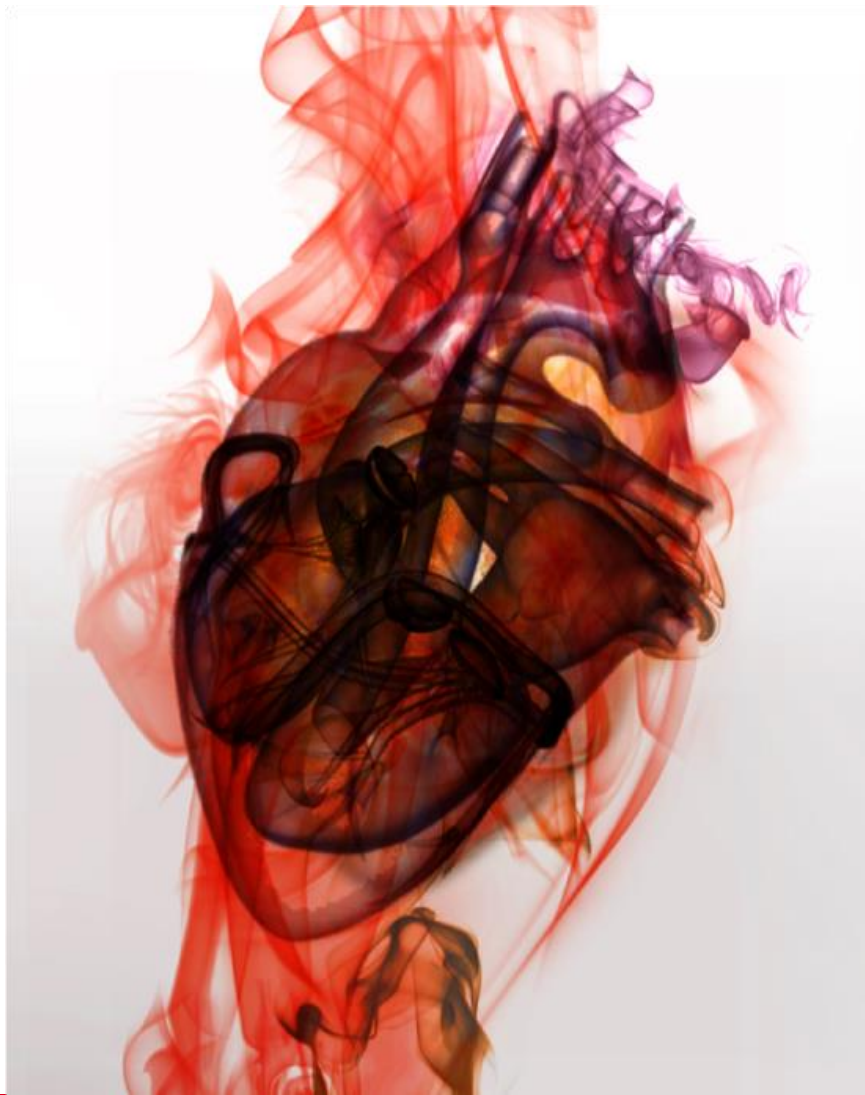


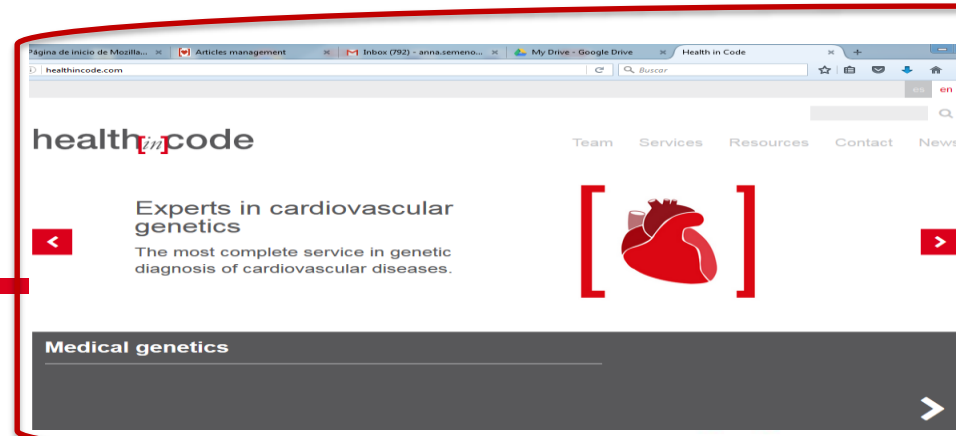


Генетическая лаборатория Health in Code

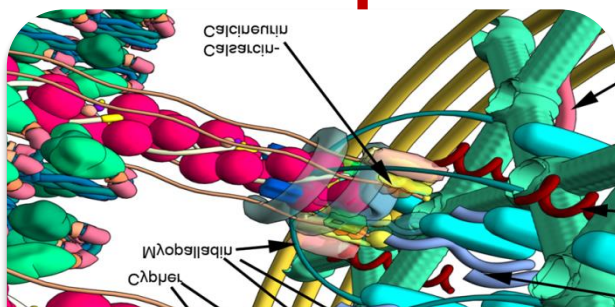


Health in Code: мировой лидер в исследовании генетики в кардиологии

- Более 10 лет работы с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Инновационные технологии: пионеры в исследовании NGS, таргетные панели
- Общая сердечно-сосудистая панель **380 генов**, общая панель дислипидемии и раннего атеросклероза **84 гена**
- Уникальная база данных, составляющая **120 000 индивидуумов и 48 000 семей**
- Интерпретация данных осуществляется биоинформатиками и кардиологами, дающими практические рекомендации по ведению больного и прогнозу
- <http://www.healthincode.com>



Генетическая диагностика: актуальные проблемы и пути их решения:



Проблемы:

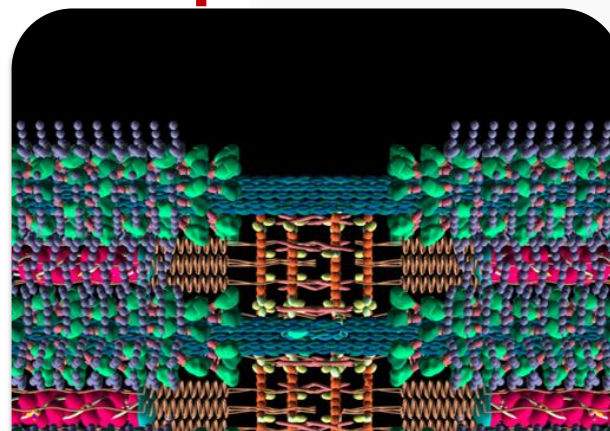
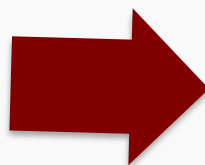
Сложность в диагностике и количестве полученной информации;

Отсутствие возможности постоянного обновления информации;

Постоянная технологическая эволюция

Отсутствие биоинформатики

Отсутствие гос.поддержки



Решения:

- Многопрофильная команда
- Информационный менеджмент
- Сотрудничество, глобальный подход

Наша цель

- ♥ Выявить заболевания, риск которых может быть значительно уменьшен благодаря ранней генетической диагностике, особенно семейной диагностике на раннем этапе
- ♥ Развивать и обеспечивать сервис, облегчающий применение генетической диагностики в клинической практике
- ♥ Сформировать понятный и применяемый в клинической практике отчет





ПРАВИЛЬНАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

> 3000 МУТАЦИЙ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИИ NGS



[♥] Основная ценность: клиническое заключение

Клиническая интерпретация

Выявленная мутация Trp577Arg в гене LDLR ассоциирована с развитием семейной гиперхолестеринемии, что подтверждено клиническими данными и результатами функциональных исследований. Гетерозиготные носители данной мутации могут иметь значительное повышение уровня ХС ЛНП (до 9 ммоль/л), в то время как гомозиготные носители (достаточно часто встречаются среди турков) имеют плохой прогноз с развитием ишемической болезни сердца, не смотря на проведение интенсивной гиполипидемической терапии и плазмафереза, и иногда требуют трансплантации печени. Проведение семейного скрининга с определением данного генетического варианта рекомендовано для выявления лиц, находящихся в группе риска.

Фенотипы	Носители (семьи)	Неносители	Без генетического исследования	Всего
Семейная гиперхолестеринемия	13 (10)	0	0	13

- Очень детальное клиническое заключение
- Специфические генетические и кардиологические термины
- Расширенная информация о найденных вариантах из баз данных, литературы с точки зрения кардиолога.
- Клинические возможные сценарии и осложнения для пациента и членов его семьи
- Полноценное биоинформационное исследование
- Рекомендации по ведению больного и его семьи

выявлена в этом немецком городе. Gutiérrez et al. (2000) описали пациентку из турецкой семьи, связанной близкородственным браком, которой в возрасте пяти лет был поставлен диагноз гомозиготной СГХС. Ее общий холестерин (ОХС) составлял 20.2 ммоль/л и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 19 ммоль/л. При клиническом обследовании были выявлены липоидные дуги роговицы. Не смотря на начало процедуры плазмафереза в возрасте шести лет, имело место раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС). Ухудшение печеночной функции потребовало трансплантации печени в возрасте 16 лет. Обоим родителям (гетерозиготные носители мутации Trp577Arg) был выставлен диагноз СГХС. Отец имел ОХС 10.2 ммоль/л и ХС ЛНП 9 ммоль/л, а мать – ОХС 8.5 ммоль/л и ХС ЛНП 7.2 ммоль/л. У одной из сестер пробаанда также была диагностирована гомозиготная форма СГХС и она умерла в возрасте четырех лет из-за развития инфаркта миокарда. Активность рецептора ЛНП была менее 5%.

2. Вероятно патогенные мутации, являющиеся возможной причиной заболевания

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение в гДНК	Замена АК	Экзон	Транскрипт	Частота аллеля*	Глубина прочтения
chr19:11227558T>C	C/C	LDLR	c.1729T>C	p.Trp577Arg	12	NM_000527.4	н/д	62x

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Скринингов был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями.

Выявлена ранее описанная гомозиготная мутация в 12 экзоне гена *LDLR* (chr19:11227558T>C), приводящая к замене аминокислоты в 577 позиции белка (p.Trp577Arg, NM_000527.4). Мутация в гомозиготной форме описана у пациента с семейной гиперхолестеринемией (OMIM: 143890) [1]. Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках "1000 геномов", ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную мутацию как вероятно патогенную (SIFT: 0.000, Polyphen2_HDIV: 1.000, Polyphen2_HVAR: 1.000, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -13.760) либо как полиморфизм (LRT: N). Другая мутация, приводящая к замене аминокислоты в

- Неподробное описание клинического значения выявленной мутации
- Использование специфических терминов, не всегда понятных кардиологу
- Детальное описание генетических аспектов
- Отсутствие описания клиники, важной для кардиолога
- Нет дальнейших практических рекомендаций



Доступные панели

- I.** Общая кардиоваскулярная панель 380 генов
- II.** Панель желудочковые аритмии со структурными заболеваниями сердца 218 генов
- III.** Без структурных заболеваний сердца 77 генов

II. КАРДИОМИОПАТИИ ОБЩАЯ 173 ГЕНА

- Гипертрофическая 17 генов базовая панель и 104 гена расширенная (при подозрении на синдромные ГКМП)
- Дилатационная 96 генов
- Рестриктивная 20 генов
- Аритмогенная 21 ген
- Некомпактная 37 генов

III. КАНАЛОПАТИИ

- Синдром удлиненного интервала QT 8 генов базовая панель, 28 гена расширенная
- Синдром Бругады 25 генов
- Катехоламинергическая полиморфная ЖТ 9 генов

IV. ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Аортально-васкулярные болезни
- Дислипидемии&ранний атеросклероз

Разнообразие панелей по раннему атеросклерозу

- Общая панель генов раннего атеросклероза 84 гена
- Базовая панель СГХС 6 генов
- Развернутая панель СГХС 23 гена
- Первичная семейная гипертриглицеридемия 12 генов
- Смешанные гиперлипидемии 13 генов
- Гиполипидемии 11 генов
- Диабет MODY 23 гена

ABCA1, ABCB1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, AKT2, AMPD1, ANGPTL3, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, BLK, BSCL2, CAV1, CEL, CETP, CH25H, CIDEA, COQ2, CPT2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, EIF2AK3, FOXP3, GATA6, GCK, GLIS3, GPD1, GPIHBP1, HNF1A, HNF1B, HNF4A, IER3IP1, INS, INSIG2, INSR, KCNJ11, KLF11, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LEP, LIPA, LIPC, LMF1, LMNA, LPA, LPL, LRP6, MEF2A, MTTP, MYLIP, NEUROD1, NEUROG3, NPC1L1, PAX4, PCDH15, PCSK9, PDX1, PLIN1, PLTP, PNPLA2, PPARA, PPARG, PTF1A, PTRF, PYGM, RFX6, RYR1, SAR1B, SCARB1, SLC22A8, SLC25A40, SLC2A2, SLCO1B1, TBC1D4, TRIB1, WFS1, ZMPSTE24



Общие свойства

Гетерогенность клиники

Очень сложно рано диагностировать

Ассоциированы с внезапной смертью

Семейные заболевания

Аутосомно-доминантный тип наследования

Генетическая диагностика очень важна

Заболевание	Частота встречаемости	Количество случаев в России
ГКМП	1 / 500	287,000
ДКМП	1 / 2.000 – 1 / 3.000	50.000 – 71,750
РКМП	1 / 5.000 – 1 / 7.000	30,000 – 40,000
АКМП	1 / 10.000 – 1 / 5.000	28,700
Некомпактный миокард	1 / 10.000 – 1 / 5.000	28,700

Всего 850 000 больных!



Гипертрофическая кардиомиопатия

Cardiomyopathy

ORIGINAL ARTICLE

A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy

Jodie Ingles,^{1,2} Julie McGaughran,^{3,4} Paul A Scuffham,⁵ John Atherton,^{4,6} Christopher Semsarian^{1,2,7}



European Heart Journal (2010) 31, 926–935
doi:10.1093/eurheartj/ehq067

SPECIAL ARTICLE

DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model

Sarah Wordworth^{1*}, José Leal¹, Edward Blair^{2,3}, Rosa Legood⁴, Kate Thomson⁵, Anneke Seller⁵, Jenny Taylor⁶, and Hugh Watkins³

*Базовая панель ГКМП:
17 генов: MYH7,
MYBPC3, TNNT2, TNNI3,
TPM1, TNNC1, MYL2,
MYL3, ACTC1, PRKAG2,
LAMP2, PTPN11, GLA,
DES,
TTR, FLNC и тд*

*Разширенная панель:
104 гена: амилоидоз,
Болезни накопления
(Фабри, Помпе, Данон
и тд), РАСопатии,
митохондриальные*

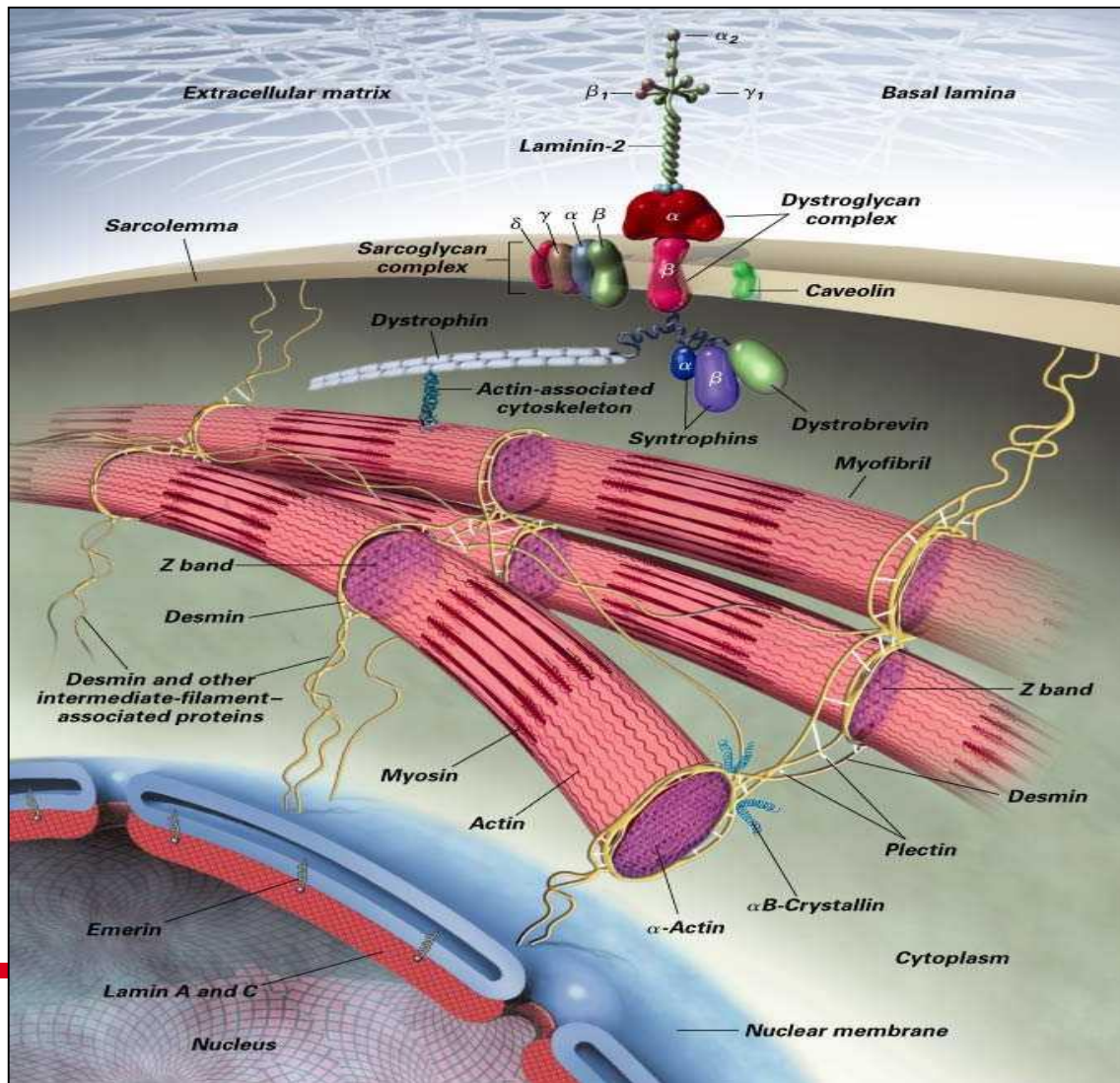
healthⁱⁿcode

Ingles et al. Heart 98, 625–30 (2012)

Wordworth et al. Eur. Heart J. 31, 926–935 (2010)



Дилатационная кардиомиопатия

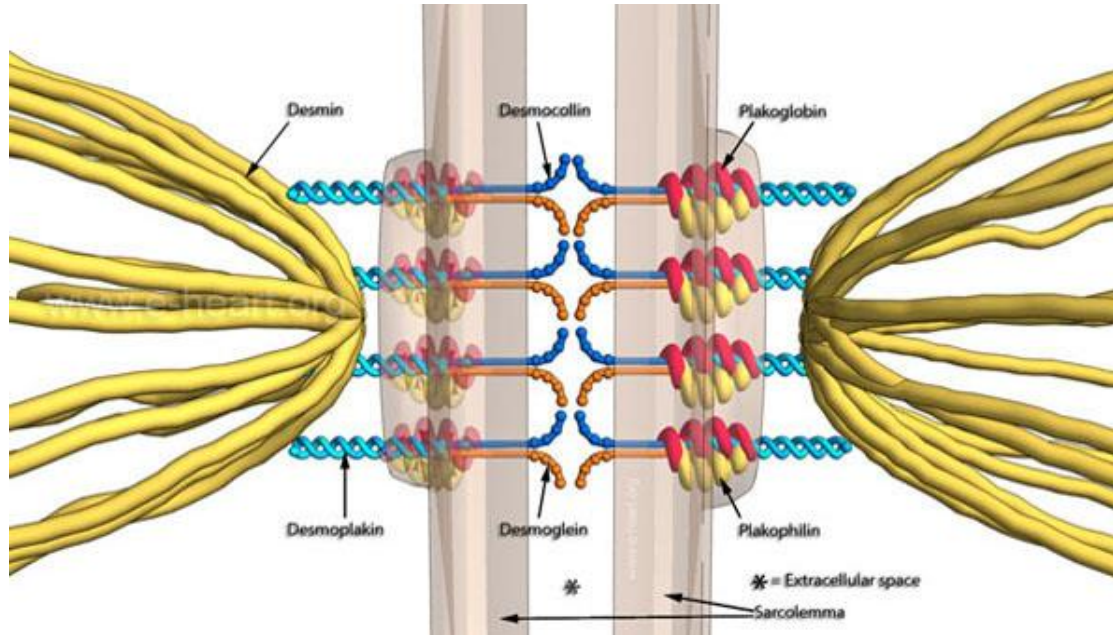


96 ГЕНОВ

Саркомерные
Гены цитоскелета
Каналопатии
Десмосомальные
Митохондриальные
другие



Аритмогенная кардиомиопатия 21 ген



- Десмосомальные белки (якорные соединения между кардиомиоцитами)
- Сложная структура
- Основные белки: plakophilin2 (PKP2), desmoplakin (DSP), desmoglein2 (DSG2), desmocollin2 (DSC2), plakoglobin (JUP)

DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, PKP2, PLN, TMEM43, CTNNA3, DES, LMNA, RYR2, TGFB3, TTN, CASQ2*, LDB3*, SCN5A*



Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia

Proposed Modification of the Task Force Criteria

Frank I. Marcus^{1*} Chair, William J. McKenna² Co-Chair, Duane Sherrill¹, Cristina Basso³, Barbara Bauce³, David A. Bluemke⁴, Hugh Calkins⁵, Domenico Corrado³, Moniek G.P.J. Cox⁶, James P. Daubert⁷, Guy Fontaine¹⁰, Kathleen Gear¹, Richard Hauer⁶, Andrea Nava³, Michael H. Picard¹¹, Nikos Protonotarios¹³, Jeffrey E. Saffitz¹², Danita M. Yoerger Sanborn¹¹, Jonathan S. Steinberg⁹, Harikrishna Tandri⁵, Gaetano Thiene³, Jeffrey A. Towbin¹⁴, Adalena Tsatsopoulou¹³, Thomas Wichter¹⁵, and Wojciech Zareba⁸

- ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria
- ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree
- Identification of a pathogenic mutation[†] categorized as associated or prototypic associated with ARVC/D in the patient under evaluation



III. КАНАЛОПАТИИ

Синдром удлинённого QT



Синдром удлиненного QT

Основные гены:

KCNQ1: LQTS тип 1

- KCNQ2: LQTS тип 2
- SCN5A: LQTS тип 3



Эффективнос
ть
диагностическ
ого
исследования
более 75%



Очень важно выяснить анамнез:

- Лекарственные препараты(амиодарон, бета-блокаторы, рантидин и др, которые могут удлинять интервал QT)
- Семейная история ВСС
- Синкопе в анамнезе

С
определенны
м
клиническим
диагнозом



Показания для генетического исследования

- Пациенты с диагностированным синдромом удлиненного QT (Schwartz score >3 или QTc >500 ms).
- Пациенты под подозрением на наличие удлиненного синдрома QT:
 - Асимптоматические пациенты с серией ЭКГ с QTc >460 мс (подростки) или >480 мс (взрослые).
 - Пациенты с наличием в родословной ВСС.
 - Пациенты с синкопе или фибрилляцией желудочков неясной этиологии в анамнезе
- Родственники пациентов с наличием синдрома QT



ИДЕНТИФИКАЦИЯ МУТАЦИИ У ПРОБАНДА ПОЗВОЛЯЕТ
ПРОВЕСТИ КАСКАДНЫЙ СКРИНИНГ РОДСТВЕННИКОВ



СИНДРОМ БРУГАДА

Показания для генетического исследования

- Пациенты с ЭКГ признаками 1 типа синдрома Бругана, выявленные спонтанно или стресс тестом.
- Пациенты с подозрением на синдром Бругада:
 - Пациенты с ВСС у родственников
 - Пациенты с синкопе или фибрилляцией желудочков неясной этиологии в анамнезе
- Родственники с генетически подтвержденным синдромом Бругада

➤ ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ:

1:2000 в общей популяции

➤ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: 30%

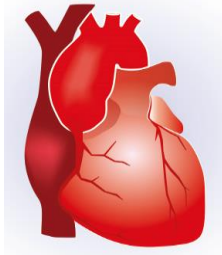
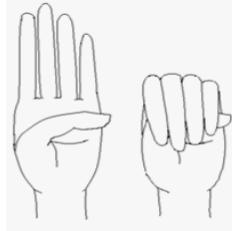
ПАНЕЛЬ (23 ГЕНА)

SCN5A, SCN10A, ABCC9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, GPD1L, HCN4, KCND3, KCNE1L, KCNE3, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SLMAP, TRPM4, ANK3, CACNA1D*, KCNH2**

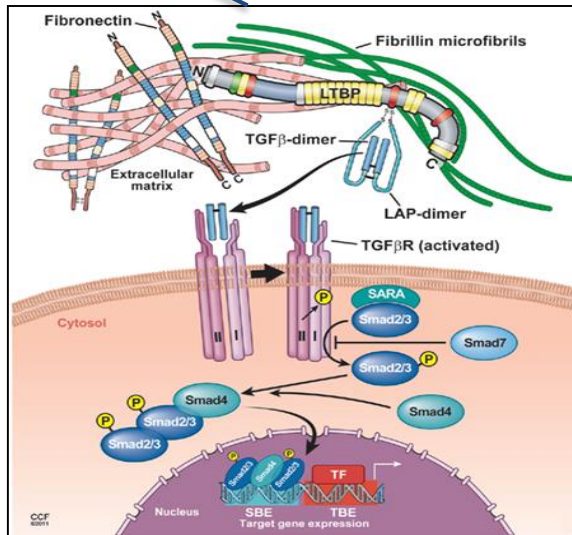
[♥] Аортально-васкулярные синдромы

Соединительно-
тканные
расстройства

Аортальные аневризмы



Мутации



Аневризмы грудного отдела аорты могут быть частью генетических синдромов, таких как синдром Марфана, Лойса-Дитца, Эйлерса-Данло, торакальные аневризмы восходящего отдела грудной аорты и другие синдромы.

Клинические симптомы этих синдромов могут перекрывать друг друга и сложно диагностироваться

Общая частота встречаемости этих синдромов неизвестна

Предполагаемая частота встречаемости синдрома Марфана составляет: **1:5,000 - 1:10,000**

Аортальные аневризмы и расслоения являются факторами риска ВСС.

Показания к проведению генетического исследования:

- Пациенты с подозрением на семейные торакальные аневризмы и расслоения.

- Поиск мутаций, идентифицированных ранее у пробанда

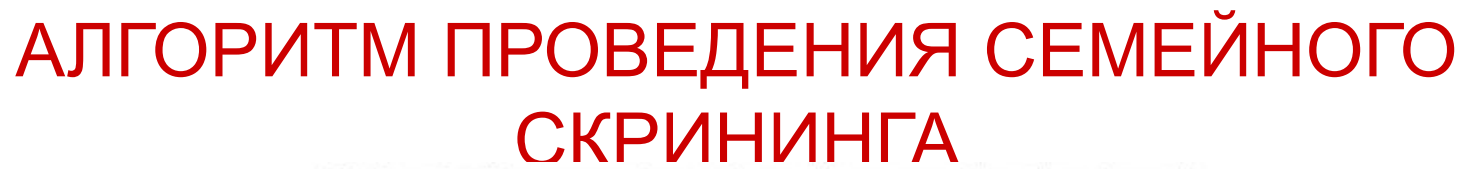
Панель аортально-васкулярных заболеваний (30 генов):

FBN1, TGFB1, TGFB2, ACTA2, COL3A1, ADAMTSL4, CBS, COL1A1, COL1A2, COL5A1, COL5A2, ELN, FBN2, FLNA, GAA, HRAS, MYH11, MYLK, NOTCH1, PLOD1, PRKG1, SKI, SLC2A10, SMAD3, SMAD4, TGFB2, TGFB3, KCNJ8, NKX2-5, PTPN11.

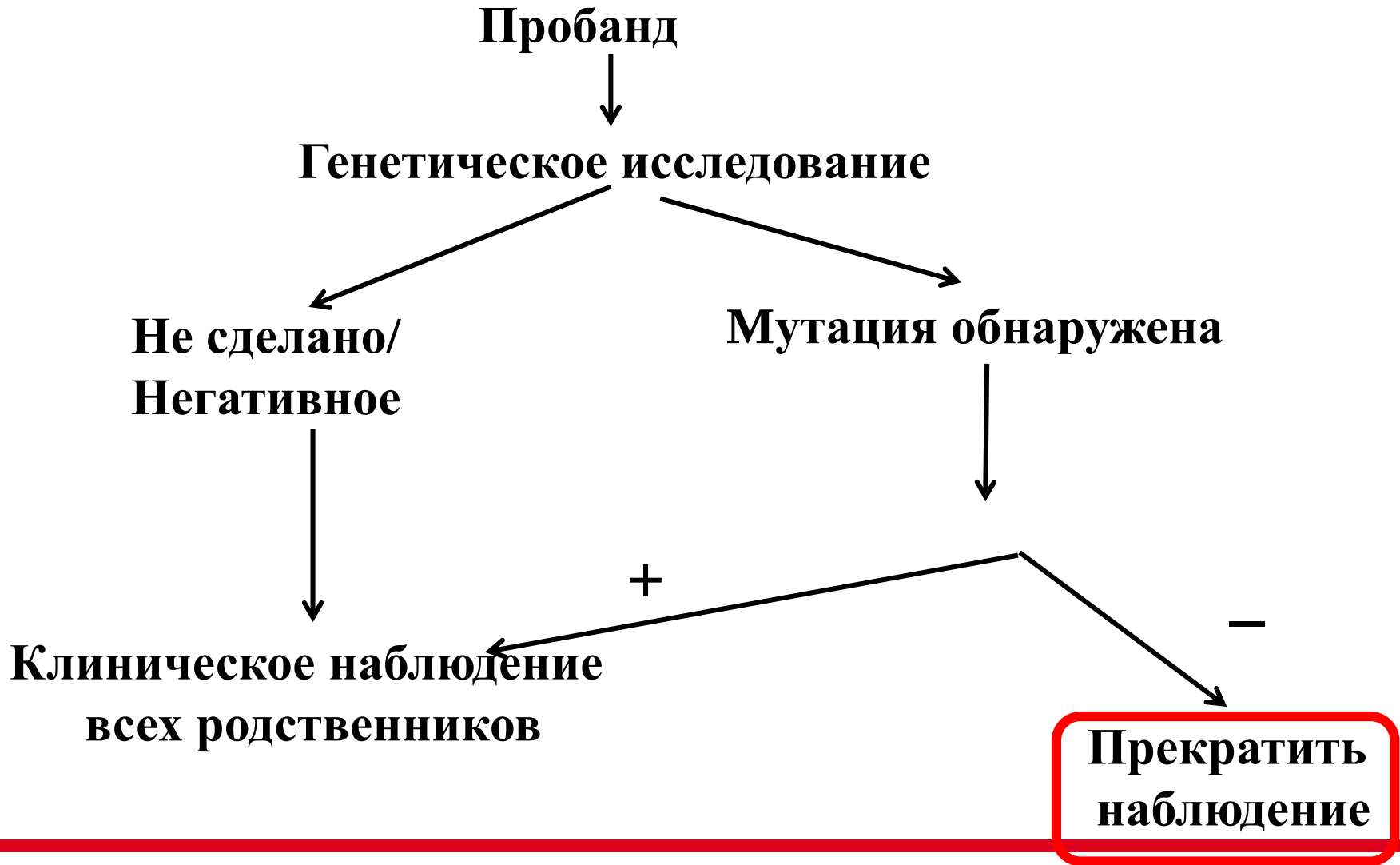


Показания к проведению генетической диагностики при наследственных кардиоваскулярных заболеваниях

- 1. В случаях дифференциальной диагностики и для подтверждения диагноза**
- 2. Раннее выявление заболевания у родственников пробанда для раннего начала лечения**
- 3. Стратификация риска и определение прогноза заболевания**
- 4. Установление бессимптомных носителей и здоровых лиц**



[♥] Главная ценность генетического тестирования для семьи





Сотрудничество с мировыми медицинскими центрами

The Heart Hospital, UK

European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Heartgenetic (www.heartgenetic.co.il/eng/) Cardiac Code Unit (Athens)

RECAVA (Thematic Network of Research in Cardiovascular Diseases)

VII European Framework: INHERITANCE

Working Group on Inherited cardiovascular diseases of the Spanish Society of Cardiology

Hospital Haima Shiba Israel and over 60 hospitals in Spain, Italy, the UK, Finland, Greece, Israel, Argentina, Denmark and other countries

Россия: РКНПК, Центр ССХ им. Бакулева, НЦЗД, ГНИЦ ПМ, ГазПром, клиники СоГаз, МедСи, Скандинавия (Санкт-Петербург),

Кардиологические центры г. Москва, Казань, Самара, Томск,, Уфа, Сургут, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Красноярск, Ростов-звосибирск



сайт: <http://www.lifemedical.ru>

health_{in}code

HIC TEAM



Наталья Соничева, MD

Natalia.Sonicheva@healthincode.com

+34 683183411

www.healthincode.com