

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Genetické a klinické koreláty u hypertrofické
kardiomyopatie

MUDr. Karol Čurila

Praha, 2011

Doktorský studijní program v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Autor: MUDr. Karol Čurila

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

Adresa: 3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ruská 87,
100 00, Praha 10

Oponenti:

Doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.

MUDr. Jan Krejčí, PhD.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne 15.3.2012 v 11,30 hodin před komisí pro
obhajovy kandidátských disertačních prací.

S disertací je možno se obeznámit na děkanátu 3. lékařské
fakulty UK, Ruská 87, Praha 10.

Souhrn

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění myokardu, které vzniká v důsledku mutací v genech kódujících bílkoviny sarkomery srdečního svalu. Je charakteristická nejenom širokou genotypovou, ale i širokou fenotypovou variabilitou. Již od 90-tých let minulého století, kdy byla nalezena první mutace odpovídající za vznik HKMP, se úsilí velkého množství vědců soustředilo na zjištění klinických projevů HKMP v závislosti na mutaci specifického genu. V naší práci jsme jako první v České republice zjistili zastoupení mutací odpovědných za vznik HKMP v 4 nejčastěji postižených genech. Zjistili jsme, že rozložení mutací je poněkud rozdílně oproti jiným populacím, což může mít významný praktický dopad. Při zkoumání vztahu mezi přítomností mutace v specifickém genu a klinickým obrazem jsme nezjistili žádnou korelaci, která by na základě genetického vyšetření opravňovala predikovat morfologické projevy či klinický obraz u postiženého jedince. V naší studii, kdy jsme nemocným s neobstruktivní formou HKMP podávali blokátor AT-1 receptorů candesartan, jsme zjistili výrazný pozitivní efekt farmaka na velikost hypertrofie a funkci LKS a na klinické symptomy u pacientů s HKMP.

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a hereditary disease, which is caused by mutations in genes coding for proteins of sarcomere of heart muscle. Disease is characterised by wide genotypic and phenotypic heterogeneity. Since the 90-th of 20-th century, when the first mutation responsible for HCM was identified, many research was done in detecting the correlation between mutant gene and clinical picture of the affected patient. As the first in Czech republic, we determined the frequencies of 4 most common genes in HCM in czech patients. We

figured out, that spectrum of mutations is somehow different from another populations. We didn't find any correlation between specific gene mutation and morfologic and clinical characteristics of affected subjects. In our study with AT-1 receptor blocker - candesartan, we demonstrated positive effect of candesartan on level of hypertrophy and function of the left heart ventricle and clinical symptoms of the patients with HCM.

Osnova:

1. Úvod	6
2. Cíle práce	8
3. Materiál a metodika	8
4. Výsledky	10
5. Diskuze	16
6. Závěr	20
7. Seznam použité literatury	21
8. Seznam publikací doktoranda	23

1. Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie a její klinické projevy

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění srdce způsobené mutacemi genů pro bílkoviny sarkomery srdečního svalu (1). Následkem specifické mutace dochází k poruše kontraktility kardiomyocytu a následně dochází k hypertrofii srdečních oddílů. Onemocnění se projevuje řadou klinických symptomů, přičemž její nejzávažnější komplikací je náhlá srdeční smrt, která může být i prvním projevem této nemoci. Na opačném konci prognostického spektra jsou formy se zcela benigní prognózou, nezkracující život svého nositele. Příčinou náhlé smrti u pacientů s HKMP je ve většině případů maligní komorová arytmie (2). Vzhledem k tomu, že dnes již tyto arytmie dokážeme léčit pomocí implantabilních kardiovertrů-defibrilátorů, byla již od počátku přítomna snaha identifikovat ty nemocné, kteří jsou v největším riziku náhlé smrti. V minulosti bylo stanoveno několik rizikových faktorů, pomocí kterých bychom měli být schopni určit jedince s vyšším rizikem náhlé smrti. Jejich společnou známkou je nízká pozitivní a různě velká negativní prediktivní hodnota stratifikace rizika náhlého úmrtí (2,3). Proto již nyní používáme ke stratifikaci rizika náhlé smrti kombinaci více rizikových faktorů. Pacienti s kombinací 2 a více rizikových faktorů mají výrazně nižší 6-roční šanci přežití oproti těm s 1 nebo bez rizikového faktoru. Avšak přítomnost 2 a více rizikových faktorů má stále jenom 23% pozitivní prediktivní hodnotu náhlé smrti během střednědobého pozorování (2).

Genetika u hypertrofické kardiomyopatie

Velkou nadějí proto vzbudily poznatky molekulárně genetického testování, kdy v 90-tých letech 20. století došlo postupně

k identifikaci několika genů odpovědných za vznik HKMP. Dle těchto výsledků se zdálo, že klinický obraz i riziko náhlé smrti lze alespoň částečně predikovat dle typu postiženého genu či lokalizace mutace uvnitř specifického genu. Také se prokázalo, že zastoupení mutací v jednotlivých genech není v jednotlivých populacích stejné. V některých převažovaly mutace v genu pro vazební protein C (MYBPC3) (4-7), které měly mít za následek benigní formu onemocnění, kdežto v jiných populacích mělo převažovat postižení genu pro těžké řetězce beta-myosinu (MYH7) (8,9) s převážně nepříznivým následkem pro své nositele. Poměrně málo bylo dostupných informací stran mutací v genech pro troponin T (TNNT2) a troponin I (TNNI3) (10,11).

Hypertrofie levé komory srdeční a riziko náhlé smrti

Velikost hypertrofie levé komory srdeční (LKS) u pacientů s HKMP je považována za jeden z hlavních rizikových faktorů náhlé smrti (12). Hlavně tloušťka myokardu nad 30 mm je spojena s výrazně horší prognózou, oproti jedincům s malou hypertrofií LKS. Dále je hypertrofie myokardu příčinou zhoršené diastolické funkce LKS s následnou poruchou plnění a z toho vyplývajícími symptomy, jako je zejména námahová dušnost. Patofyziologie vzniku hypertrofie myokardu u HKMP není úplně jasná. Mutace v genu sarkomerického proteinu patrně vede k inkorporaci defektního produktu do sarkomer kardiomyocytů. Výsledkem je sarkomera, která má zhoršenou funkci, což vede k snížení kontraktility myokardu. Toto je pravděpodobně stimulem k tvorbě celé řady růstových a profibrotických působků s následným rozvojem hypertrofie a fibrózy myokardu. Určitou úlohu zde určitě sehrává i tlakové zatížení myokardu. Na to nám poukazuje fakt, že i když je defektní protein bezpochyby přítomen i v sarkomerach myokardu pravé komory srdeční, hypertrofie u HKMP postihuje pravou komoru zcela vyjimečně. Stejně tak u pacientů po provedení alkoholové

septální ablace pozorujeme mnohem větší úbytek hmotnosti myokardu (až desetkrát), než by odpovídalo hmotnosti nekrotické srdeční svaloviny (13). Je zcela nepochybné, že jedním z hlavních mediatorů odpovědných za rozvoj hypertrofie myokardu je angiotenzin II (AT II), působením zejména přes svůj receptor 1. typu (14).

2. Cíle práce

- 1) Zjistit zastoupení mutací v 4 nejčastějších genech u nemocných s HKMP
- 2) Určit vztah mezi genovou mutací (případně kombinací několika mutací), klinickým obrazem, morfologickými a funkčními parametry a výskytem supraventrikulárních a komorových arytmií u postižených jedinců
- 3) Sledovat efekt užívání blokátoru AT-1 receptorů na morfologické a klinické charakteristiky pacientů s HKMP

3. Materiál a metodika

Do našeho výzkumu bylo zařazeno 100 pacientů s HKMP s hypertrofií stěny levé komory srdeční bez známé příčiny (min. 13 mm) současně s patologickým EKG. Klinické vyšetření zahrnovalo podrobnou anamnézu a záznam o výskytu palpitací, synkop. Výskyt dušnosti a stenokardií byl hodnocen dle běžně užívané klasifikace NYHA a CCS. U všech pacientů byl proveden klidový 12 - svodový EKG záznam a holterovská monitorace EKG. Během ní byl sledován především výskyt supraventrikulárních a komorových arytmií. Dále bylo provedené podrobné echokardiografické vyšetření se záznamem na paměťové médium. Do podstudie, která se

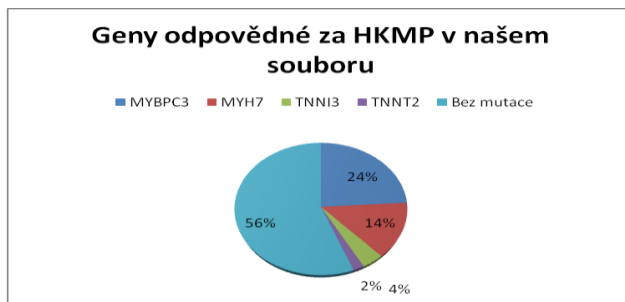
zabývala testováním efektu AT - 1 blokátoru candesartanu, byli zařazeni pouze ti pacienti s HKMP, kteří měli minimální hypertrofi myokardu větší než 15 mm, neměli prokázáný gradient ve výtokovém traktu levé, popř. pravé komory, neměli anamnézu fibrilace síní a dosud neužívali inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE-i) či blokátory angiotensinového receptoru typu 1 (AT-1 blokátory). Pacienti byli dlouhodobě klinicky sledováni. Genetická část projektu byla změřena na mutační analýzu kompletních genů MYBPC3, MYH7, TNNT2 a TNNI3. Izolace DNA byla prováděna ze vzorků nesrážlivé krve za použití standardní „spin-column“ techniky. Většina vzorků byla procesována kity QIAQuick DNA (blood) mini kit ((Qiagen GmbH, Hilden, Německo), v případě opakovaně neúspěšné izolace byly použity kity JetQuick DNA Isolation (GENOMED GmbH, Loehne, Německo). PCE amplifikace byla prováděna kity QiaAmp (QiaGen), případně kity Taq-Purple PCR Master Mix (Top-bio, Praha). Sekvenování PCR amplifikovaných exonů bylo prováděno pomocí standardní Sangerovy di-deoxy-terminátorové technologie s použitím DYEnamic terminator sekvenačního kitu (GE Biosciences, Piscataway, NJ) a separace sekvenačních produktů pomocí vysokokapacitního 96-kapilárního sekvenátoru MegaBACE 1000 (GE Biosciences). K přečištění sekvenačních produktů byla použita technologie size-exkluze na matici Sephadex G-50 (GE Biosciences).

K statistické analýze byl použit program SPSS Statistics, verze 17.0. Numerická data jsou uvedena jako průměr \pm SD. Kategorická data jsou prezentována jako čísla a procenta. K vyhodnocení dat byl použit párový a nepárový Studentův t-test, Fischerův exaktní test a chi-kvadrát test podle potřeby. Pro všechny testy byl za statisticky významný považován rozdíl při $p < 0,05$.

4. Výsledky

Výsledkem genetické analýzy byla detekce 44 mutací odpovědných za vznik HKMP u 40 osob. Celkově jsme našli 35 různých mutací, z nichž bylo 17 (49%) zjištěných de novo (dosud nebyly u pacientů s HKMP popsány). Mutace byly definovány jako kauzální, protože byly nalezeny u osob se specifickým fenotypovým obrazem a zároveň nebyly zjištěny u žádné ze 100 osob bez hypertrofie levé komory srdeční v kontrolní skupině. U 4 osob bylo zjištěno postižení 2 různými mutacemi (2 x MYBPC3 + MYH7, 1 x MYBPC3 + TNNT2 a 1 x MYH7 + TNNT2). Nejčastějším genem odpovědným za HKMP v české populaci je MYBPC3 s 24% frekvencí výskytu, následovaný MYH7 s výskytem u 14% sledovaných jedinců a dále TNNT2 s 4%, resp. TNNT2 s 2% frekvencí výskytu (Obr. 1).

Obr 1: Zastoupení mutovaných genů



Z 17 mutací nalezených v MYBPC3 bylo 13 mutací měnících smysl kodónu (missense), 3 nesmyslné (nonsense) mutace - E34 Gln1233X, E30 Gln1044X, E26 Lis811X, 1 delece - E3 del2330_2351 a 3 abnormální sestřihy (2x E13 Thr343fs a 1x E7 Ala232fs). V MYH7, TNNT2 a TNNT2 se jednalo vesměs o mutace měnící smysl kodonu (missense). Seznam všech zjištěných mutací přináší tabulka 1.

Tab 1: Mutace v jednotlivých genech dle exonů.

MYBPC3	MYH7	TNNI3	TNNI2
E3 del2330_2351	E5 Arg143Gln	E1 IVS1-39	E5 Ala28Val
E7 Ala232fs	E10 IVS10-17	E7 Arg141Gln celkem 2x	E16 IVS16-2
E7 Ser242Pro	E13 Arg403Gln celkem 2x	E7 Ala157Val	
E7 IVS7+1	E14 Ile467Leu		
E8 IVS8+1 celkem 5x	E15 Ans479Ser		
E13 Arg326Gln celkem 3x	E18 Thr660Asn		
E13 Glu334Lys	E19 IVS19+9		
E13 Thr343fs celkem 2x	E20 Ile736Thr		
E16 IVS16-13	E21 Asp778Val		
E18 Arg495Gln	E23 Glu924Lys		
E19 Arg597Gln	E23 Asp953His		
E25 IVS25-3	E23 Leu961Arg		
E26 Lis811X	E26 Gly1101Ser		
E30 Gln1044X			
E31 IVS31+5			
E32 IVS32+9			
E34 Gln1233X			

Mezi skupinami pacientů rozdělených dle přítomnosti mutace v jednotlivých genech, jsme nenalezli téměř žádný statisticky významný rozdíl v sledovaných klinických či echokardiografických parametrech. Jediné parametry, ve kterých byl mezi skupinami zjištěn významný rozdíl, byl současný věk, věk nástupu onemocnění, ejekční frakce LKS a výskyt nekompletního bloku pravého raménka Tawarova (Tab 2, 3, 4).

Tab 2: Klinické projevy u sledovaných skupin nemocných.

Gen	MYBPC3 (n=21)	MYH7 (n=11)	TNNI3 (n=3)	TNNT2 (n=1)	Dvojitá mutace (n=4)	Bez mutace (n=60)	p skupiny mezi sebou
Věk, roky	45±13	45±16	52±13	50±0	65±13	56±14	0,026
Věk nástupu, roky	34±14	28±18	26±9	28±0	41±24	46±21	0,035
Dušnost dle NYHA	1,6±0,7	1,6±0,7	1,7±0,5	1±0 1	1,75±0,4	1,77±0,8	NS
Angina pectoris dle CCS	0,7±0,8	0,5±0,7	0,1±0,5	0±0	0,5±0,9	0,75±0,8	NS
Palpitace, n	6	4	1	1	1	17	NS
Synkopa, n	5	3	3	0	1	14	NS
ICD, n	3	0	2	0	1	3	NS
PM, n	6	2	0	0	1	6	NS
PTSMA, n	9	3	0	0	0	15	NS

Zkratky: PM - kardiostimulátor, ICD – kardioverter defibrilátor, LVEF – ejekční frakce levé komory srdeční, LVOTO – obstrukce ve výtokovém traktu levé komory srdeční, MLVWT – maximální tloušťka stěny levé komory srdeční, PTSMA – perkutánní transluminální alkoholová septální ablace

Tab 3: Porovnání sledovaných echokardiografických parametrů.

Gen	MYBPC3 (n=21)	MYH7 (n=11)	TNNI3 (n=3)	TNNT2 (n=1)	Dvojitá mutace (n=4)	Bez mutace (n=60)	p skupiny mezi sebou
LVEDD, mm	43±4,4	44±6	50±4	54±0	46±6	45±5,3	NS
LVESD, mm	25±6	25±8	32±4	36±0	28±7	28±6	NS
EF, %	74±7	70±5	63±2	60±0	68±3	71±7	0,019
MiR, stupeň	0,9±0,7	1±0,9	2±0,7	1±0	1±0,4	1±1,0	NS
Obstrukce v LVOT, mmHg	21±24	21±26	5±0,5	2±0	8±4,6	22±31	NS
Max. hypertrofie, mm	20,7±4,1	21±3,6	20±0,8	15±0	16±0,8	21±4	NS
LA, mm	41±7	44±4	44±6	42±0	37±3	42±6	NS
Hmotnost LKS, g	315±120	342 ±132	318±43	271±0	221±65	343±167	NS

Zkratky: LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory srdeční, LVESD – end-systolický rozměr levé komory srdeční, EF – ejekční frakce, MiR – mitrální regurgitace, LVOT – výtokový trakt levé komory srdeční, LA – levá síň

Tab 4: Nálezky na 12-svodovém EKG a při 24-hodinové EKG monitoraci.

Gen	MYBPC3 (n=21)	MYH7 (n=11)	TNNI3 (n=3)	TNNT2 (n=1)	Dvojitá mutace (n=4)	Bez mutace (n=60)	p skup. mezi sebou
Sinus, n	18	9	2	0	3	54	NS
Patol Q kmit, n	5	0	0	0	1	11	NS
Negat. T vlna, n	9	4	2	0	2	28	NS
iRBBB, n	1	2	0	1	1	4	0,018
RBBB, n	2	0	0	0	1	5	NS
LBBB, n	0	1	1	0	0	7	NS
SVT, n	1	2	1	1	1	7	NS
NsVT, n	1	1	0	0	0	2	NS
VT, n	1	0	0	0	0	3	NS
KF, n	0	0	0	0	0	0	NS

Zkratky: iRBBB – inkompletní blok pravého raménka Tawarova, RBBB – kompletní blok pravého raménka Tawarova, LBBB – kompletní blok levého raménka Tawarova, SVT – supraventrikulární tachykardie, NsVT – nesetrválá komorová tachykardie, VT – komorová tachykardie, KF – fibrilace komor.

Při vyhodnocení efektu léčby candesartanem jsme zjistili, že v porovnání s kontrolní skupinou došlo u léčených pacientů k statisticky významné regresi hypertrofie levé komory srdeční a její hmotnosti. Tito pacienti také vykazovali lepší toleranci zátěže při ergometrickém vyšetření v porovnání s kontrolní skupinou, bez změny v hodnotách krevního tlaku (tab. 5).

Tab 5: Symptomy, tolerance zátěže a echokardiografické parametry na začátku a konci 12-měsíčního sledování.

	Candesartanová skupina (n=12)		Placebo skupina (n=11)		p skupiny pacientů mezi sebou
	začátek	12-měsíců	začátek	12-měsíců	
NYHA, n					
I	4	8	4	4	
II	4	4	4	5	0,07
III	4	0	3	2	
Systolický TK, mmHg	113	114	119	119	NS
Čas zátěže při ergometrii, s	574±151	751±161	629±149	603±162	0,049
Průměrná tloušťka myokardu, mm	20,0 ± 3,6	16,2±3,0	20,1±2,5	20,2±2,8	0,006
Ejektční frakce LKS, %	69±5	68±6	70±6	69±4	NS
Hmotnost LKS, g	407±139	344±102	451±228	449±232	0,04

Zkratky: NYHA – New York Heart Association classification, LKS – levá komora srdeční

5. Diskuze

Mutace v genech MYBPC3, MYH7, TNNT2 a TNNT2 jsou odpovědné za 90% případů HKMP se známým genotypem (1). Při genetickém screeningu je užitečné postupovat od genu (popř. exonu) s vyšší frekvencí výskytu mutací s cílem co nejrychlejšího záchytu mutace, a tím i ušetření finančních prostředků. Vzhledem k tomu, že nejčastějšími geny v české populaci jsou MYBPC3 a MYH7, doporučujeme započít s genetickým vyšetřením právě u nich. Dle výsledků naší práce se zdá, že u českých nemocných s HKMP jsme identifikovali exony, ve kterých se vyskytuje mutace častěji (15). Tyto mutační 'hot spoty', lokalizované v exonech 7, 8 a 13 genu MYBPC3 představují přes polovinu (58%) ze všech námi nalezených mutací v MYBPC3. V jiných populacích nejsou mutace v této lokalizaci tak časté. Naopak v exonech 20 - 24 a 27 - 29, kde se u ostatních populací shromažďuje přibližně 30% mutací, jsme v našem souboru žádnou mutaci nezaznamenali (15). Při zkoumání relativního zastoupení mutací v genu MYH7 se u českých pacientů nejčastěji vyskytovaly mutace v exonech 13 a 23, které jsou postiženy třikrát resp. dvakrát častěji než u ostatních populací. Současně nebyla nalezena žádná mutace v exonech 27-40 (14% zastoupení v ostatních populacích), které kódují nožičku bílkoviny myozinu (15). Z těchto výsledků se dá usuzovat, že zastoupení mutací uvnitř nejčastěji postižených genů je v české populaci poněkud odlišné od jiných populací. Proto při genetickém testování u českých nemocných s HKMP nemá význam postupovat od nejvíce postižených exonů dle zahraničních údajů.

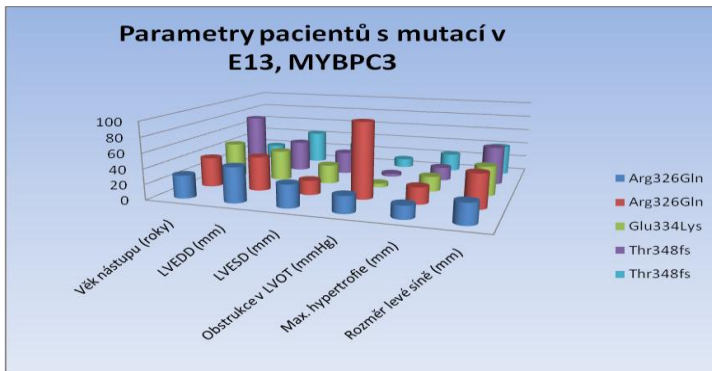
Pacienti s HKMP jsou charakterističtí širokou fenotypovou heterogenitou. To znamená, že část nemocných trpí jenom mírnými symptomy, popřípadě je asymptomatická, ale druhá skupina pacientů může mít symptomatologii vyjádřenou v podobě bolestí na hrudi, dušnosti, synkop, či náhlého úmrtí. V minulosti byla

vyvinuta velká snaha predikovat rozvoj klinických příznaků u jedinců postižených HKMP dle přítomnosti mutace v specifickém genu. Mutace v MYH7 měly být spojeny s výraznější hypertrofií levé komory srdeční, časným nástupem hypertrofie myokardu a vyšším výskytem náhlé smrti (10). Naproti tomu, mutace v MYBPC3 byly spojovány s pouze mírnou hypertrofií myokardu levé komory srdeční objevující se ve vyšším věku a nízkým rizikem náhlé smrti (16). I přes nízkou frekvenci výskytu mutací v TNNT2, byli nositelé tohoto postižení většinou identifikováni jako ti, kteří jsou ohroženi náhlou smrtí i přes minimální hypertrofii levé komory srdeční (17).

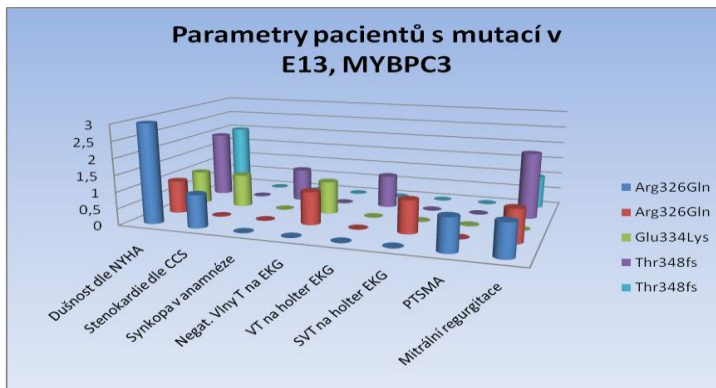
V naší práci jsme zjistili, že jak klinické příznaky, tak i nálezy při echokardiografickém vyšetření či holterovské monitoraci EKG nejsou závislé na mutovaném genu. Zaměřili jsme se proto podrobněji na zjištění vztahu fenotypových projevů na změnách genetického materiálu na úrovni exonů či aminokyselin. Porovnali jsem fenotypové projevy u probandů s mutacemi v nejčastěji postiženém exonu v naší studii; exonu 13 u MYBPC3. Jedná se o 4 jedince, všichni jsou muži věku od 34 do 77 let. I když se při postižení jednoho exonu dá očekávat postižení stejného funkčního místa bílkoviny, a tudíž by se měly projevit podobné fenotypové projevy, opak je pravdou. Jak ukazují grafy 5 a 6, tito naši pacienti se mezi sebou liší ve většině klinických i echokardiografických parametrů.

Navíc fenotypová manifestace není odlišná jenom u probandů s mutací v stejném exonu, je výrazně odlišná i u jedinců, kteří jsou nositeli identické mutace. V naší skupině je nejčastější mutací intronová záměna v blízkosti 8. exonu genu MYBPC3 - tab 1 (pozn: 5. nositel této mutace má ještě druhou záměnu v MYH7). Jejich fenotypové projevy ukazují grafy 7 a 8. Je z nich jasné, že klinické projevy jsou velice odlišné i v této skupině pacientů.

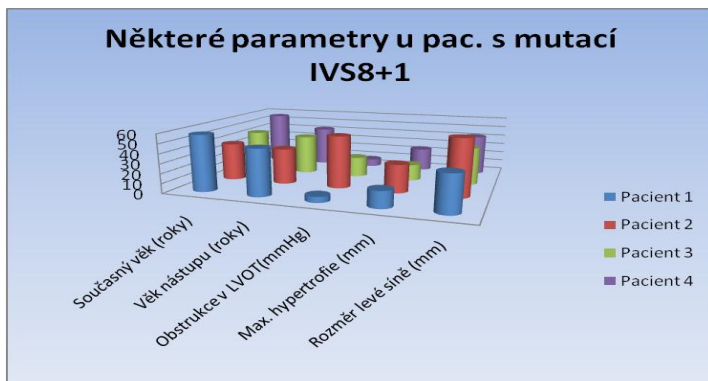
Graf 5. Srovnání věku nástupu a echokardiografických parametrů pacientů s mutací v exonu 13, genu MYBPC3.



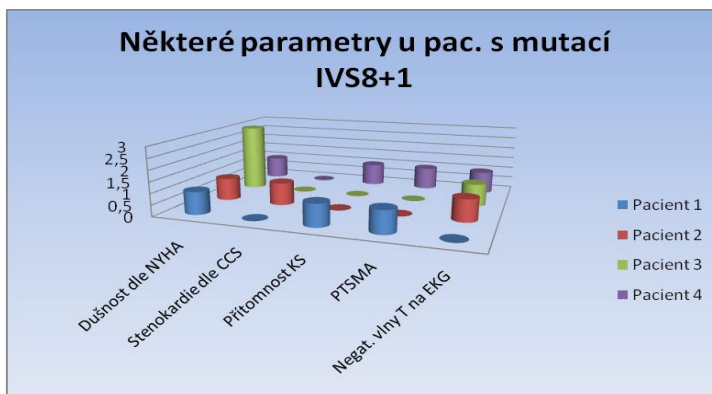
Graf 6. Srovnání klinických příznaků a stupně mitrální insuficience u pacientů s mutací v exonu 13, genu MYBPC3.



Graf 7: Srovnání věku nástupu a echokardiografických parametrů pacientů s mutací IVS8+1 v MYBPC3.



Graf 8: Srovnání klinických příznaků a repolarizačních změn na EKG u pacientů s mutací IVS8+1 v MYBPC3.



Velikost hypertrofie LKS u pacientů s HKMP je považována za jeden z hlavních rizikových faktorů náhlé smrti (12). Jedním z hlavních mediátorů odpovědných za rozvoj hypertrofie myokardu je angiotenzin II (AT II) působením zejména přes svůj receptor

1. typu (14). Prokázali jsme, že blokadou tohoto receptoru candesartanem dochází k regresi hypertrofie myokardu, a to nezávisle na hodnotách krevního tlaku (tab 5). Touto léčbou došlo nejenom k zmenšení hypertrofie LKS, ale i k příznivému ovlivnění symptomatologie a tolerance zátěže u pacientů s HKMP.

6. Závěr

Genetickým vyšetřením 4 nejčastěji mutovaných genů u pacientů s HKMP jsme prokázali, že v české populaci je nejčastějším genem odpovědným za vznik HKMP myozinový vazebný protein C (MYBPC3), nasledovaný genem pro těžký řetězec beta-myosinu (MYH7), troponinem I (TNNI3) a troponinem T (TNNT2), s frekvencí výskytu 24%, resp. 14%, 4% a 1%.

Relativní frekvence mutací ve dvou dominantních genech jsou v našem souboru poněkud odlišné oproti ostatním populacím. Hlavní mutační hotspoty, které by mohly být potenciálně vyjimečné pro naši populaci, se nacházejí v exonu 7,8 a 13 u MYBPC3 a v exonech 13 a 23 u MYH7.

Mezi jednotlivými skupinami pacientů s prokázanou mutací nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v klinických nálezech, většině echokardiografických parametrů či v EKG nálezu při 12-ti svodovém záznamu či holterovské monitoraci EKG. Nejistili jsme tedy korelaci mezi výskytem genově specifické mutace odpovědné za HKMP a specifickým klinickým obrazem charakteristickým pro mutaci daného genu či exonu.

V naší substudii vedlo podávání candesartanu k regresi hypertrofie LKS, zlepšení její funkce a zvýšení zátěžové tolerance u pacientů s neobstruktivní HKMP. Naše výsledky tedy naznačují, že fenotypovou expresi a symptomy u nemocných s HKMP lze do určité míry pravděpodobně ovlivnit pomocí dostupné léčby.

7. Seznam použité literatury:

1. Čurila K, Pěnička M, Linková H, Knot J, Gregor G. Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie. *Cor Vasa* 2007;49:138-142.
2. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90:570-575.
3. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantible cardioverter-defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365-73.
4. Garcia-Castro M, Coto E, Reguero JR, et al. Mutation in sarcomeric genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT3 and TPM1 in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:48-56.
5. Erdmann J, Daehmlow S, Regitz-Zagrosek V, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2003;64:339-49.
6. Maeda K, Nakamura S, Murakami CH, et al. An analysis of three major sarcomeric genes (MYH7, TNNT2, MYBPC3) in cardiomyopathy. *Forensis Sci Gene Suppl* 2009.
7. Jääskeläinen P, Kuusisto J, Miettinen R, et al. Mutations in the cardiac myosin-binding protein C gene are the predominant cause of familial hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland. *J Mol Med* 2002;80:412-22.
8. Ackerman M, VanDriest S, Gersch J. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2042-2048.
9. Song L, Zou Y, Wang J, et al. Mutation profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinica Chimica Acta* 2005;351:209-16.

10. Ackerman M, VanDriest S, Gersch J. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2042-2048.
11. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2315-2325.
12. Marian AJ. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2009;36:194-204.
13. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy. *Circulation* 2001;103:1492-1496.
14. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-423.
15. Curila K, Benesova L, Penicka M, et al. Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. In Press.
16. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;338:1248-1257.
17. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-1064.

8. Seznam publikací doktoranda:

I. Ve vztahu k PGS studiu

A) s impact faktorem

1. Curila K, Benesova L, Penicka M, Minarik M, Zemanek D, Veselka J, Widimsky P, Gregor P. Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy. Acta Cardiol. In Press. **IF 0,6**

2. Curila K, Benesova L, Penicka M, Minarik M, Zemanek D, Veselka J, Widimsky P and Gregor P. Low prevalence and variable clinical presentation of Troponin I and Troponin T genes mutations in hypertrophic cardiomyopathy. Genet test mol bioma. 2009;13:647-650. **IF 0,9**

3. Penicka M, Gregor P, Kerekes R, Marek D, Curila K, Krupicka J. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Diagn. 2009;11:35-41. **IF 4,2**

B) bez impact faktoru

4. Čurila K, Pěnička M, Línková H, Knot J, Gregor G. Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie. Cor Vasa 2007;49:138-142.

5. Čurila K, Pěnička M, Minárik M, Línková H, Benešová L, Gregor P. Naše první zkušenosti s genetickým vyšetřením pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií: mutace genů pro troponin T a troponin I. Cor Vasa 2008;50:242-245.

6. Čurila K, Gregor P. Latentní obstrukce ve výtokovém traktu levé komory srdeční u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií. Kardiolog rev 2011;13:63-64.

II. Bez vztahu k PGS studiu:

A) s impact faktorem

Čurila K, Tintera J, Penicka M. Endocarditis of left ventricular apical patch with cavity formation. Heart 2007;93:855. **IF 4,7**

B) bez impact faktoru

Pěnička M, Widimský P, Siminiak T, Lang O, Čurila K, Hesová K. Buněčná léčba ischemické choroby srdeční: přehled poznatků, limitace, perspektivy. Cor Vasa 2006;46:186-190.

Knot J, Pěnička M, Čurila K, Widimský P. Akutní koronární syndrom. Med pro praxi 2007;4:153-155.