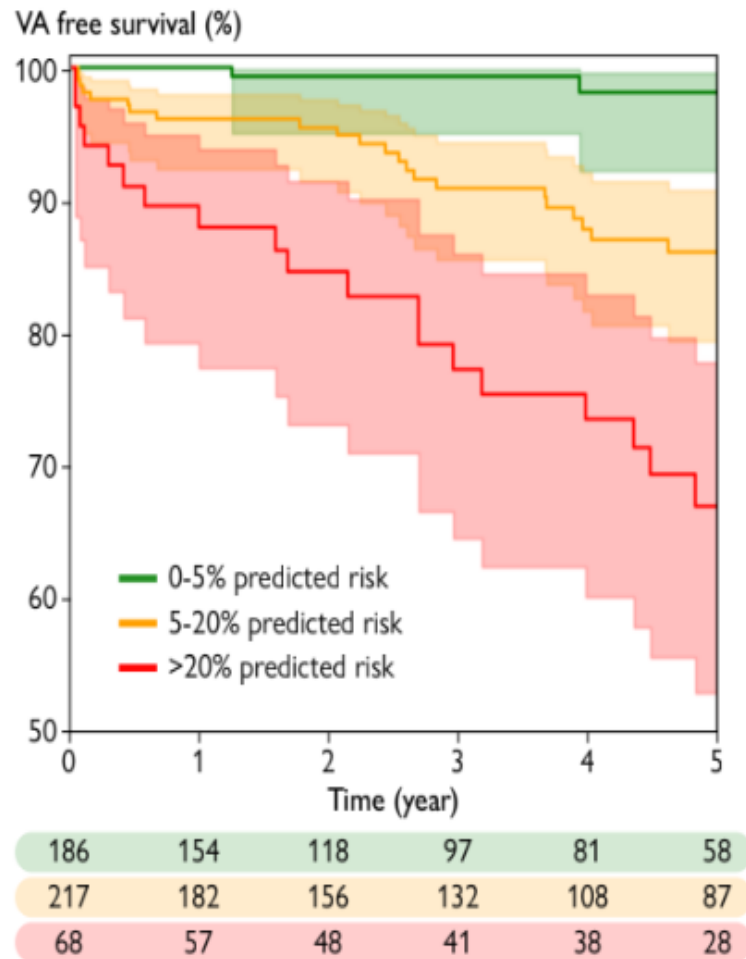
- komorovým arytmií často předchází symptomatický AVB a nsVT
- vysoká penetrance v rodinách

Genetická stratifikace rizika CA u NDLVC

DSP risk score for prediction of 5-year VA risk



5-year risk for VA = $1 - (0.929)^{\text{exp}()}$



Genetická stratifikace rizika CA u NDLVC

The PLN Risk Calculator provides patients without prior sustained VA who have the pathogenic PLN (Phospholamban) p.Arg14del founder variant with individualized estimates of their risk for developing sustained ventricular arrhythmias in the 5-year period following their initial clinical assessment. These predictions are based on the previously published risk model from [Verstraelen et al.](#)

5-year VA Risk:

Low Amplitude QRS on ECG:

Left Ventricular Ejection Fraction:

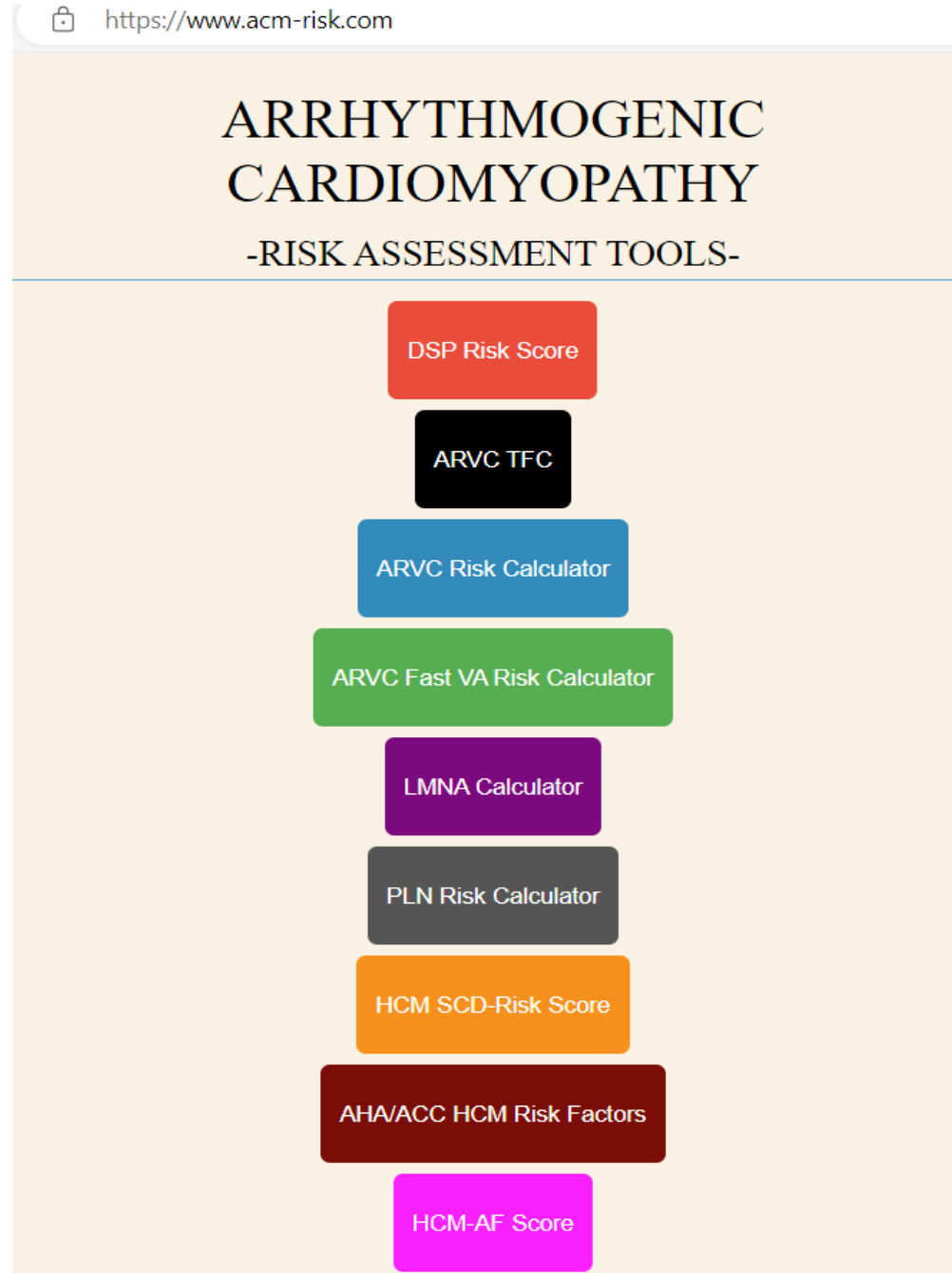
T-Wave Inversions (Anterior + Inferior Leads):

24 hour PVC Burden on Ambulatory Monitoring:

[PLN Risk Calculator](#)

- *V ČR velmi vzácný, navíc neúplná penetrance v zachycených rodinách, hlavně ženy s arytmií ve smyslu DCM/NDLVC*

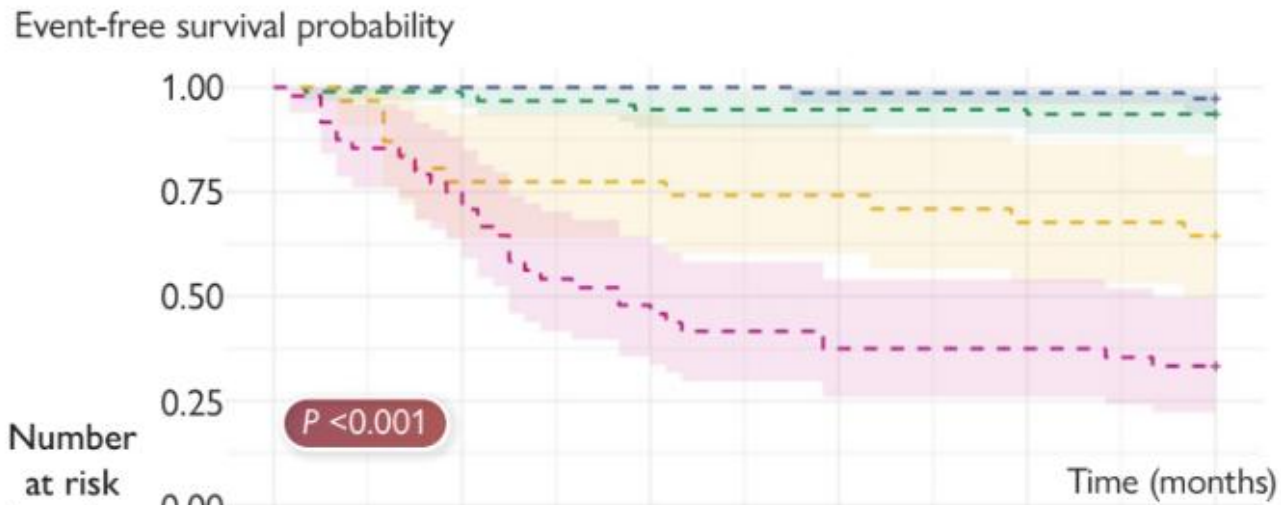
Stratifikace rizika na základě fenotypu/genotypu



NDLVC-5y risk score for the prediction of 5-year MAE risk

-  Male sex X 0.8605
- +
-  LVEF <45% X 1.6967
- +
-  NSVT X 1.1288
- +
-  Septal LGE X 0.6929
- +
-  RLP LGE X 0.2275
- +
-  PVs/LPVs HR X 1.5336
- +
-  M-Infl X 2.7535

5-year risk of MAE:
 $1 - (0.99600731958437)^{\text{exp(PI)}}$



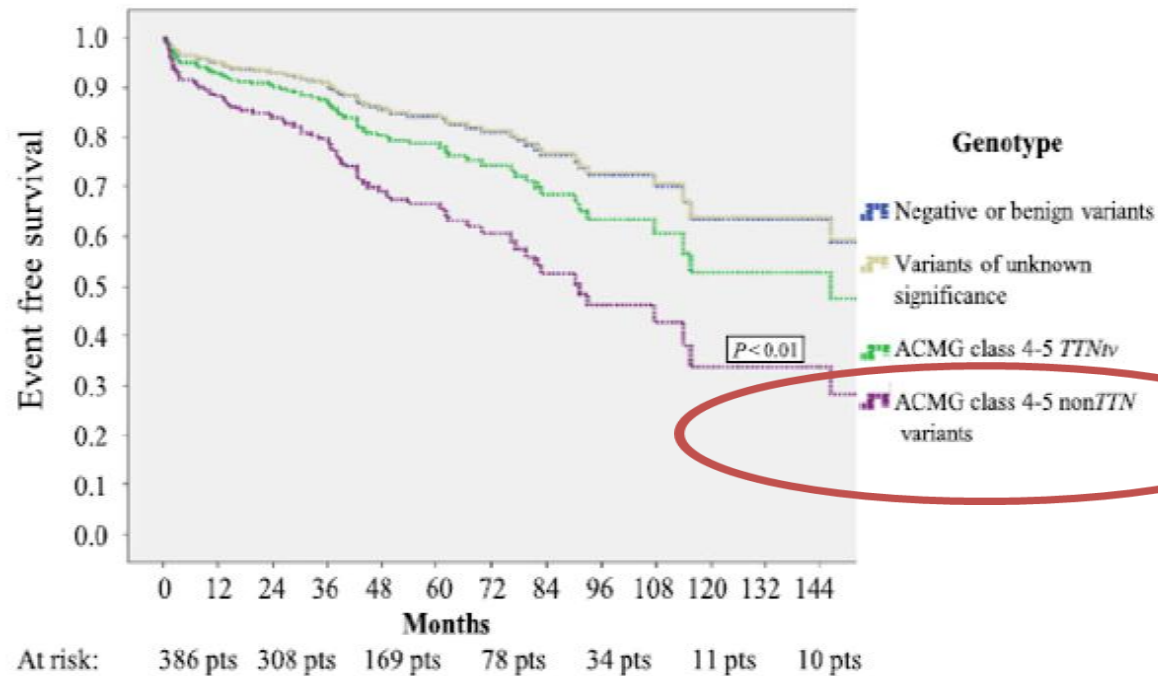
	0	12	24	36	48	60
Class 1	75 (0)	75 (0)	75 (0)	74 (1)	74 (1)	73 (2)
Class 2	94 (0)	93 (2)	89 (5)	89 (5)	89 (6)	88 (6)
Class 3	31 (0)	24 (7)	24 (7)	23 (8)	21 (10)	20 (11)
Class 4	48 (0)	36 (14)	23 (26)	18 (30)	18 (30)	16 (32)

High risk genotype:
 LMNA
 DSP
 FLNC
 PLN
 RBM20
 TMEM43
 (686 patientů)

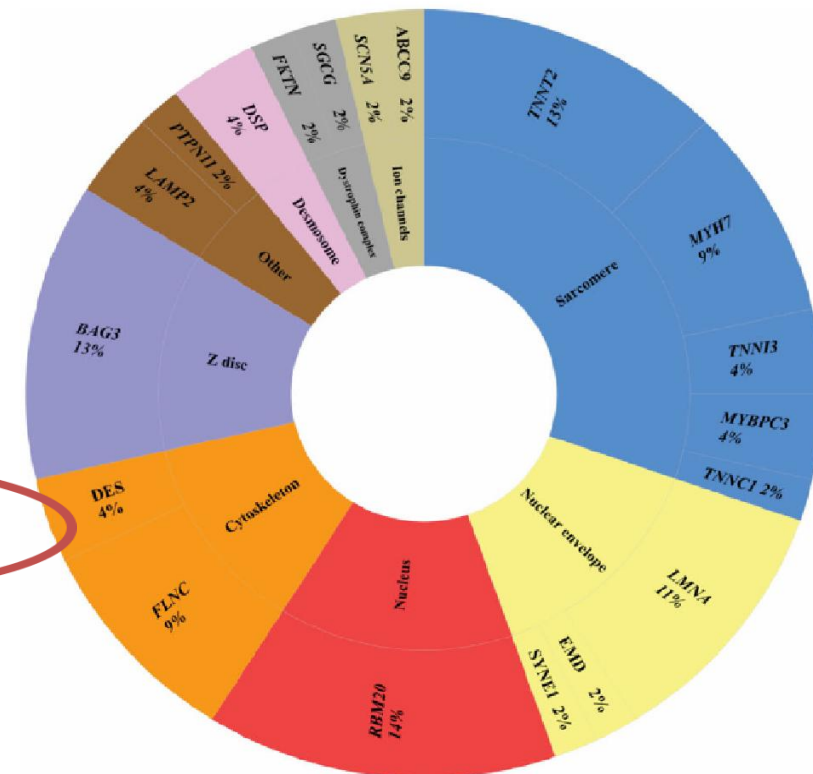


Odhad prognózy onemocnění u probandů

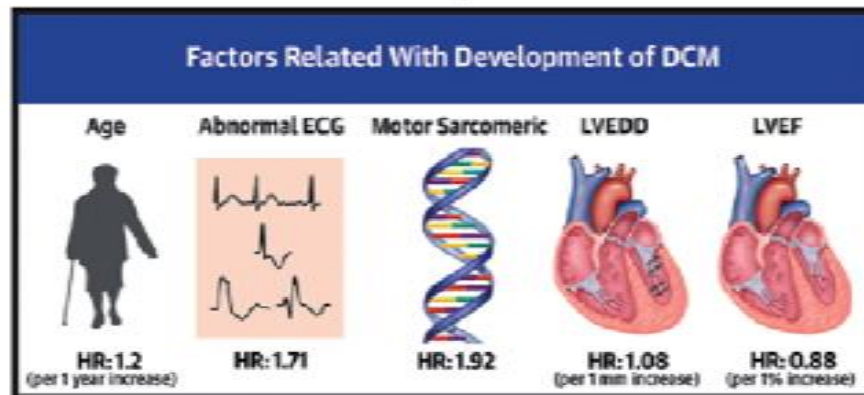
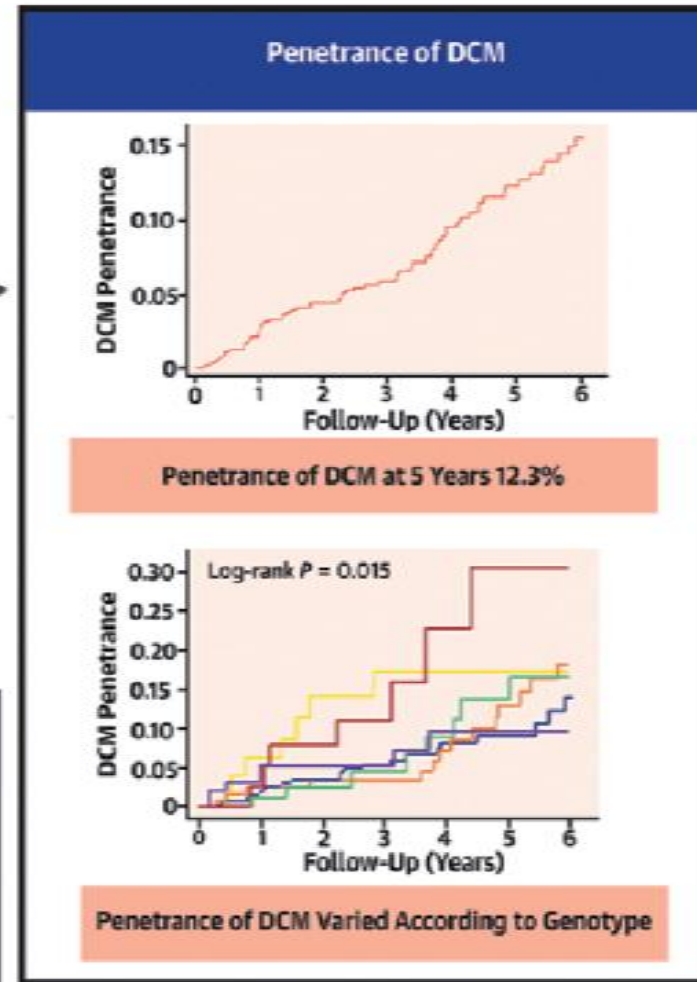
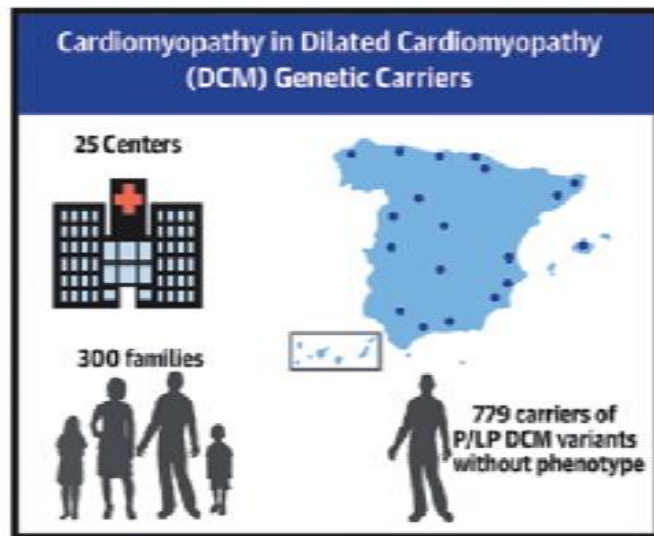
Survival free of heart transplantation or implantation of VAD



Non-*TTN* variants – functional annotation



Odhad rizika vzniku onemocnění u příbuzných, dosud asymptomatických nosičů P/LP varianty:



Cabrera-Romero E, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;83(17):1640-1651.

Preimplantační diagnostika – primární prevence onemocnění u potomků

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.

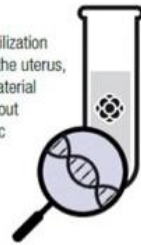


Chromosomal alterations affect either the number or the structure of chromosomes. This technique allows their detection as well as the detection of other alterations, such as, Turner and Down syndromes.



A Genetic study

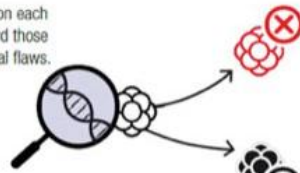
Following the in vitro fertilization and before transfer into the uterus, a study of the genetic material of the embryo is carried out to detect possible genetic defects.



It is performed when the embryos are between 6 and 8 cells, usually on day 3 of development.

B Embryo Biopsy

A biopsy is performed on each of the embryo to discard those with concrete congenital flaws.



C Embryo transfer

From 1 to 3 healthy embryos are transferred.



The embryos that are not transferred can be frozen.



European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases



Závěry:

Genetické vyšetření je nedílnou součástí širší diagnostiky kardiomyopatií včetně NDLCV

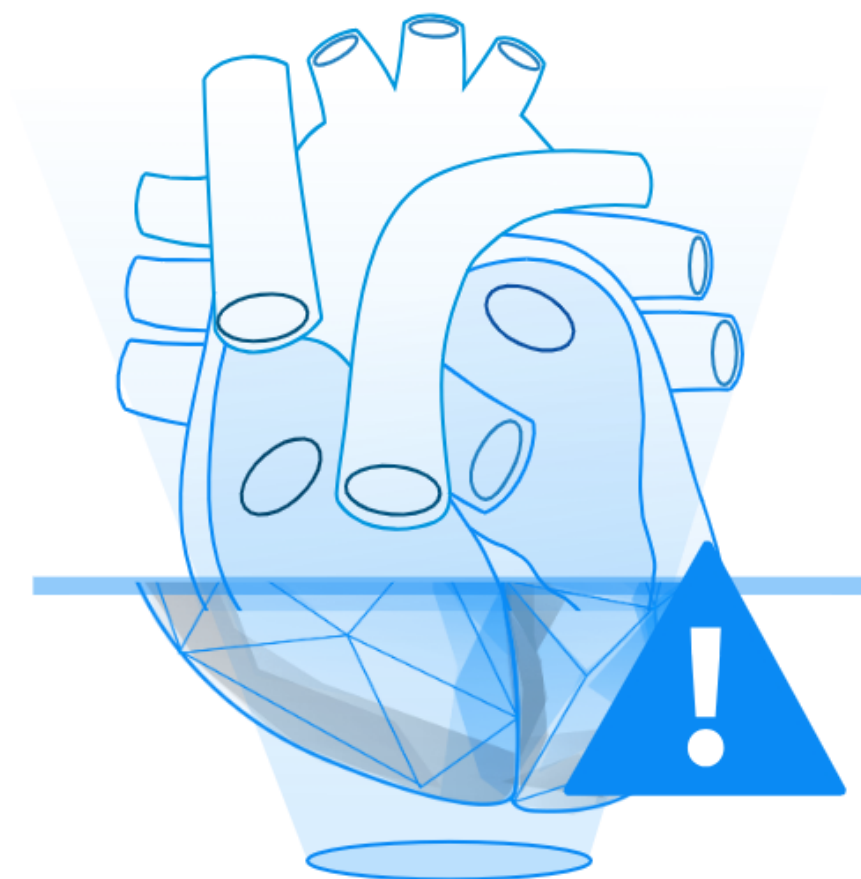
Dosud známé výsledky genetiky se u NDLCV překrývají s jinými typy kardiomyopatií

Genetika přispívá k:

: individualizaci péče o nemocného probanda – odhad rizika srdeční zástavy
- odhad průběhu onemocnění

: individualizaci péče příbuzné – přesné určení jejich rizik

: určení jisté příčinné varianty DNA umožní v rodinách primární prevenci onemocnění u potomků („preimplantační diagnostika“)



Komplexní přehled kardiogenetiky pro odborníky

Propojení klinické péče, laboratorní diagnostiky a výzkumu s cílem včasné diagnostiky a prevence náhlé srdeční smrti.

Zjistí více



European
Reference
Network

for rare or low p...
complex diseases



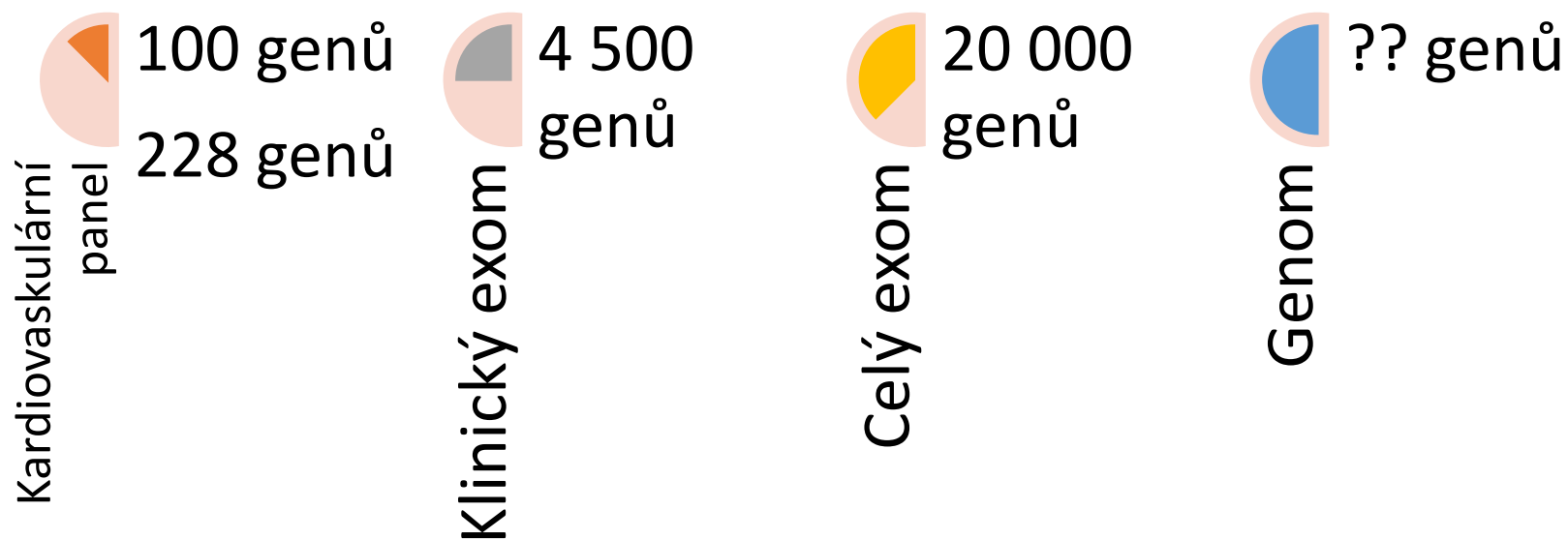
IKEM

Děkuji za pozornost!

www.kardiogenetika.cz

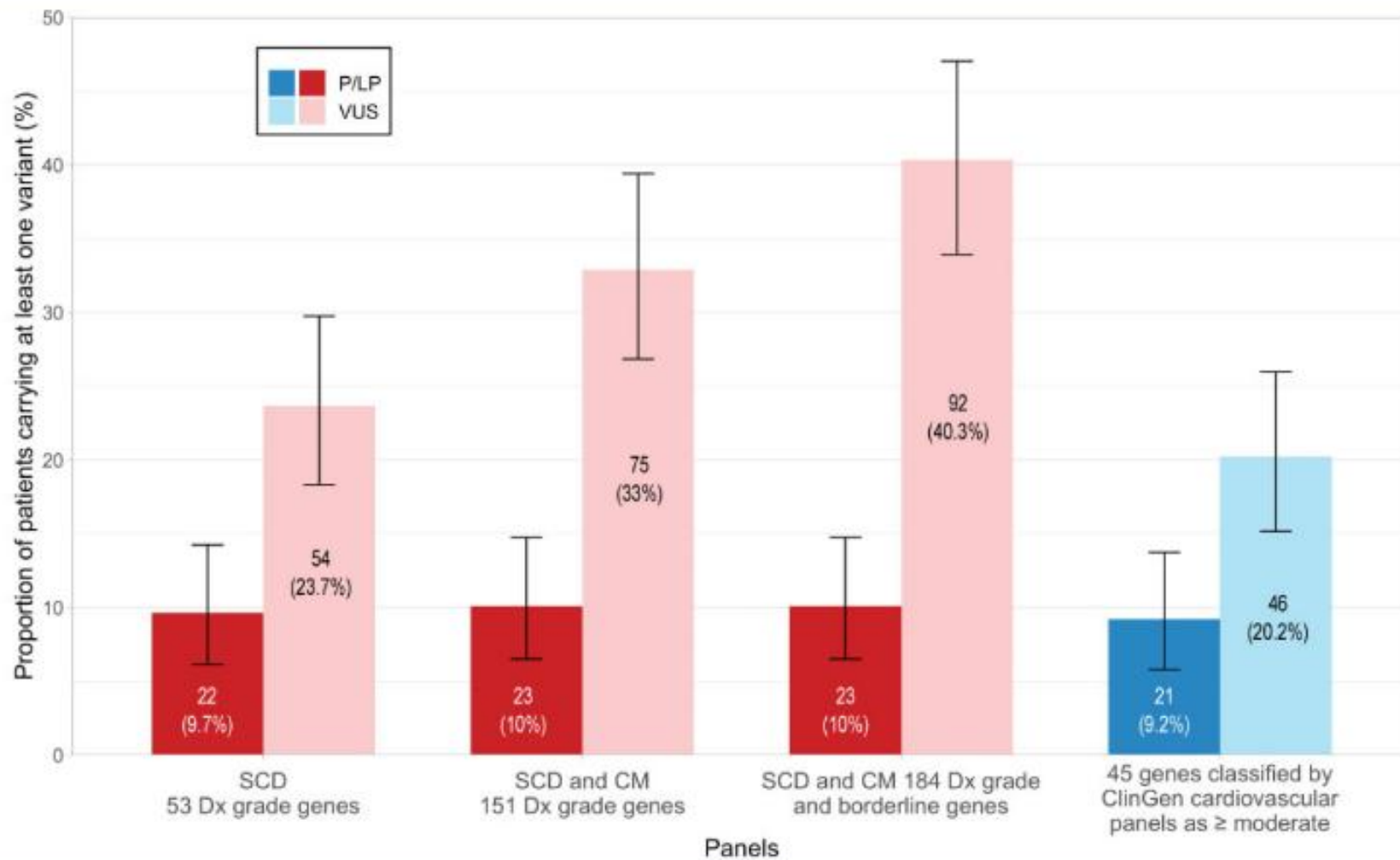
alice krebsova@ikem.cz

NGS - Genetická Heterogenita dědičných KVO



Záchyt příčinných varianta se nezvyšuje s počtem vyšetřených genů!
Naopak výborné pro děti se vzácným, AR onemocněním.

Vyšší počty vyšetřených genů přináší vyšší počty VUS



Gronding et al. 2023

„Variant of unknown significance“ – VUS, klasifikace 3, dle ACMG: PM2, PP3

Efekt nalezené varianty je aktuálně zcela nejasný/neznámý

Varianta by neměla být referována pacientovi ani jeho ošetřujícímu lékaři

Nelze na jejím základě upravovat terapii

Nelze na jejím základě prediktivně testovat příbuzné

Je vhodná opakovaná re-analýza v intervalu cca 3-5 let