



Genetik, Molekulare Autopsie und Register

Prof. Dr. rer. nat. Hendrik Milting
(Herz- & Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Univ. Bochum)

Dr. Peter van Tintelen
(Utrecht Medical Center)



European Reference Network
DGK. BR

Der ARVC-Selbsthilfe e.V. lädt ein zum
Symposium im Rahmen des Tages der Seltenern Erkrankungen 2019
mit Unterstützung
des European Reference Network (ERN) Guard-Heart, der AG 12 Kardiomyopathien
der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
und des Bayerischen Rundfunks (BR)

**ARVC-SELBSTHILFE
TRIFFT FACHWISSEN**

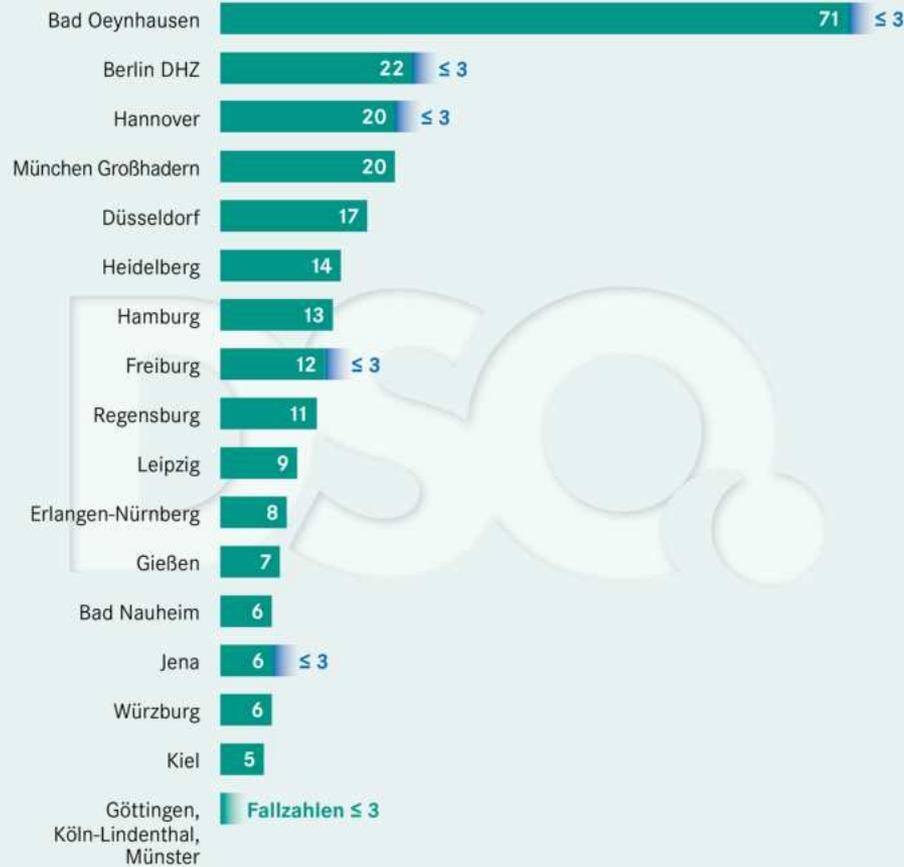
Ärzte, Patienten und Wissenschaftler im Dialog

Samstag, 23. Februar 2019
10.30 bis 16.30 Uhr

2017 DEUTSCHLAND

Herz- und Herz-Lungen-Transplantationen

ANZAHL NACH TRANSPLANTATIONSZENTREN n=257

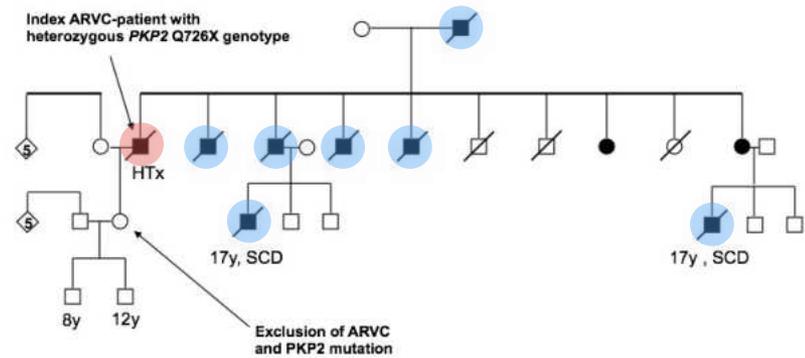


Herz
Herz/Lunge

Quelle: Eurotransplant

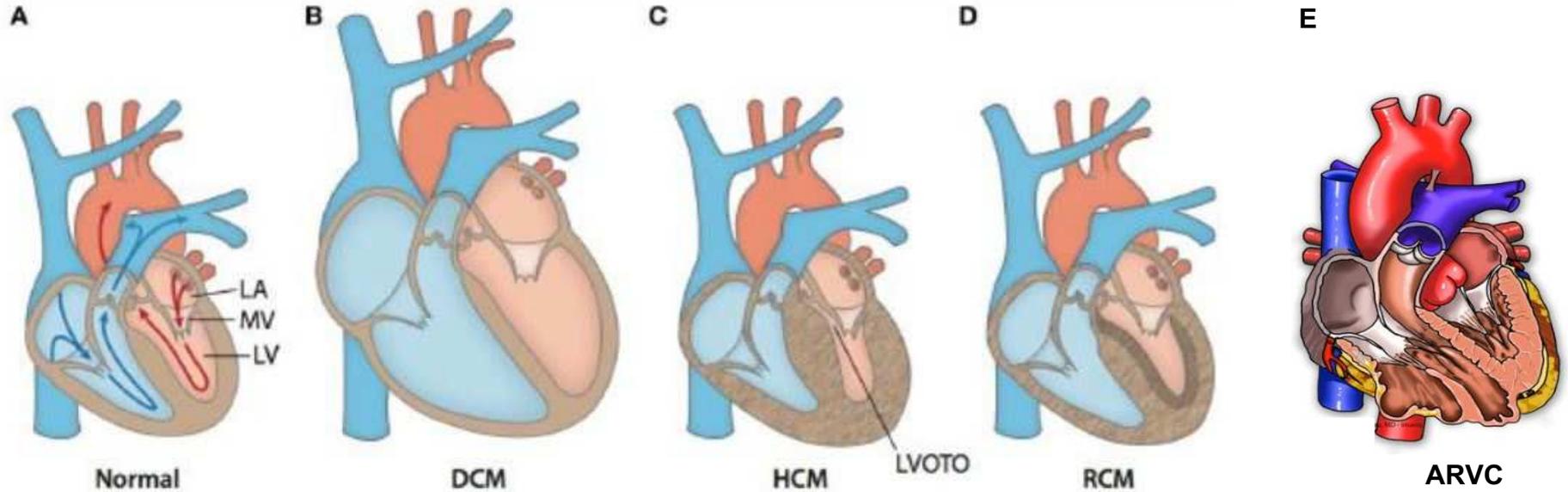
DSO 43

Data of the German registry for organ sharing (DSO)



Herzerkrankungen und der vermutete Anteil genetischer Dispositionen

Einteilung von Kardiomyopathien nach pathomorphologischen Kriterien



30-50%

>90%

>90%

Arrhythmogene Erkrankungen

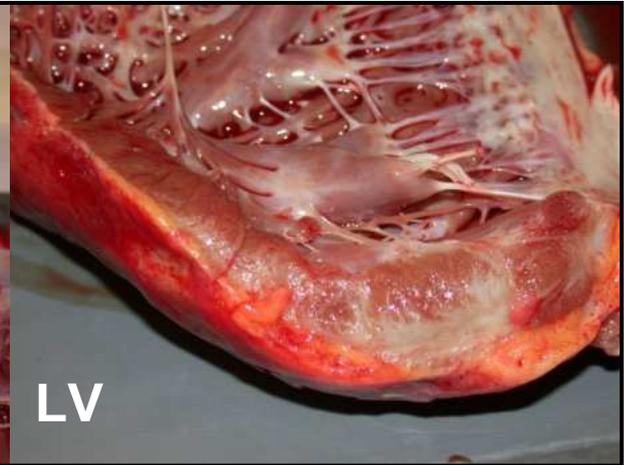
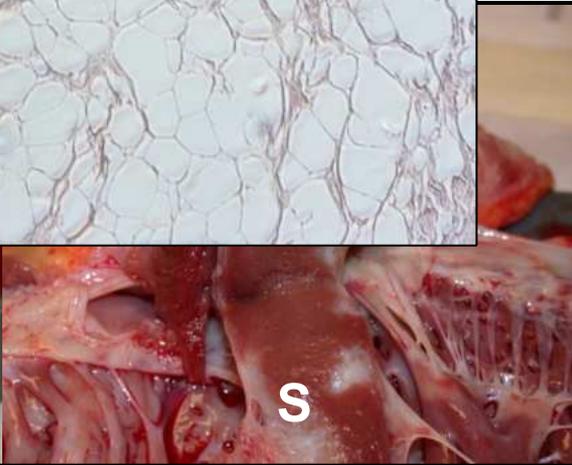
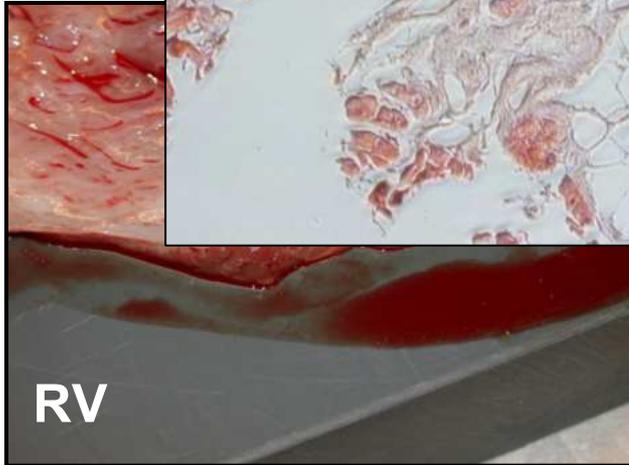
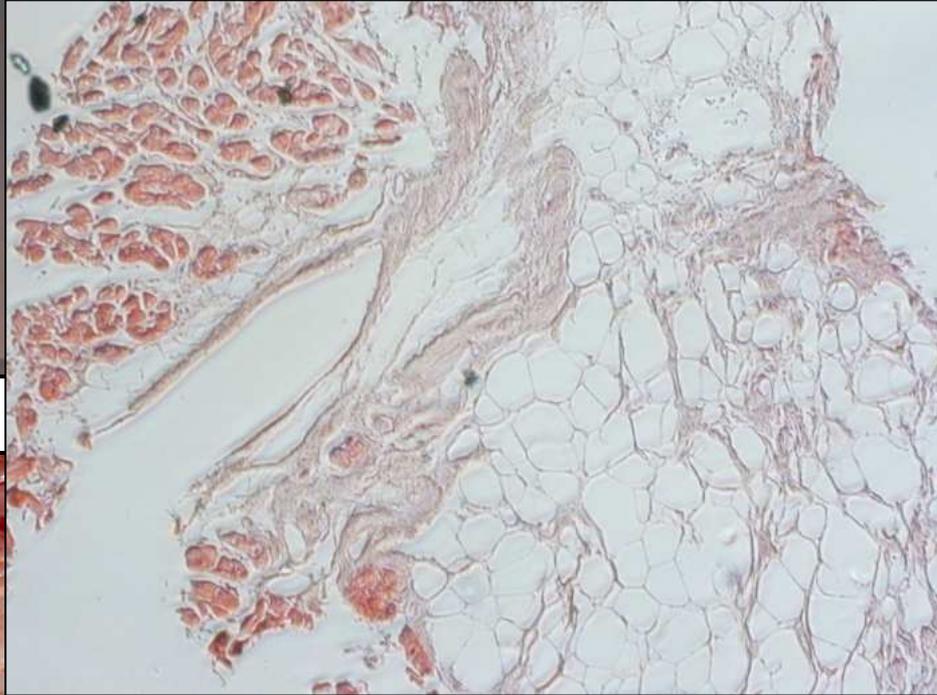
LQTS
BS
CPVT

Plötzlicher Herztod, ICD Implantation

ABCC9	ACTC1	ACTN2	AGL1	ALMS1	ALPK3	ANKRD1	BAG3	BRAF
CACNA1C	CALR3	CASQ2	CAV3	CHRM2	CRYAB	CSRP3	CTF1	CTNNA3
DES	DMD	DOLK	DSC2	DSCG2	DSP	DTNA	EMD	EYA4
FHL1	FHL2	FKRP	FKTN	FLNC	FXN	GATAD1	GATA4	GATA6
GAA	GLA	HCN4	HRAS	ILK	JPH2	JUP	KRAS	LAMA4
LAMP2	LDB3	LMNA	LRRC10	MAP2K1	MAP2K2	MIB1	MTND1	MTNDS
MTND6	MTTD	MTTG	MTTH	MTT1	MTTK	MTTL1	MTTL2	MTTM
MTTQ	MTTS1	MTTS2	MURC	MYBPC3	MYH6	MYH7	MYL2	MYL3
MYLK2	MYOM1	MYOZ2	MYPN	NEBL	NEXN	NIOX2-5	NPPA	NRAS
PDLIM3	PKP2	PLKHM2	PLN	PRDM16	PRKAG2	PTPN11	RAF1	RBM2
RIT1	RYR2	SCN5A	SGCD	SLC22A5	SOS1	TAZ	TBK20	TCAP
TGFB3	TMEM43	TMPO	TNNC1	TNNI3	TNNT2	TPM1	TRDN	TTN
TTR	TXNRD2	VCL						

Found only on one panel and reflect genes implicated in Noonan, mitochondrial, neuromuscular

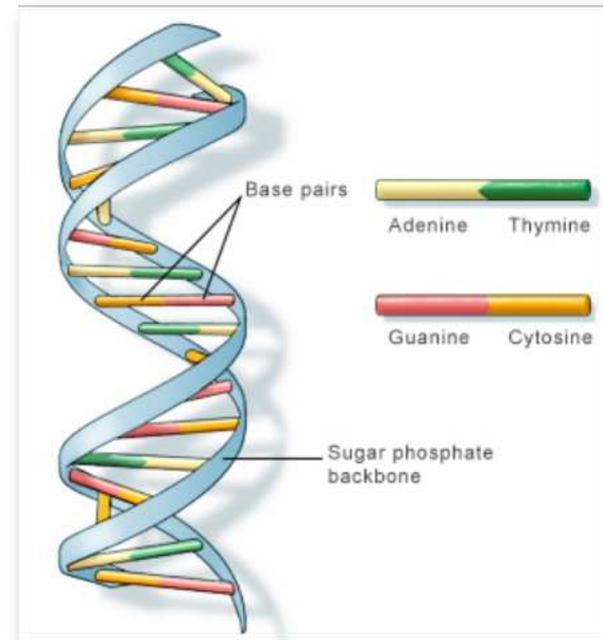
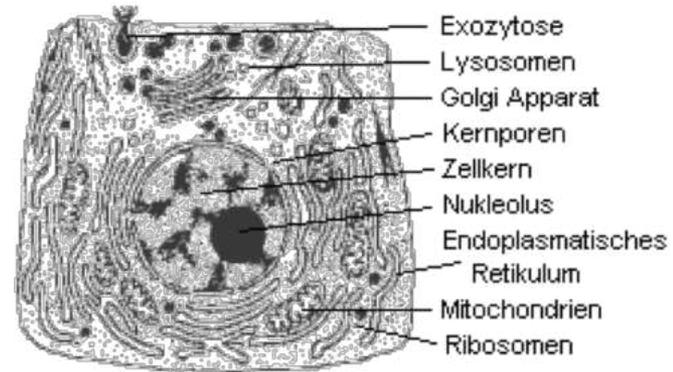
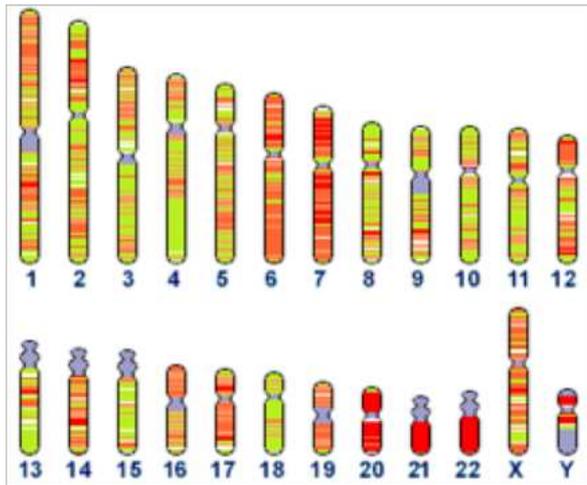
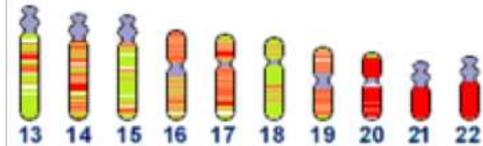
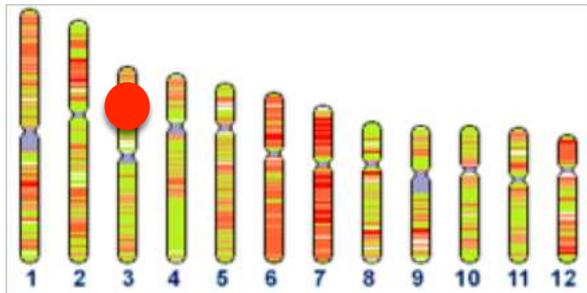
Arrhythmogene rechts ventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)



Plakophilin 2 mutation: *PKP2* p.Q726X

Die Chromosomen tragen die Erbinformation in Form von DNA

Monogene Erkrankungen folgen einer mendelschen Genetik



Die Molekulargenetik liefert Daten für eine pathogene Evidenz von Mutationen

DNA-Sequenz
Daten



Kontrol Genome
prevalence vs.
allele frequency



database(s)

Medline

in vitro Evidenz
functional data?

in silico Evidenz
computer algorithms

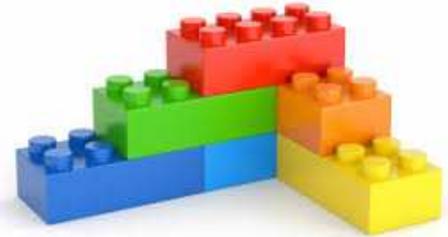


Cosegregation

Pathologische
Evidenz
(Biopsie?)

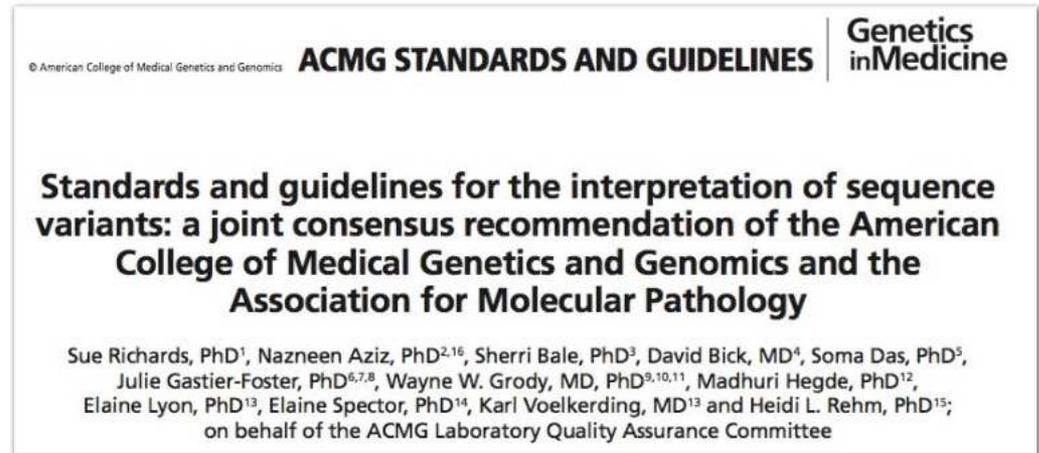


Klassifikation



Bitte beachten!

- Ein Mutationsnachweis ist **kein** Erkrankungsnachweis!
- Pathogene Mutationen müssen **nicht in jedem Fall** zu einer Erkrankung führen (*„unvollständige Penetranz“*).
- Dieselbe Mutation kann **verschiedene Formen** von Kardiomyopathien hervorrufen (*„heterogene Expressivität“*).

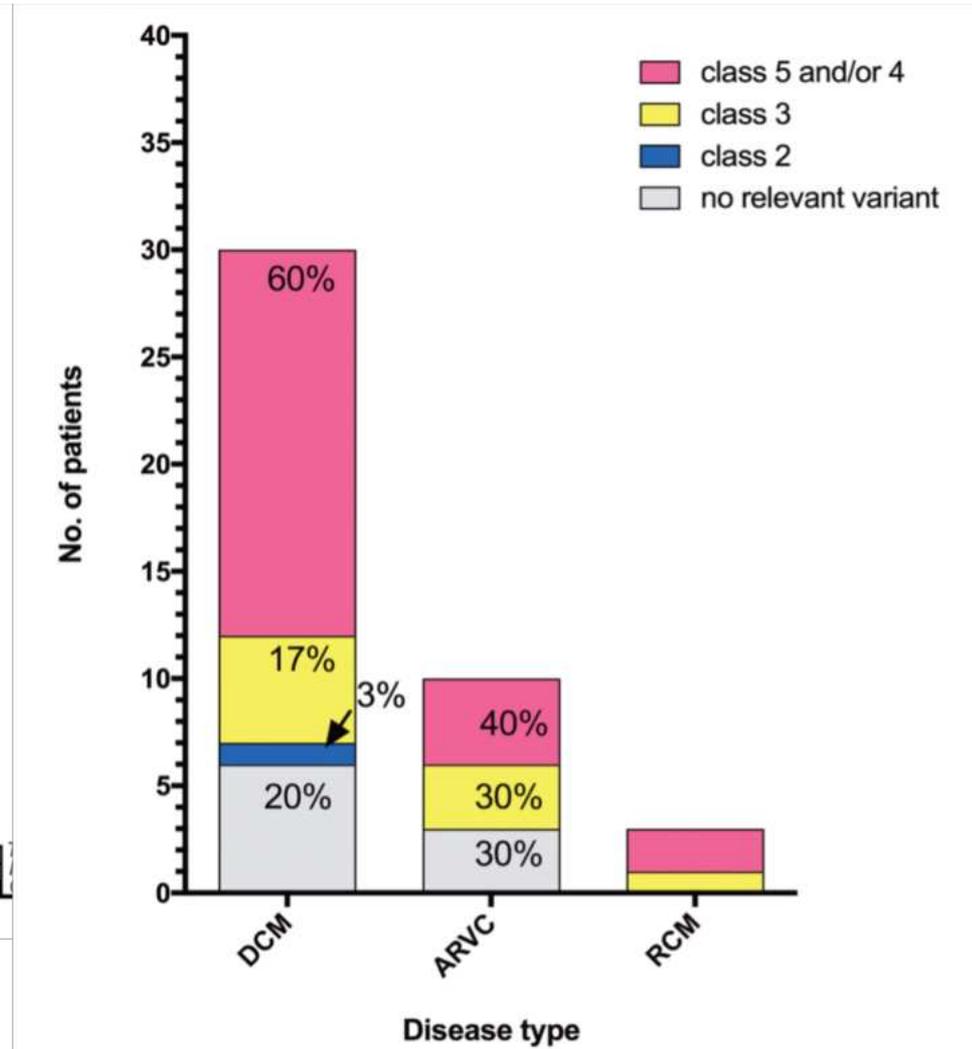
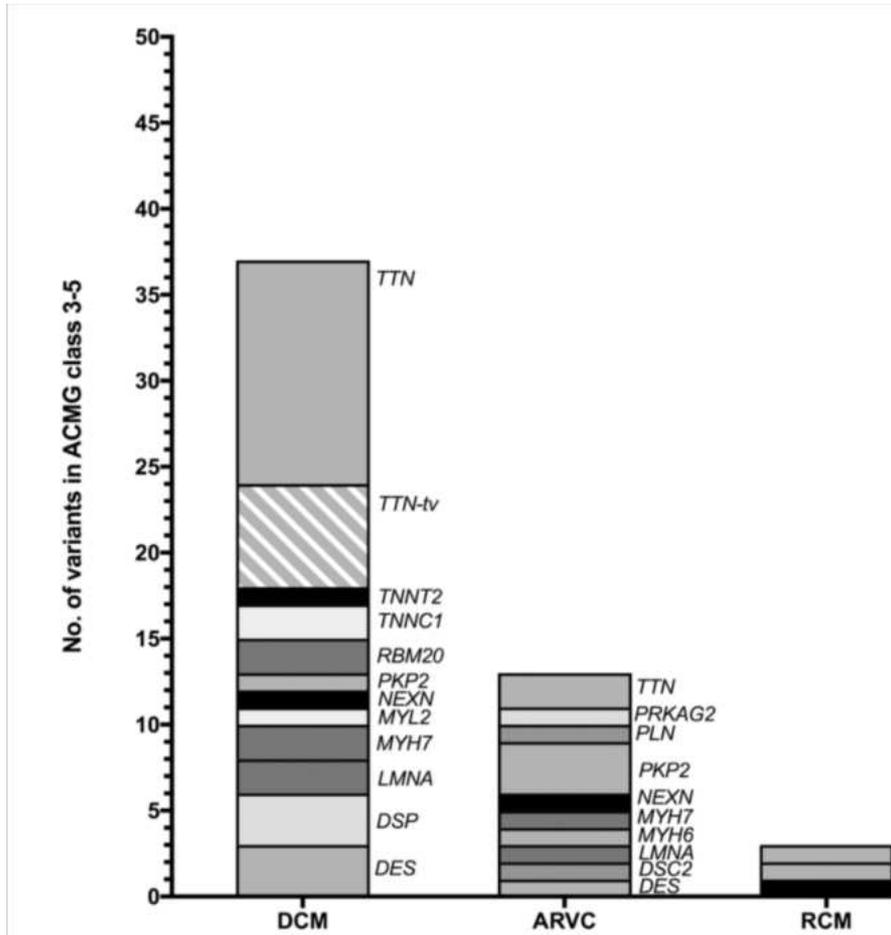


Evidenzklassen



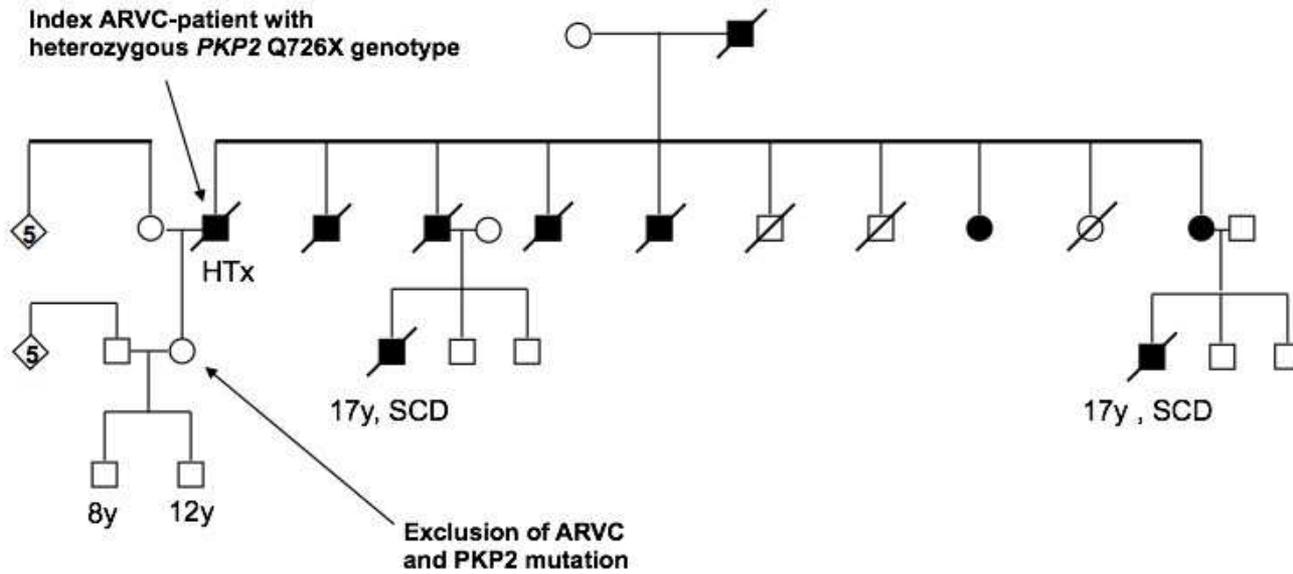
- (5) pathogen
- (4) wahrscheinlich pathogen
- (3) unbekannte Bedeutung
- (2) wahrscheinlich gutartig
- (1) gutartig

Schwer verlaufende Herzerkrankungen und Anteil genetischer Dispositionen

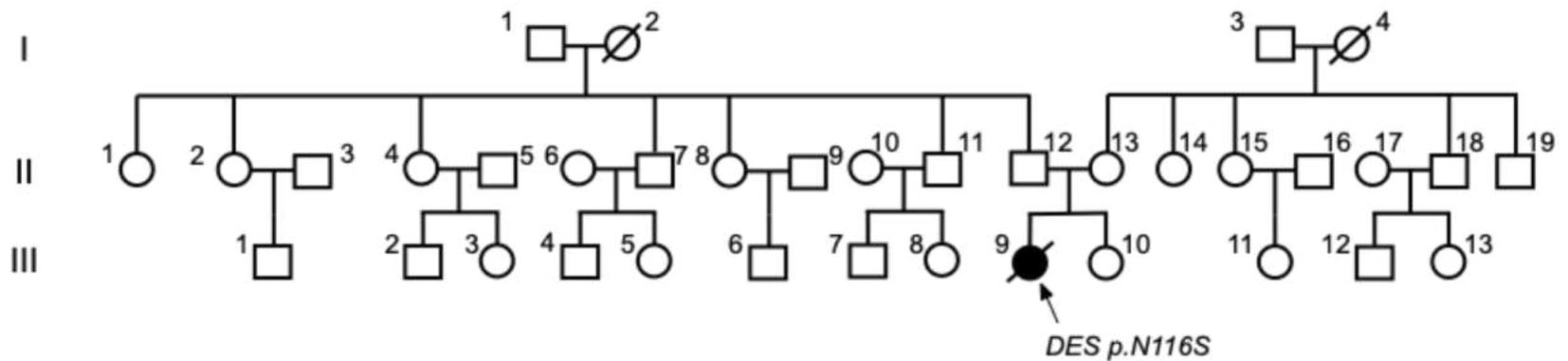


Genetische Erkrankungen kann man *nicht* immer am Stammbaum erkennen!

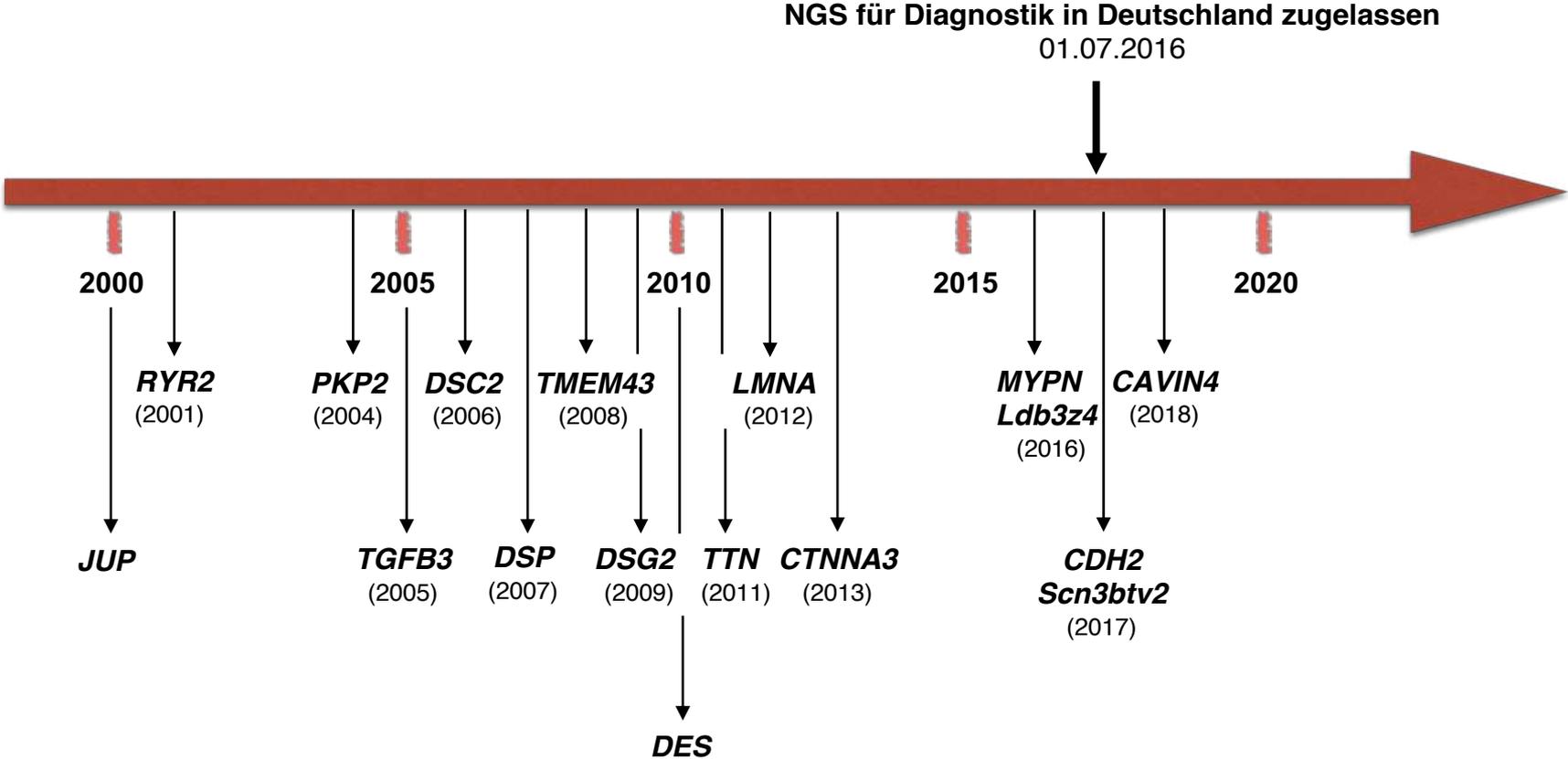
ARVC9 (*PKP2*)



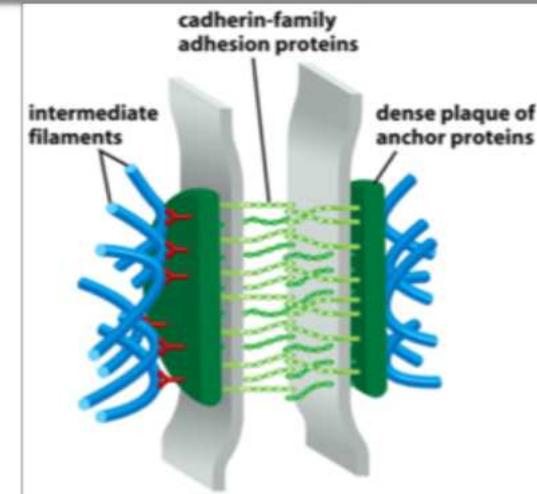
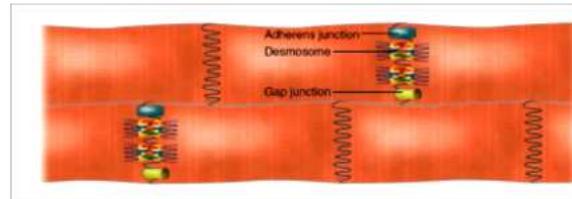
ARVC7 (*DES*)



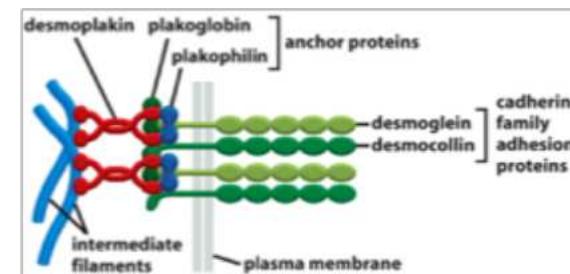
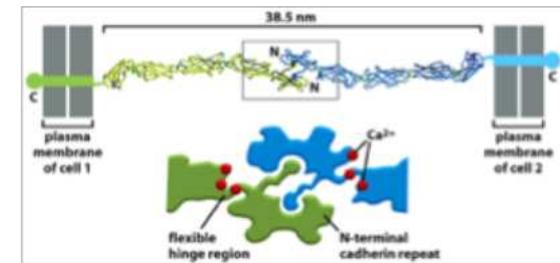
Hochdurchsatzsequenzierung erlaubt in Deutschland seit 2016 die parallele Testung auch seltener Mutationen



Mutationen in *verschiedenen* Genen können eine ARVC hervorrufen

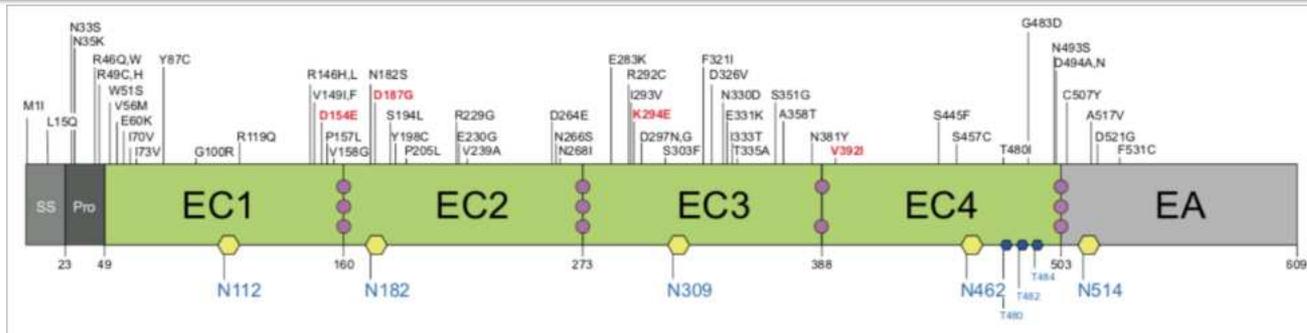


Gene	Encoded Protein	Subcellular Localization	Chromosomal Locus
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	Desmosome	17q21.2
<i>DSP</i>	Desmoplakin	Desmosome	6p24.3
<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	Desmosome	12p11.21
<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	Desmosome	18q12.1
<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	Desmosome	18q12.1
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43 (luma)	Nuclear envelope	3p25.1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	1q22
<i>DES</i>	Desmin	Intermediate filament	2q35
<i>CTNNA3</i>	Alpha-T-catenin	Area composita	10q21.3
<i>PLN</i>	Phospholamban	SERCA	6q22.31
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor-3	Growth factor	14q24.3
<i>TTN</i>	Titin	Sarcomere	2q31.2
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (Na _v 1.5)	Sodium channel	3p22.2
<i>CDH2</i>	Cadherin C	Area composita	18q12.1

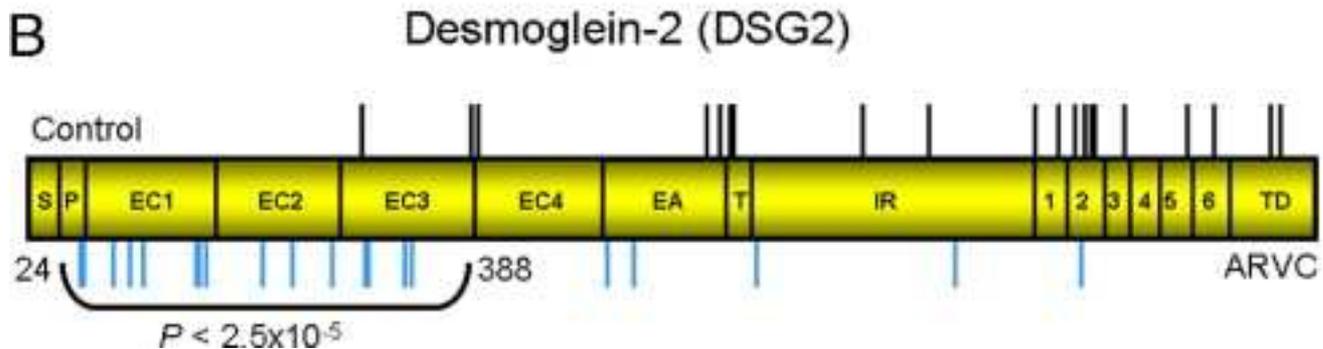
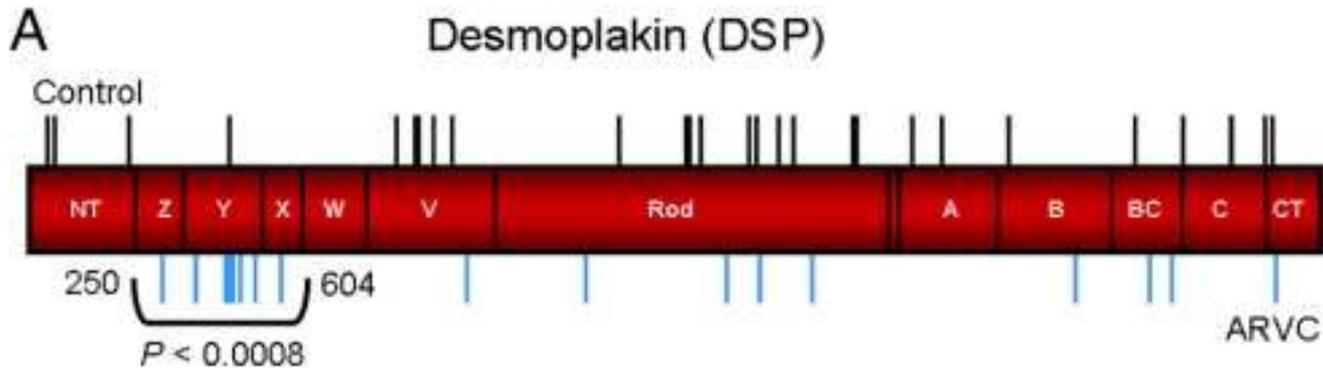


Die Interpretation von Sequenzvarianten ist das größte Problem in der Diagnostik

Desmoglein 2

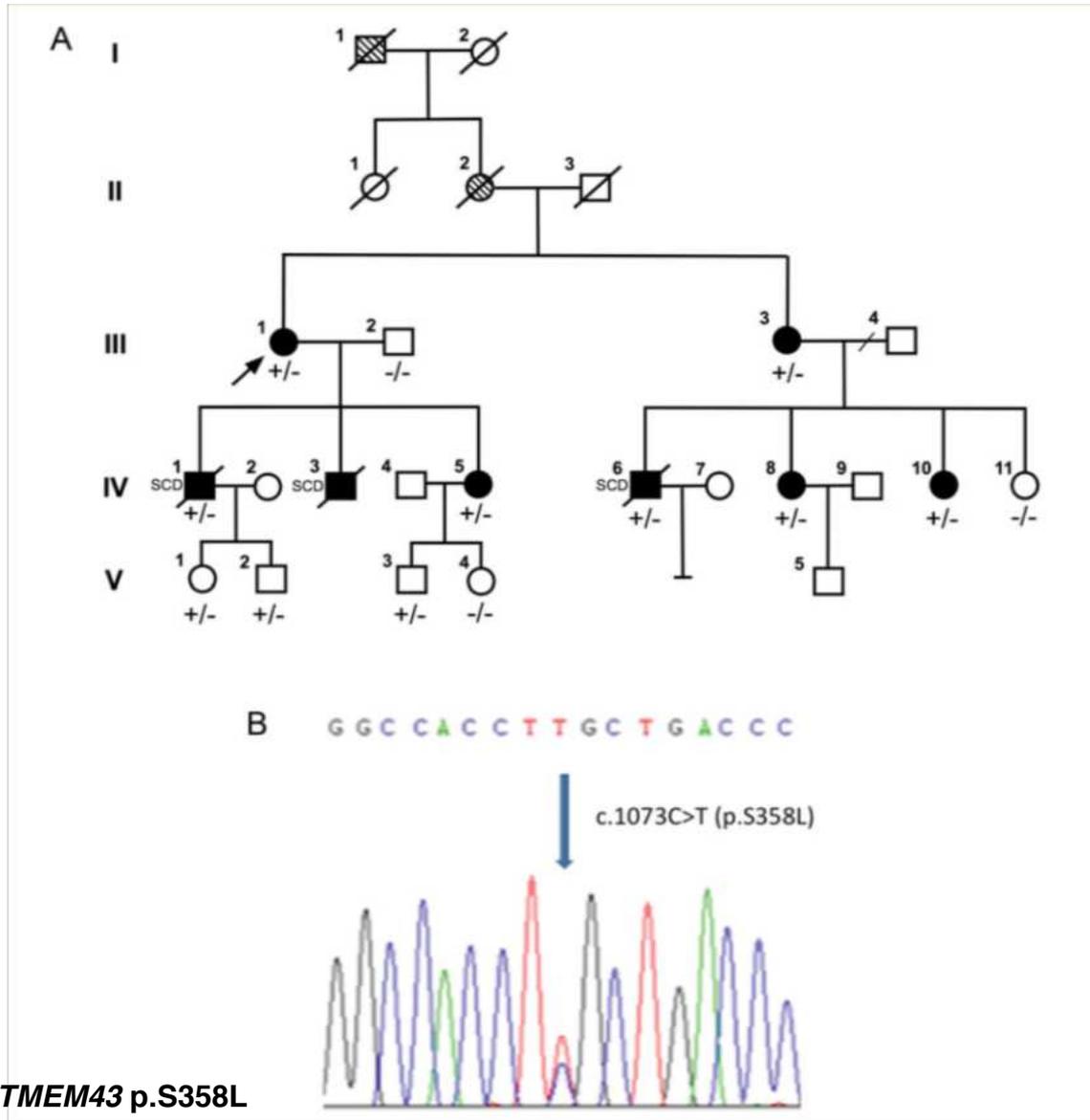


JMCC (2019) under review



JACC (2011) 57:2317

ARVC5 (TMEM43)

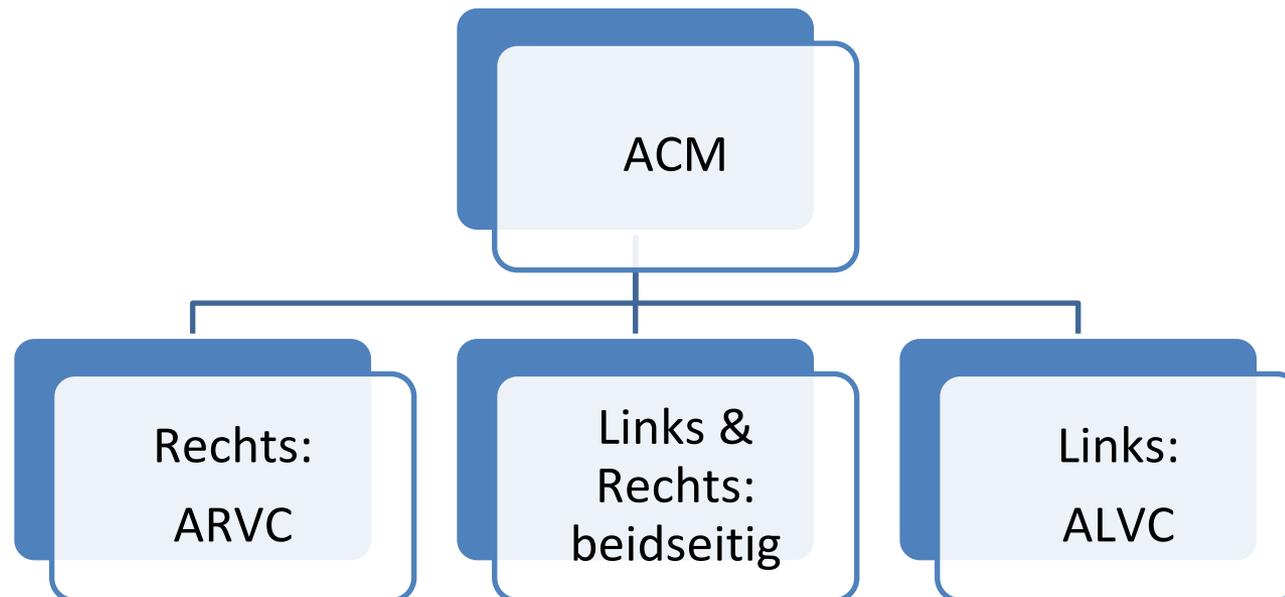


- Die Hochdurchsatz-Sequenzierung erlaubt inzwischen die **parallele Untersuchung vieler Gene** und **komplexer Genotypen** in ‚überschaubarer‘ Zeit. **Herausforderung**: Interpretation der Daten.
- **Monogene** Erkrankungen sind unter schweren **Kardiomyopathien *nicht* selten**. Es gibt gerade bei ARVC typische Genotypen, die häufiger zu finden sind (z.B. *PKP2*tv).
- Über die genetische Evidenz **polygener Formen** von ARVC, könnten **künftig** über **risk scores** untersucht werden.
- Für Kardiomyopathien gibt es **keine eindeutige Genotyp-Phenotyp-Relation** (vergl. PLN p.R14del ARVC/DCM)!
- Die **Abklärung der molekularen Genetik** ist insbesondere für Patienten und Angehörige bei schwerem Verlauf oder plötzlichem Herztod **ausgesprochen sinnvoll**, bedarf aber einer **kompetenten Beratung!**

Dr. J. Peter van Tintelen
Utrecht, Niederlande



- Zusammenarbeit von 8 NL Universitätskliniken
- Patienten, Personen mit Mutation und Verwandte
- Datenplattform (REDCap)
 - Vergleichbarkeit, sicher
 - Klinische Daten über den Krankheitsverlauf
 - Nutzerfreundlich
 - Zusammenarbeit mit **NL PLN Registrierung und DSP Registrierung**



Ziele

- **Forschungsförderung**: mehrere Projekte (beispiele)
- **Zusammenarbeit**: international (Beispiele)
- **Patienten und Forscher zusammenbringen**:

- Manage Survey Participants**
- Get a public survey link or build a participant list for inviting respondents
- Record Status Dashboard**
- View data collection status of all records
- Add / Edit Records**
- Create new records or edit/view existing ones

test003 [Select other record](#)

- Event: **Baseline**
- Data Collection Instruments:
- Demographics
 - physical exam**
 - Additional Testing
 - Genetics
- Lock all forms**

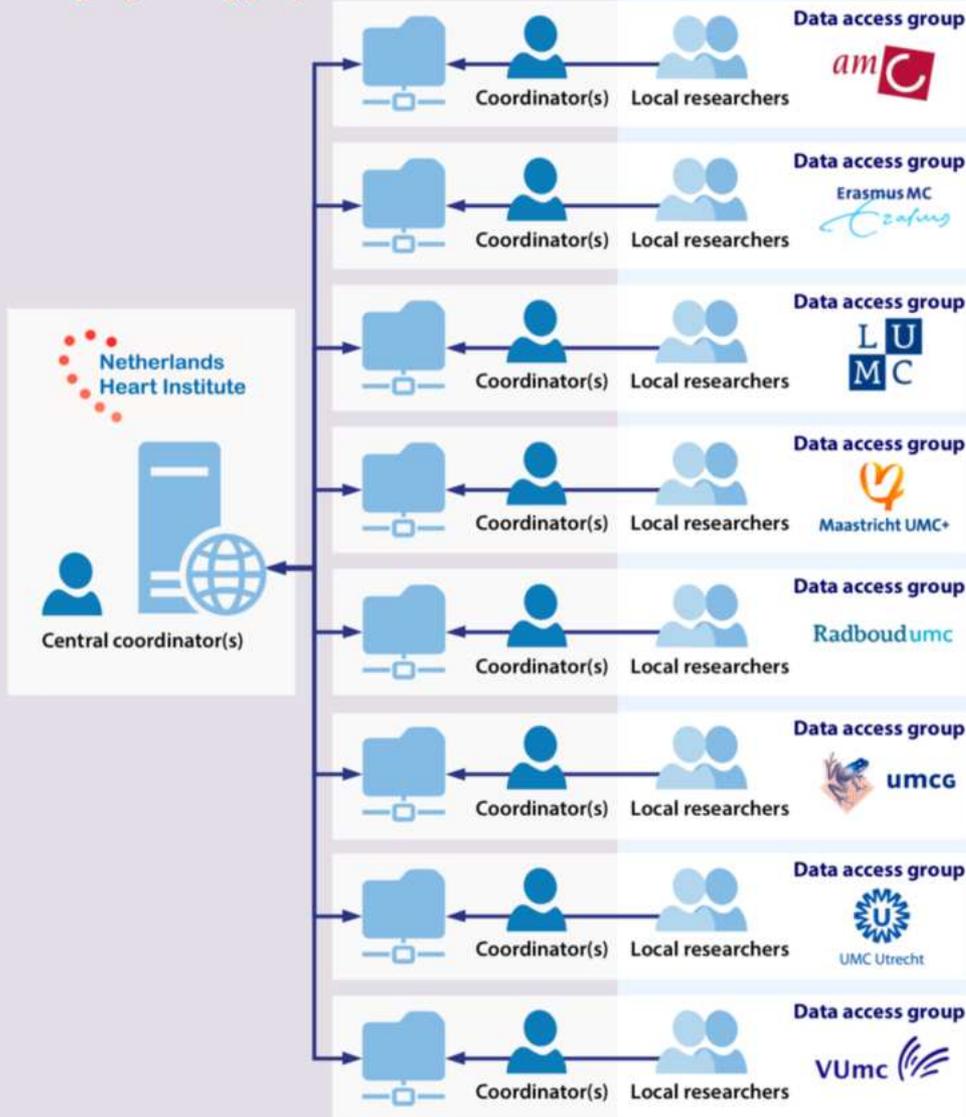
Applications

- Calendar
- Data Export Tool
- Data Import Tool
- Data Comparison Tool
- Logging
- Field Comment Log
- File Repository
- User Rights and DAGs
- E-signature and Locking Mgmt
- Graphical Data View & Stats

Date of occurrence of 1st symptom attributed to ARVD	<input type="text" value="2014-09-09"/> <input type="button" value="Today"/> Y-M-D
Date of presentation to medical attention	<input type="text" value="2014-09-02"/> <input type="button" value="Today"/> Y-M-D
Type of Presentation	<input checked="" type="radio"/> Sudden cardiac death <input type="radio"/> Symptomatic and living-not resuscitated (including those presenting with sustained VT and syncope) <input type="radio"/> resuscitated SCD -witness collapse and revival with CPR) <input type="radio"/> Asymptomatic coming to attention due to abnormal test or family history
Remarks for type of presentation, story, ECG documentation yes or no, etc.	<div style="border: 1px solid gray; height: 100px;"></div>
(VT ≥ 30 sec or hemodynamically compromised)	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
VF or polymorphic VT	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
Complete right bundle branch block (RBBB) at presentation	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
voltages < 0.5mV in standard leads	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
Multiple (>1, difference of ≥30 degrees) morphology of induced VT seen on EP study or ECG	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset

Register-Zugang

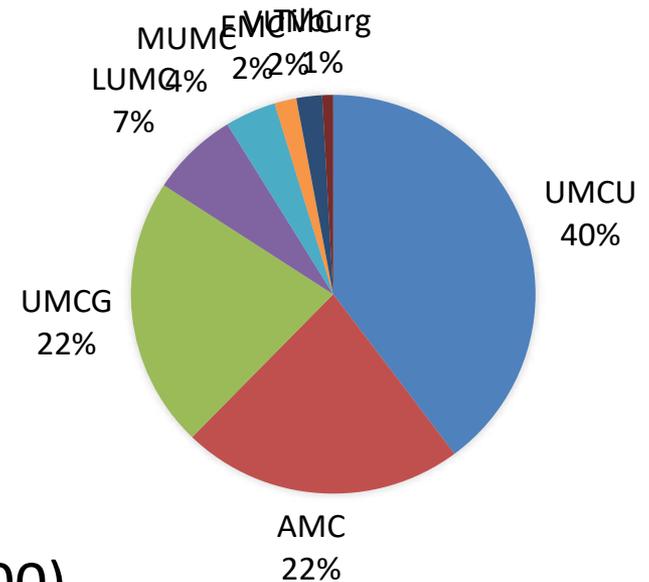
ACM Registry working group



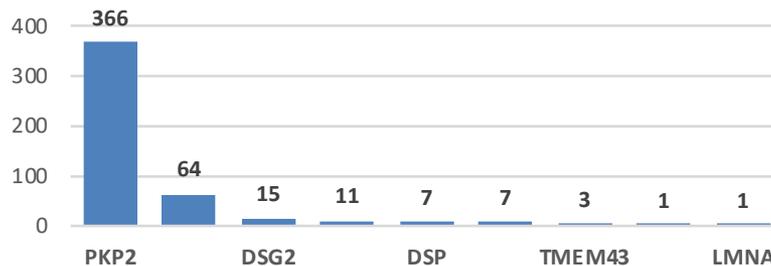
- Zentrale Koordination
- Pro Zentrum:
 - Eigener Koordinator
 - Eigene Datenbank
 - Freie Nutzung
- Gemeinsame Projekte
 - Projekt Bewerbungsformular
 - Termine über Daten
- “ACM Register-Gruppe”
 - Zentraler Koordinator
 - Lokale Koordinatoren

Bis jetzt (nur NL)

- Total: **862** Patienten (+600)
 - Index-Patienten: **230** (27%)
 - Mit Mutation: 154 (67%)
 - Verwandten: **632** (73%)
 - ACM Diagnose: 127 (24%)
 - Totaal met Diagnose: **356** Patienten
 - Pathogene ACM mutatie: 260 (73%)



- Mutations-positiv: **465** Patienten (+600)



Risiko Vorhersage per App



The image shows a smartphone displaying the ACM Risk calculator app. The app interface includes the following fields and options:

- Sex:** Female, Male
- Age at diagnosis (years):** 25
- Recent syncope (<6 months):** Yes, No
- History of non-sustained VT:** Yes, No
- Maximum PVC count on 24-hours Holter:** 0
- Total number of Inverted T-waves in V1-6, II, III and aVF:** 4
- Right ventricular ejection fraction (%):** 50
- Your risk:** 15%

- **6** Länder, **5** Register, **12** Kliniken
- Totaleinschluß **967 Patienten**
- Ziel: Entwicklung einer App für die individuelle Risiko Vorhersage

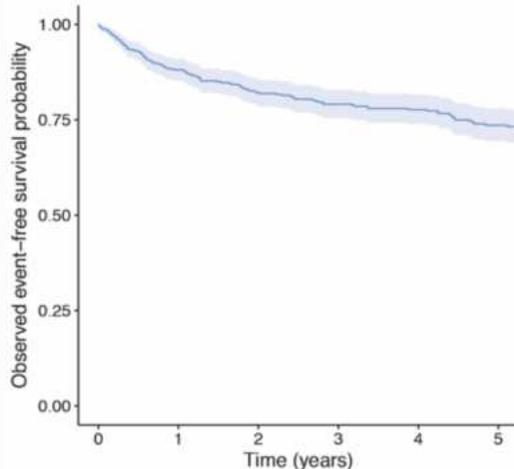
Risiko Vorhersage

– Arrhythmie: “jeder” sustained VT

- Total 528 Patienten
- European Heart Journal (2019.....)

Prediction of sustained ventricular arrhythmia in ARVC

5-year event-free survival (n = 528)
Overall

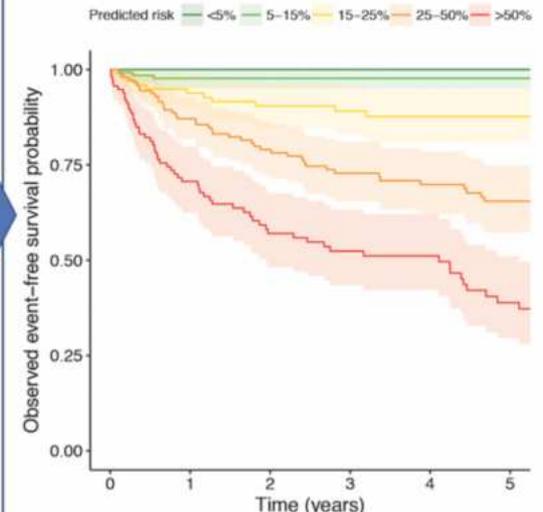


Model for 5-year risk prediction

Sex	x	0.49
Age	x	-0.022
Recent syncope	x	0.66
Non-sustained VT	x	0.81
Ln(24h PVC count)	x	0.17
Leads with T-wave inv.	x	0.11
RVEF	x	-0.025

$$1 - 0.802^{\exp(\dots)} = 5 \text{ year risk}$$

5-year event-free survival (n = 528)
Per predicted risk group



Legend: ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; VT = ventricular tachycardia; PVC = Premature ventricular complex; inv. = inversion; RVEF = right ventricular ejection fraction.

Wie komme ich in Kontakt?

- Durch Ihre Kardiologen
- Einverständnis-Erklärung
- Daten werden anonymisiert
- info@acmregistry.nl
- j.p.vantintelen-3@umcutrecht.nl

Vielen Dank für Ihr Interesse!

