

Xét nghiệm gen trong thực hành tim mạch

TS. Giang Hoa
Viện Di truyền Y học



Xét nghiệm di truyền (genetic testing)

Phân tích

- DNA, RNA
- Chromosome
- Protein, metabolites

→

Kiểu gen

→

Kiểu NST

→

Kiểu hình

Đánh giá

- > Xác định/loại trừ nguyên nhân di truyền của bệnh
- > Khả năng diễn tiến bệnh và di truyền bệnh cho thế hệ sau

Phạm vi ứng dụng xét nghiệm gen

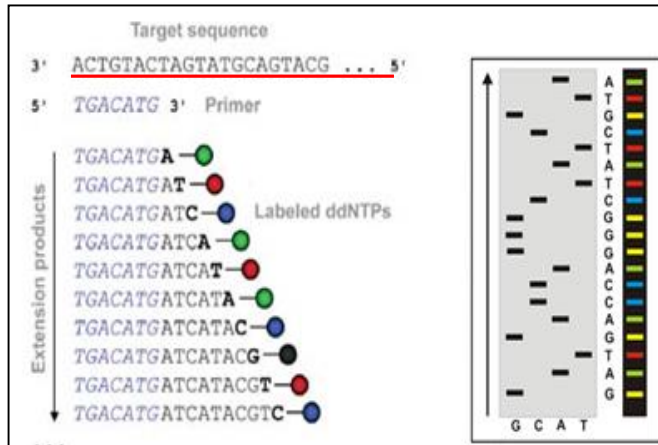
- Phôi thai, sơ sinh, trưởng thành
- Bệnh nhân, người khỏe, người chết.
- Tất cả các chuyên khoa lâm sàng
(nhiều nhất: ung thư, tiền sản, nhi, tim mạch, thần kinh)

Đặc điểm xét nghiệm gen

- Phức tạp về kỹ thuật, chi phí cao
- Thông tin phong phú
- Nhiều biến thể di truyền chưa rõ ý nghĩa
- Cần thiết của quy trình tư vấn di truyền

Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới

Giải trình tự Sanger

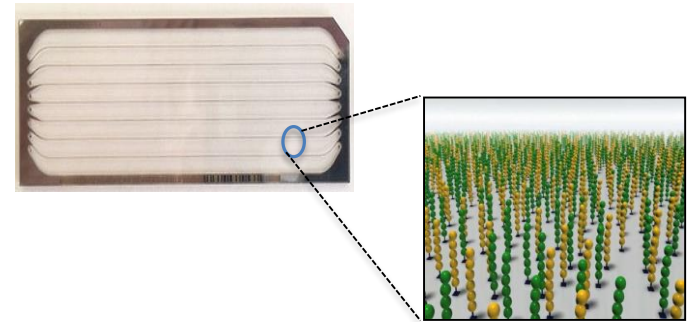


Mỗi phản ứng chỉ giải trình tự
của **1 đoạn DNA**

Chi phí: **\$2.400/1Mb**

Giải trình tự thế hệ mới

(Next-generation sequencing = **Massive parallel sequencing**)



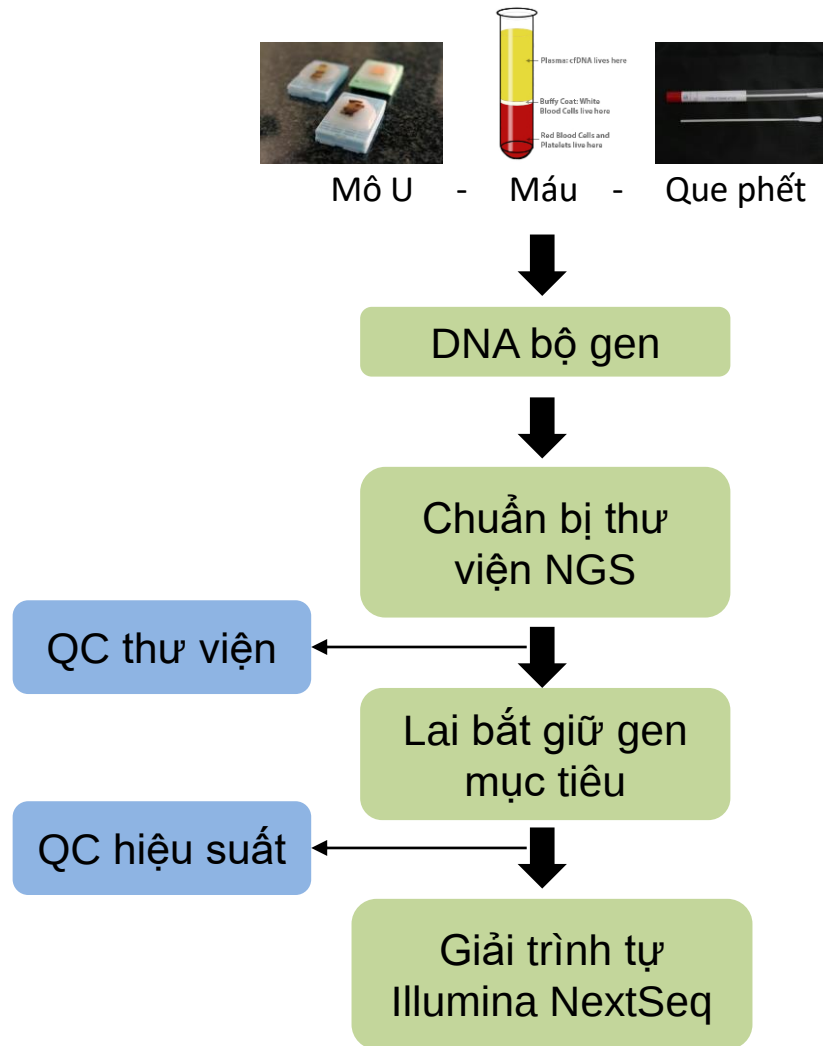
Hàng triệu đoạn DNA được giải
trình tự trong mỗi phản ứng

Chi phí: **\$0.05/1Mb**

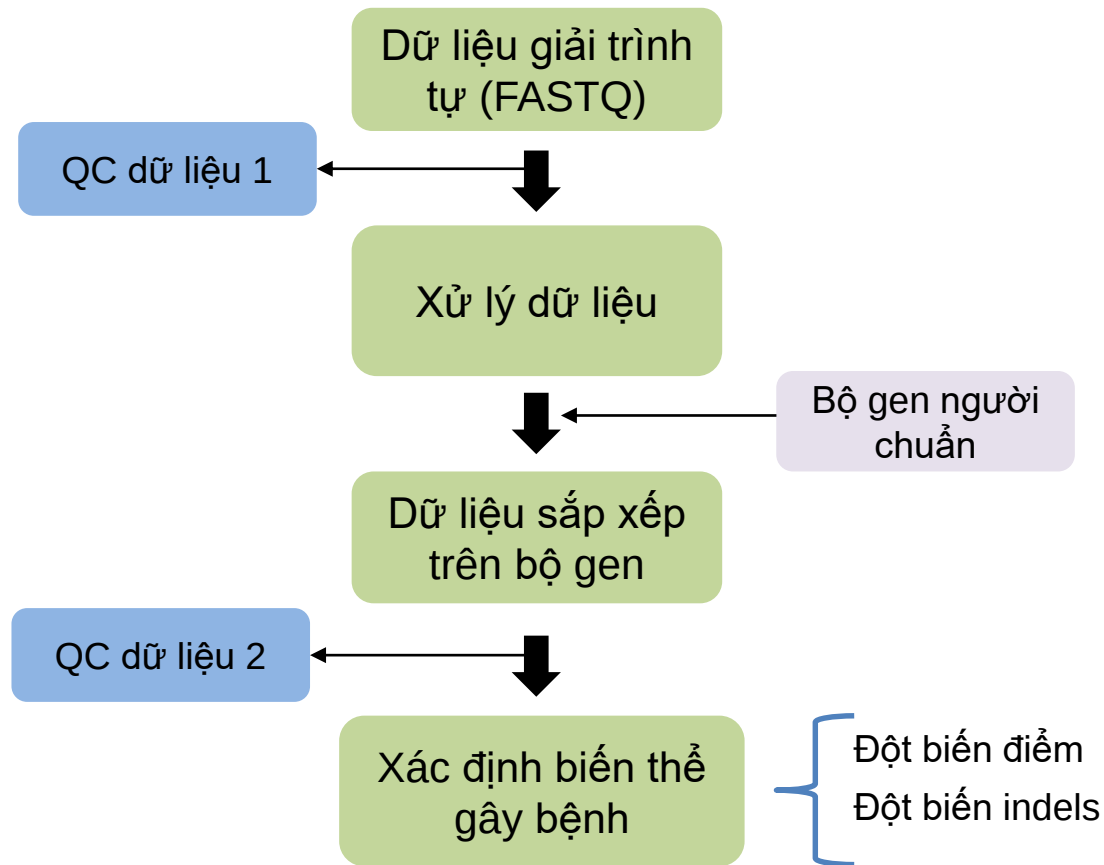
NextSeq (800 triệu DNA -120 Gb)



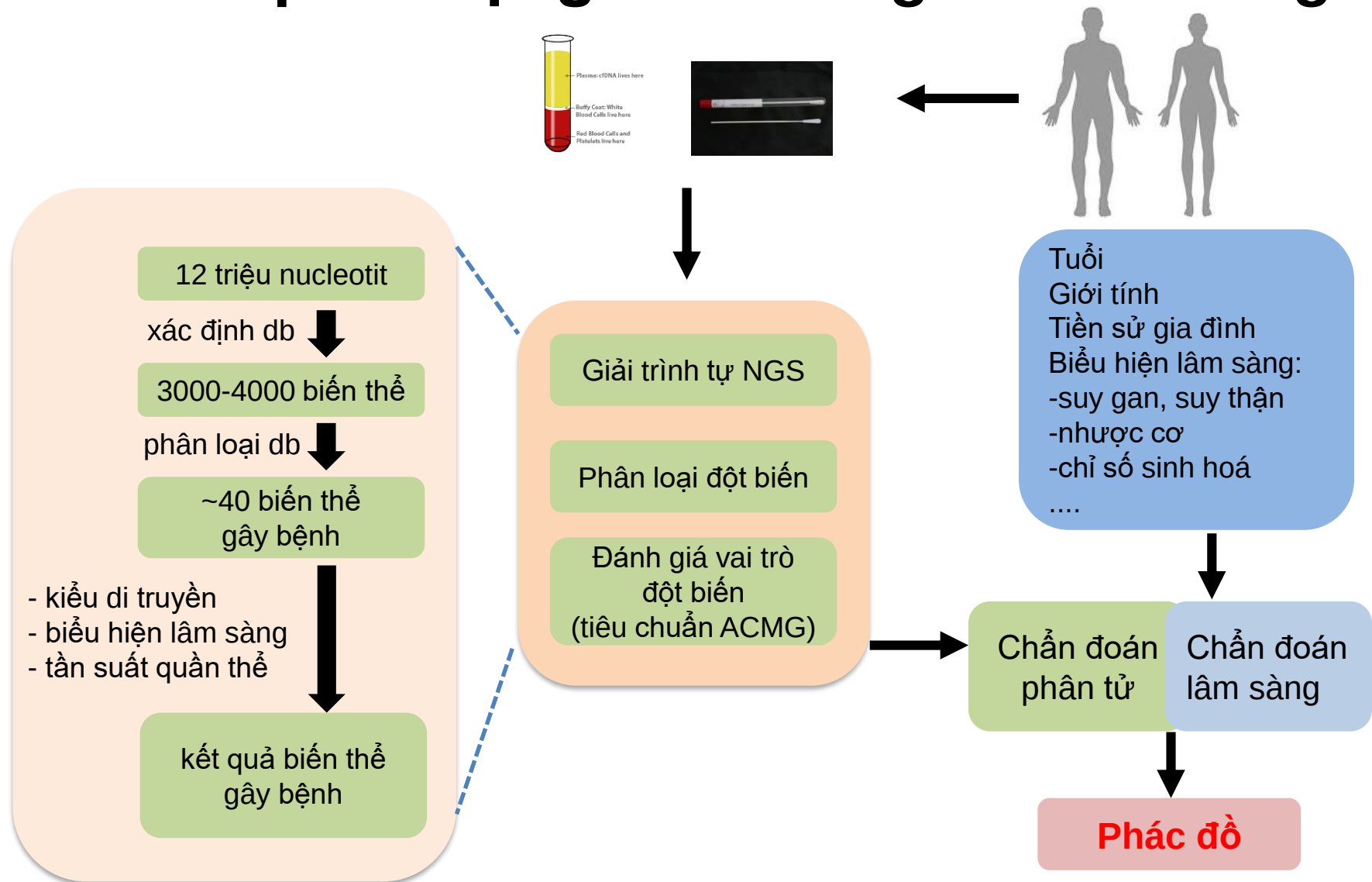
Quy trình ứng dụng: giải trình tự



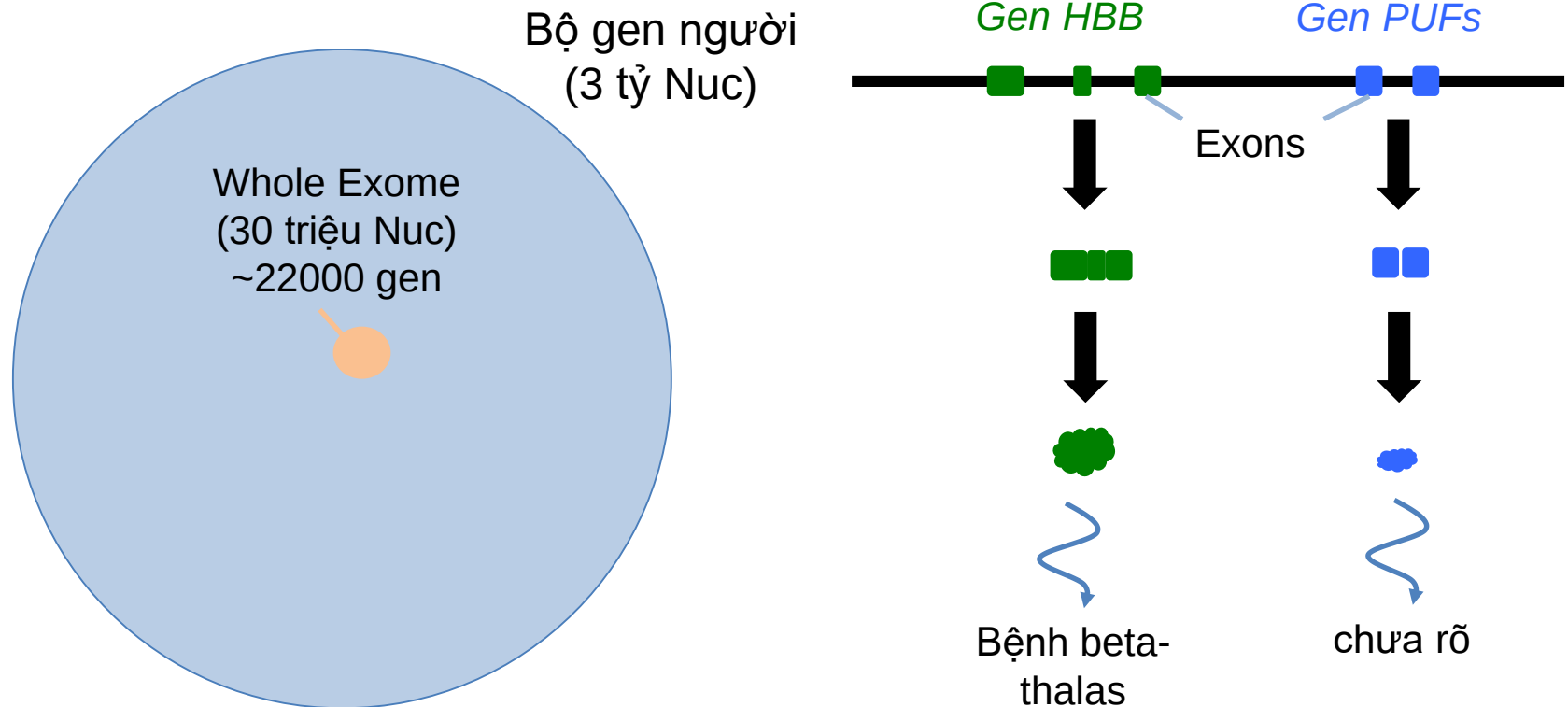
Quy trình ứng dụng: phân tích dữ liệu



Vai trò quan trọng của thông tin lâm sàng

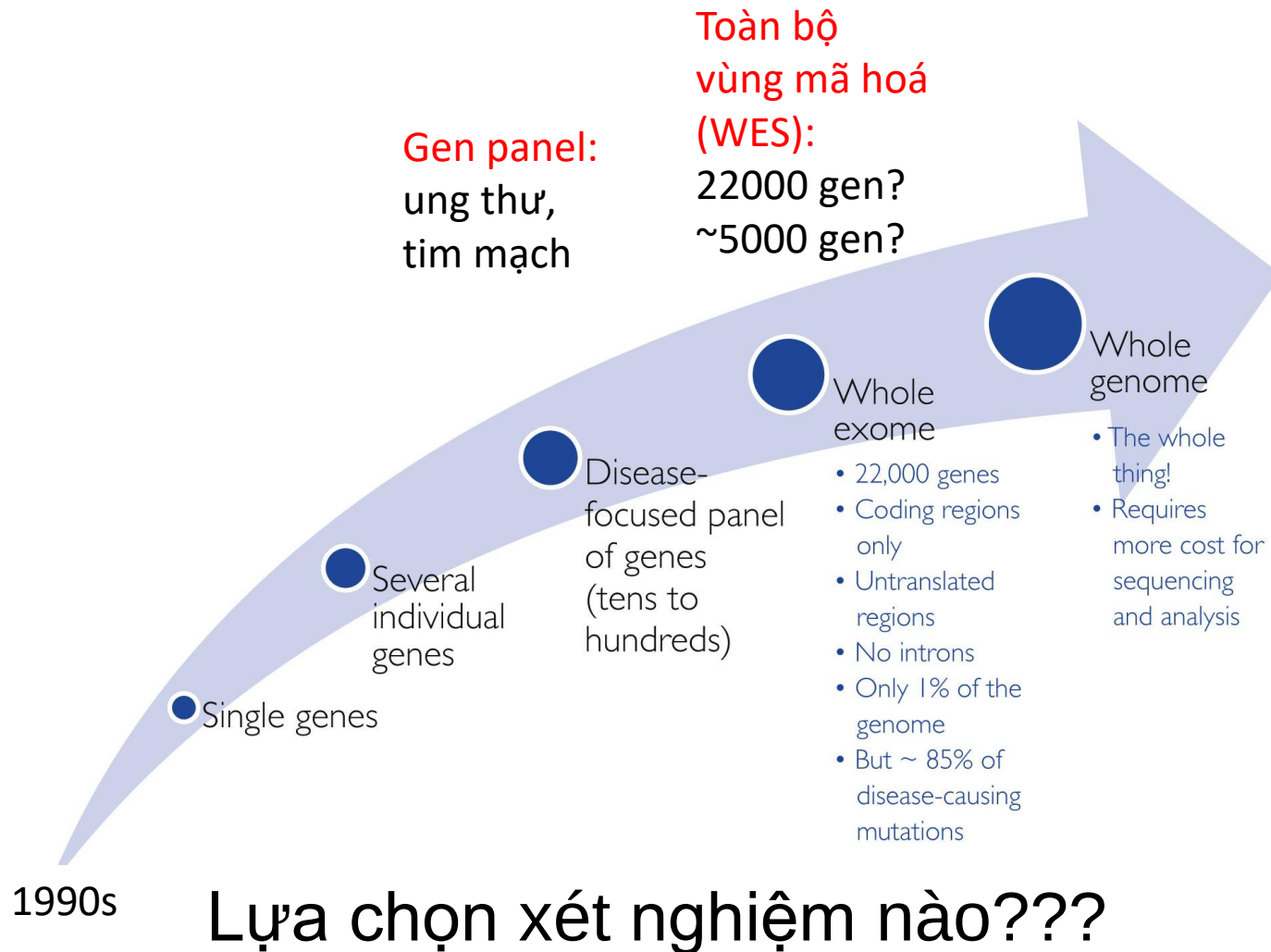


Lựa chọn xét nghiệm gen phù hợp

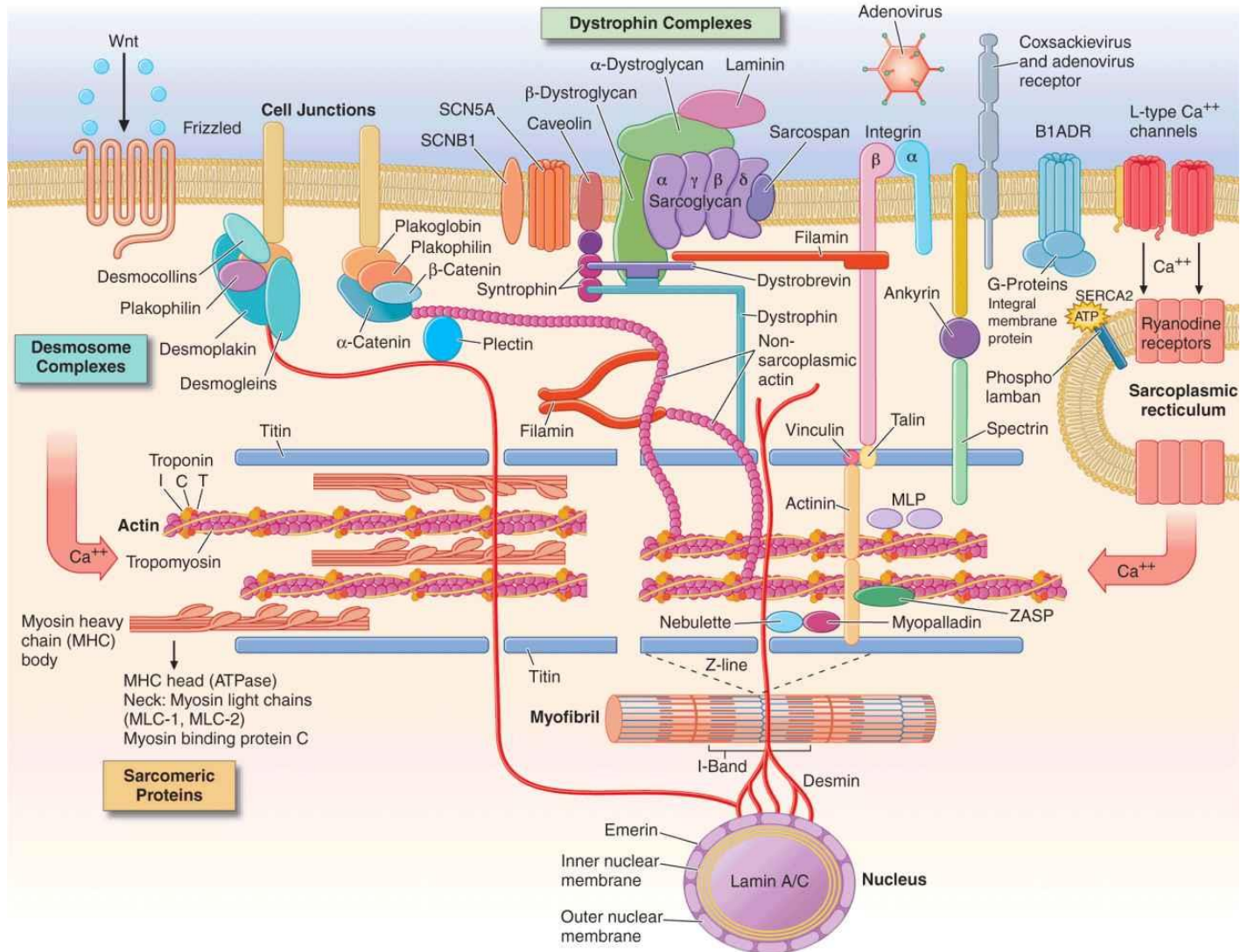


- Exome: 1% genome, 22.000 gen
(85% liên quan bệnh, sức khỏe)
- WES được ứng dụng trong thực hành ngày càng nhiều

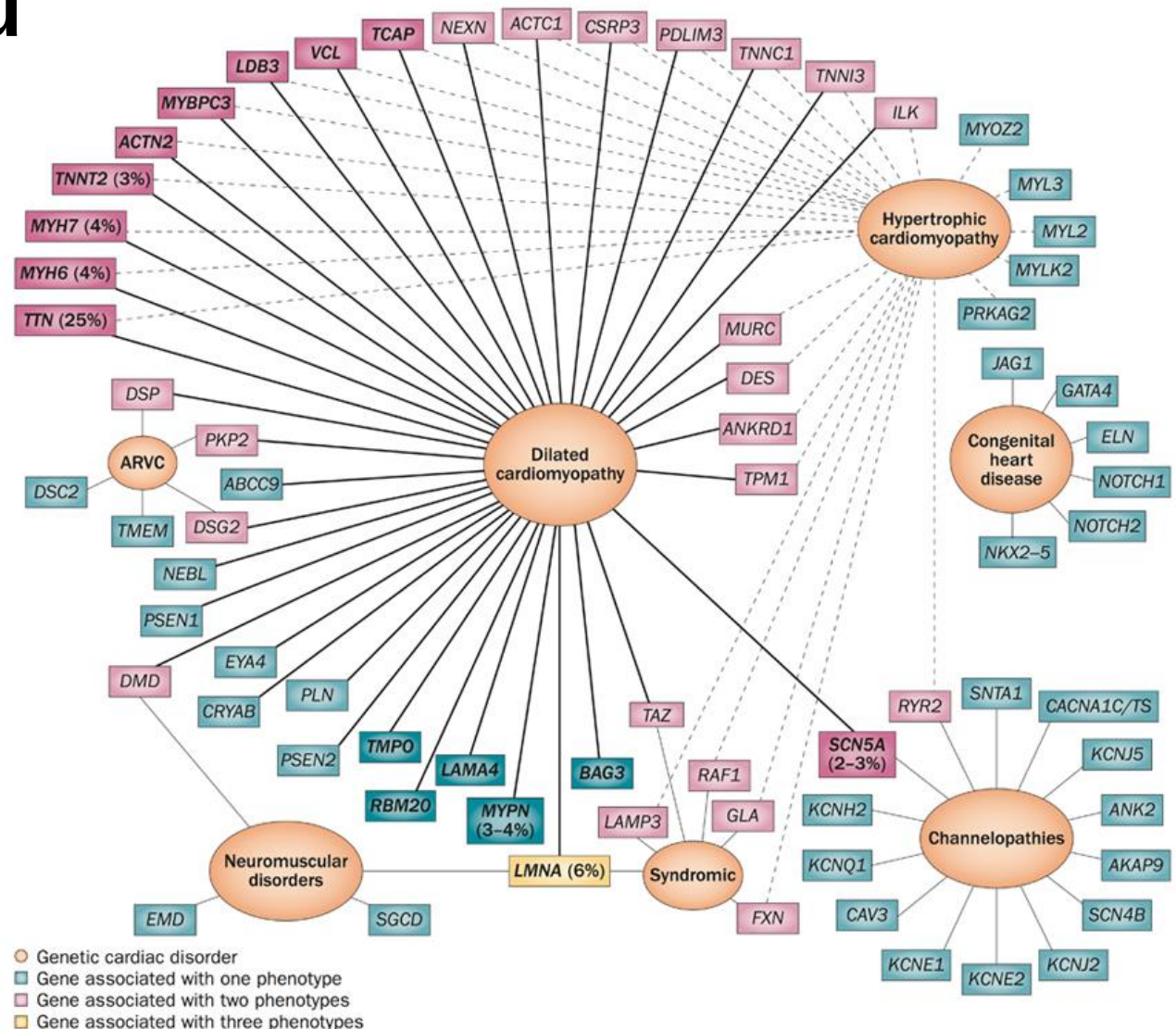
Lựa chọn xét nghiệm gen phù hợp



Bệnh tim mạch là bệnh phức tạp đa yếu tố



Bệnh tim mạch liên quan đến nhiều gen khác nhau



Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting Standards

A Scientific Statement From the American Heart Association

ABSTRACT: Cardiovascular genetics is a rapidly evolving subspecialty within cardiovascular medicine, and its growth is attributed to advances in genome sequencing and genetic testing and the expanding understanding of the genetic basis of multiple cardiac conditions, including arrhythmias (channelopathies), heart failure (cardiomyopathies), lipid disorders, cardiac complications of neuromuscular conditions, and vascular disease, including aortopathies.

. This scientific statement outlines current best practices for delivering cardiovascular genetic evaluation and care in both the pediatric and the adult settings, with a focus on team member expertise and conditions that most benefit from genetic evaluation.

1. Bệnh cơ tim (cardiomyopathy)

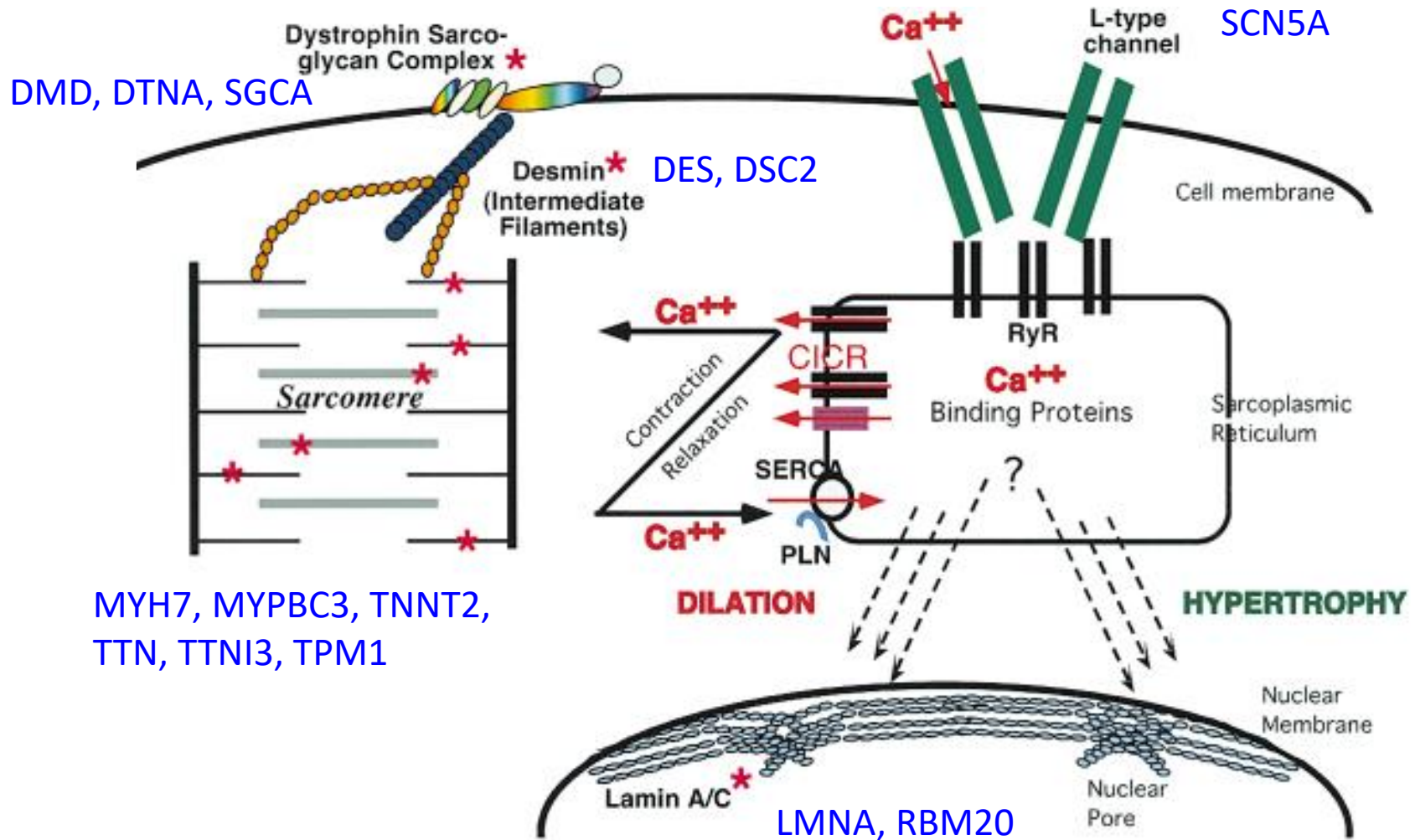
- Cơ tim phì đại (hypertrophic HCM), giãn nở (dilated DCM), ARV ..
- Tỷ lệ mắc: 1:250-1:5000 (chủng tộc)
- 50% có yếu tố gen, gia đình
- Di truyền trội, độ thâm trung bình - thấp
- Hơn 1500 đột biến gen đã được xác định

Guideline 4

Genetic testing is recommended for patients with cardiomyopathy.

- 4a. Genetic testing is recommended for the most clearly affected family member.
- 4b. Cascade genetic testing of at-risk family members is recommended for pathogenic and likely pathogenic variants.
- 4c. In addition to routine newborn screening tests, specialized evaluation of infants with cardiomyopathy is recommended, and genetic testing should be considered.

1. Bệnh cơ tim (cardiomyopathy)



1. Bệnh cơ tim (cardiomyopathy)

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	MTND5
MTND6	MTTD	MTTG	MTTH	MTTI	MTTK	MTTL1	MTTL2	MTTM
MTTQ	MTTS1	MTTS2	MURC	MYBPC3	MYH6	MYH7	MYL2	MYL3
MYLK2	MYOM1	MYOZ2	MYPN	NEBL	NEXN	NKX2-5	NPPA	NRAS
PDLIM3	PKP2	PLKHM2	PLN	PRDM16	PRKAG2	PTPN11	RAF1	RBM2
RIT1	RYR2	SCN5A	SGCD	SLC22A5	SOS1	TAZ	TBX20	TCAP
TGFB3	TMEM43	TMPO	TNNC1	TNNI3	TNNT2	TPM1	TRDN	TTN
TTR	TXNRD2	VCL						

1. Bệnh cơ tim (cardiomyopathy)

Mẫu	Gen	Đột biến		Thể DB
G0081	MYH7	c.2348G>A	p.Arg783His	Dị hợp
G0082	TGFBR2	c.944C>T	p.Thr315Met	Dị hợp
G0083	MYH7	c.3341G>A	p.Arg1114His	Dị hợp
G0084	-			
G0085	MYBPC3	c.2308G>A	p.Asp770Asn	Dị hợp
G0086	TNNT2	c.822-2A>G	Splicing	Dị hợp
	DSC2	c.2368_2370delGGA	p.Gly790del	Dị hợp
	SH3PXD2B	c.970C>T	p.Arg324Trp	Dị hợp
G0087	SH3PXD2B	c.970C>T	p.Arg324Trp	Dị hợp

Nghiên cứu yếu tố di truyền bệnh cơ tim phì đại (MGI-ĐHYHN)

2. Bệnh lý về kênh (channelopathies)

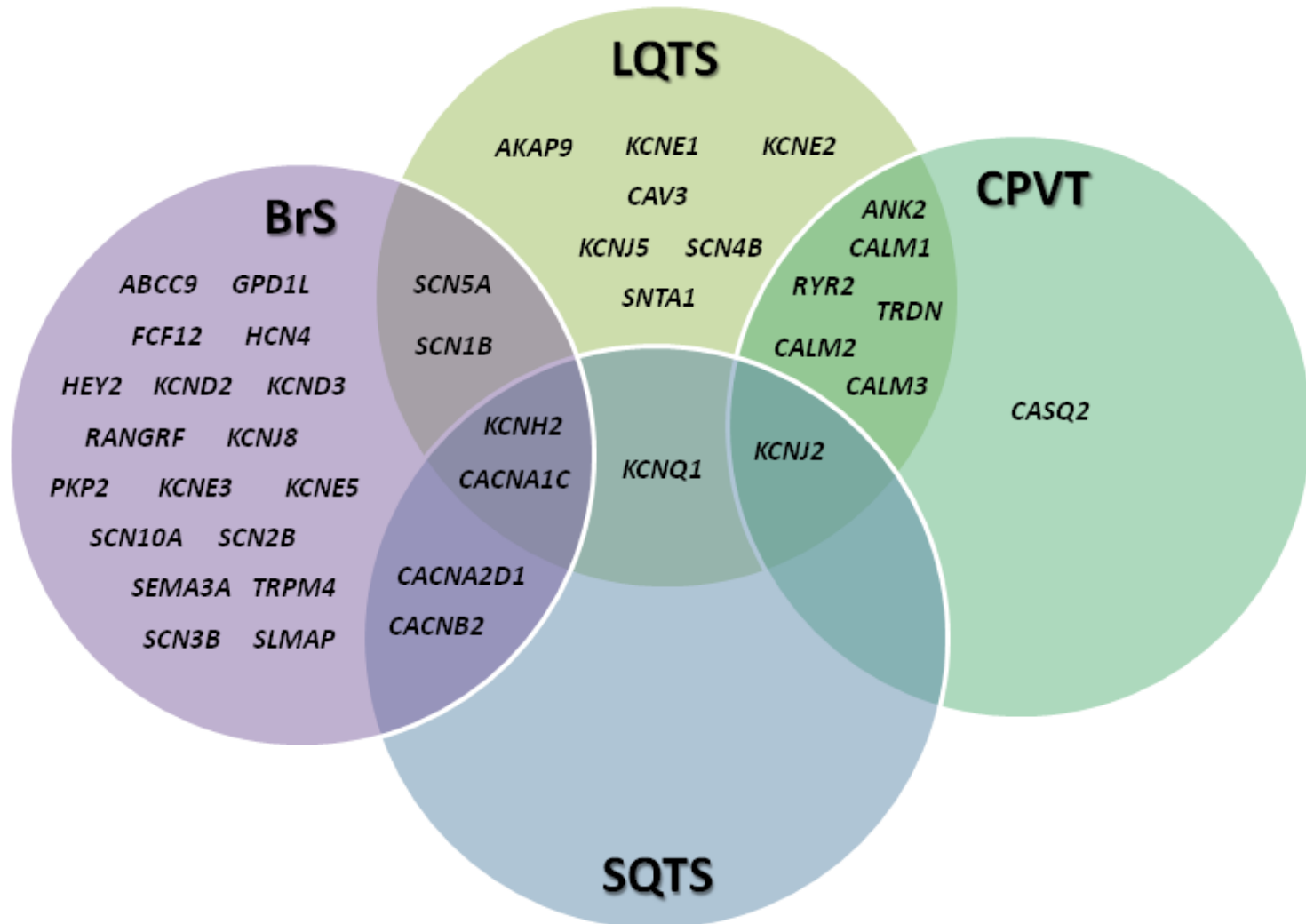
- Rối loạn nhịp di truyền (arrhythmias), QT dài (LQTS), HC Brugada (BrS), CPVT, SCD..
- Tỷ lệ mắc: 1:2500 (LQTS); 1:5000 (Brugada)
- Di truyền trội (BrS, LQTS), độ thâm thay đổi tùy bệnh (LQTS~75-85%, BrS~30-35%)
- Hơn 450 đột biến trên 24 gen đã được xác định: kênh Kali, Natri, Canxi và protein liên quan

AHA/ACC/HRS GUIDELINE

2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

2. Bệnh lý về kênh (channelopathies)



2. Bệnh lý về kênh (channelopathies)

Mẫu	Gen	Đột biến		Thế DB
BrS07	SCN1B	c.412G>A	p.Val138Phe	Dị hợp
BrS09	KCND3	c.1370C>T	p.Thr457Met	Dị hợp
BrS10	SCN5A	c.1975C>T	p.Arg659Trp	Dị hợp
BrS11	SCN5A	c.2893C>T	p.Arg965Cys	Dị hợp
BrS13	SCN5A	c.980G>A	p.Gly327Glu	Dị hợp
BrS14	SCN5A	c.325_327del	p.Asn109del	Dị hợp
BrS15	SCN1B	c.412G>A	p.Val138Phe	Dị hợp
BrS17	SCN1B	c.560G>A	p.Arg187His	Dị hợp
BrS18	SCN5A	c.551A>G	p.His184Arg	Dị hợp
BrS20	SCN10A	c.365C>T	p.Thr122Met	Dị hợp
BrS33	SCN10A	c.41G>A	p.Arg14His	Dị hợp
BrS36	SCN1B	c.566G>A	p.Thr189Met	Dị hợp
BrS38	SCN5A	c.4531C>T	p.Arg1511Trp	Dị hợp
BrS41	HCN4	c.2716G>A	p.Gly906Arg	Dị hợp
BrS45	KCNH2	c.3094C>T	p.Arg1032Trp	Dị hợp

Nghiên cứu yếu tố di truyền bệnh Brugada (MGI-ĐHYHN)

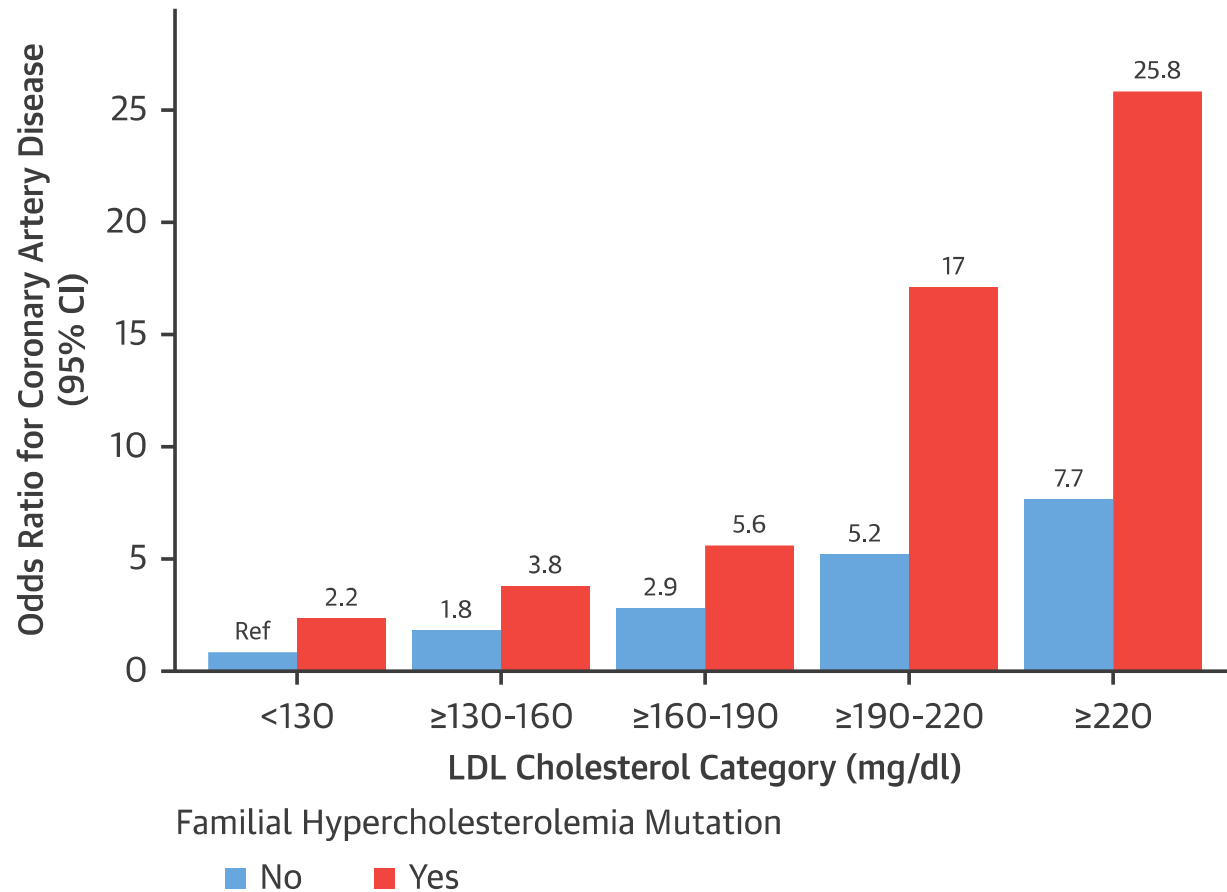
3. Rối loạn lipid di truyền (Heritable lipid disorders)

- Tăng cholesterol gia đình (FH), tăng triglycerin gia đình, HC Chylomicronemia gia đình..
- Tỷ lệ mắc: 1:250 (FH)
- Di truyền phụ thuộc gen đột biến
- Số lượng gen nhỏ: LDLR, APOB, PCSK9 (FH), LIPA, LPL, ABCG5, ABCG8.

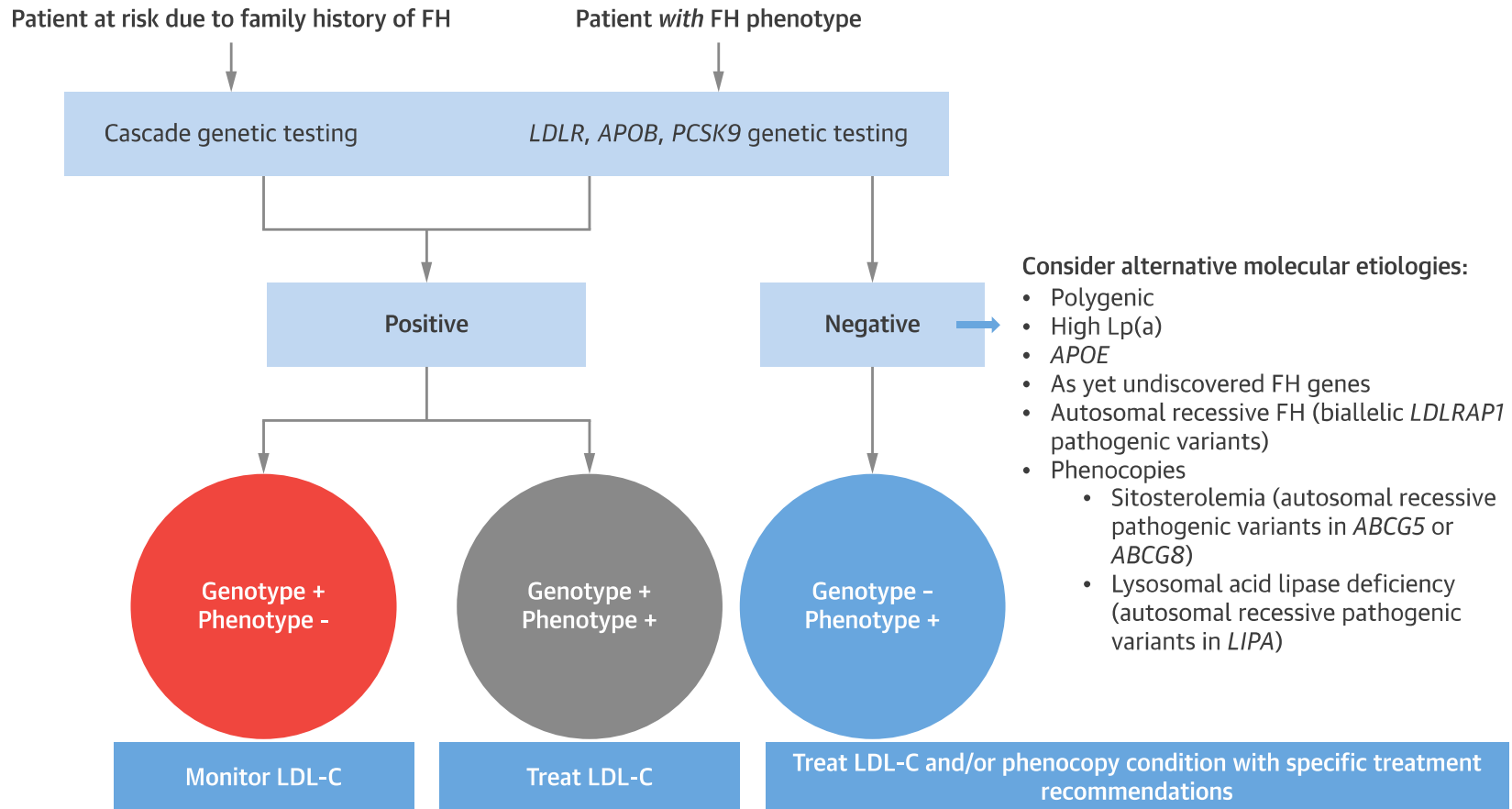
variants in *LCAT*.⁵³ Early identification of patients with lipid disorders is of great public health importance, because treatment can significantly lower the absolute lifetime cardiovascular risk, and screening can detect affected relatives before the onset of adverse cardiovascular events.⁵⁴

3. Rối loạn lipid di truyền (Heritable lipid disorders)

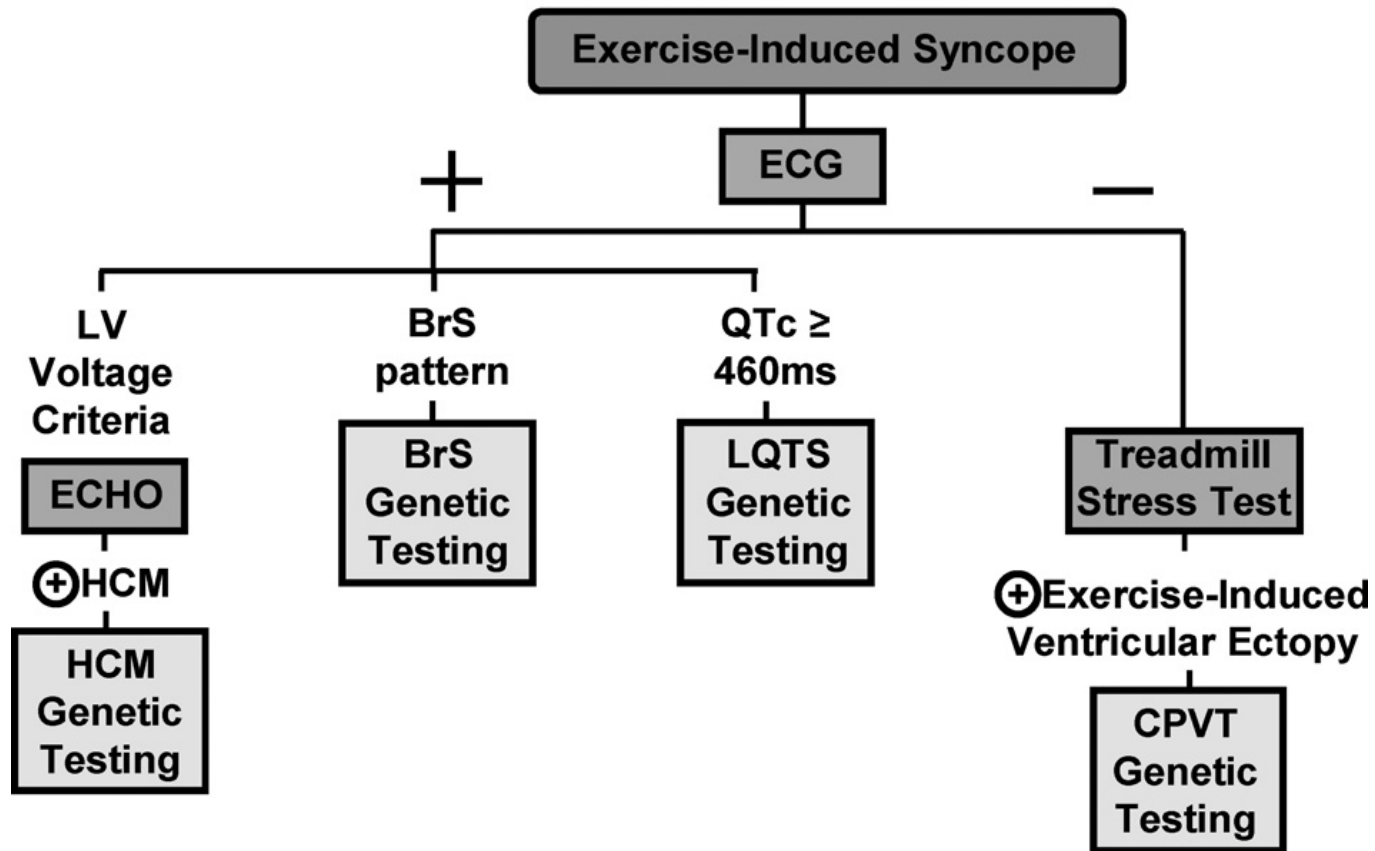
Impact of Familial Hypercholesterolemia Mutation Status on Coronary Artery Disease According to LDL Cholesterol Level



3. Rối loạn lipid di truyền (Heritable lipid disorders)



Xét nghiệm gen dựa trên hướng dẫn lâm sàng



Tính hữu dụng của XN gen

Bệnh	Chẩn đoán	Tiên lượng	Điều trị
HCM/DCM	+	+	-
LQTS	+	+	+
CPVT	+	-	-
BrS	+	+/-	-
FH	+	+	+

Genetic sequencing in cardiovascular diseases can benefit families.

Kết luận

- Bệnh tim mạch là bệnh phức tạp đa yếu tố
 - Xét nghiệm gen có vai trò hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng và dự phòng cho BN
 - Phục vụ điều trị theo hướng cá thể hóa
 - Ý nghĩa dự phòng cho gia đình
- làm cho y học trở nên chính xác (precision medicine)

Chân thành cảm ơn!

Thay lời kết

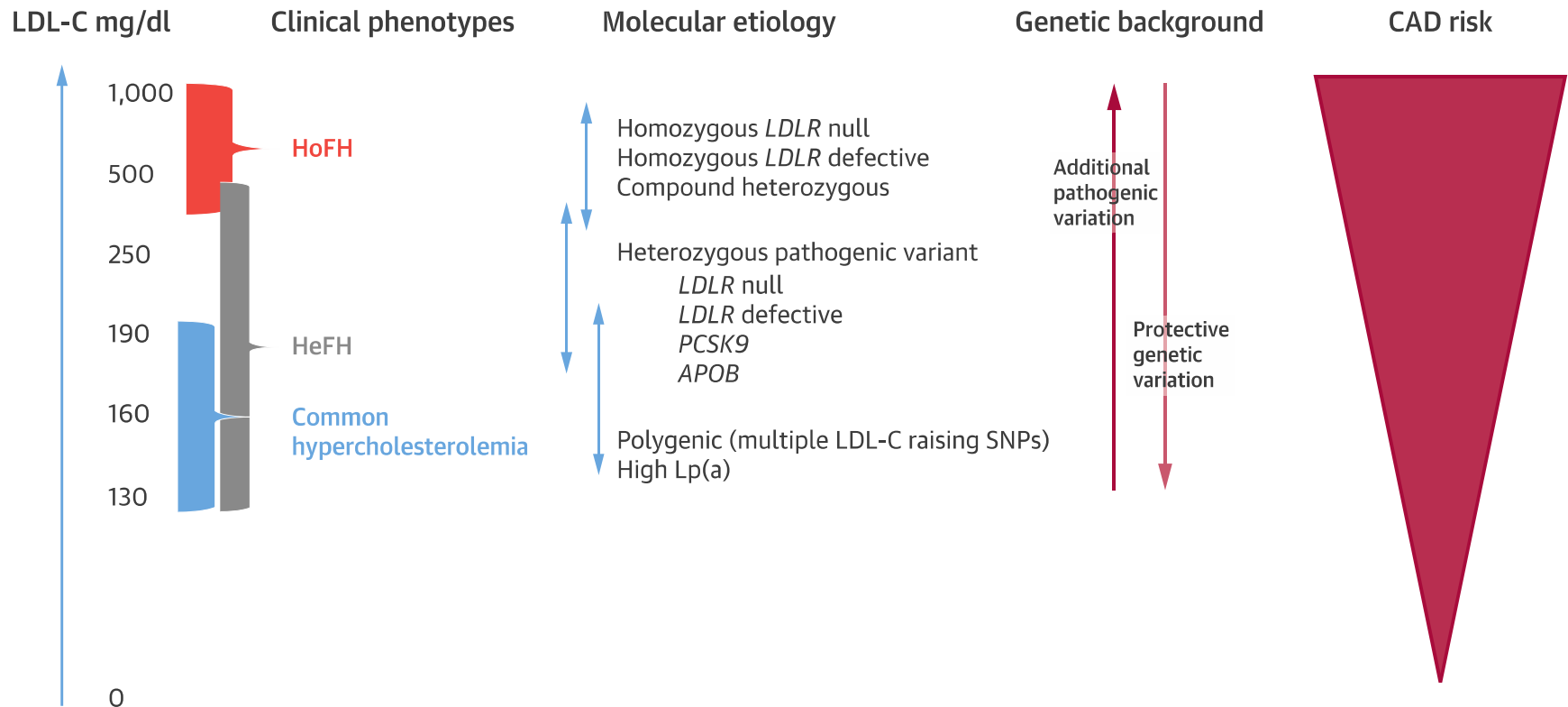
PAST	PRESENT	FUTURE
Intuition Medicine	Evidence-based Medicine	Precision Medicine
Signs and Symptoms	Clinical Trials	Algorithms

Gustavo Rosa Gameiro et. al. (2018)

Thay lời kết

**The genomics revolution is already here
– be prepared**

3. Rối loạn lipid di truyền (Heritable lipid disorders)



1. Aortopathy panel

(17 genes)

ACTA2; CBS; COL1A1; COL3A1; COL5A1;
FBN1; FBN2; FLNA; MED12; MYH11;
MYLK; SKI; SLC2A10; SMAD3; TGFB2;
TGFB1; TGFB2.

2. Arrhythmia full panel

(33 genes)

AKAP9; ANK2; CACNA1C; CACNA2D1;
CACNB2; CALM1; CALM2; CALM3; CASQ2;
CAV3; GJA5; GPD1L; HCN4; KCNA5;
KCND3; KCNE1; KCNE1L; KCNE2; KCNE3;
KCNH2; KCNJ2; KCNJ5; KCNJ8; KCNQ1;
NPPA; RYR2; SCN10A; SCN1B; SCN3B;
SCN4B; SCN5A; SNTA1; TRDN.

3. Congenital cardiac disorders panel

(18 genes)

GATA4; GATA5; GATA6; HAND1; HAND2;
IRX4; JAG1; MEF2C; MYOCD; NKX2-5;
NR2F2; SALL4; TBX1; TBX20; TBX3; TBX5;
TFAP2B; ZIC3.

4. Cardiomyopathy full panel

(62 genes)

ABCC9; ACTC1; ACTN2; ANKRD1; ANO5; BAG3;
CALR3; CAV3; CRYAB; CSRP3; DES; DMD; DSC2;
DSG2; DSP; DTNA; EMD; EYA4; FKTN; FXN; GAA;
GLA; ILK; JPH2; JUP; LAMP2; LDB3 (ZASP); LMNA;
MYBPC3; MYH6; MYH7; MYL2; MYL3; MYLK2;
MYOM1; MYOZ2; MYPN; NEBL; NEXN; PDLIM3; PKP2;
PLN; PRKAG2; PTPN11; RAF1; RBM20; RYR2; SCN5A;
SGCD; SLC25A4; TAZ; TCAP; TGFB3; TMEM43; TMPO;
TNNC1; TNNI3; TNNT2; TPM1; TTN; TTR; VCL.

5. Comprehensive cardiac panel

(109 genes)

ABCC9; ACTA2; ACTC1; ACTN2; AKAP9; ANK2; ANKRD1; ANO5; BAG3; CACNA1C; CACNA2D1; CACNB2; CALM1; CALM2; CALM3; CALR3; CASQ2; CAV3; CBS; COL1A1; COL3A1; COL5A1; CRYAB; CSRP3; DES; DMD; DSC2; DSG2; DSP; DTNA; EMD; EYA4; FBN1; FBN2; FKTN; FLNA; FXN; GAA; GJA5; GLA; GPD1L; HCN4; ILK; JPH2; JUP; KCNA5; KCND3; KCNE1; KCNE1L; KCNE2; KCNE3; KCNH2; KCNJ2; KCNJ5; KCNJ8; KCNQ1; LAMP2; LDB3; LMNA; MED12; MYBPC3; MYH11; MYH6; MYH7; MYL2; MYL3; MYLK; MYLK2; MYOM1; MYOZ2; MYPN; NEBL; NEXN; NPPA; PDLIM3; PKP2; PLN; PRKAG2; PTPN11; RAF1; RBM20; RYR2; SCN10A; SCN1B; SCN3B; SCN4B; SCN5A; SGCD; SKI; SLC25A4; SLC2A10; SMAD3; SNTA1; TAZ; TCAP; TGFB2; TGFB3; TGFB3R1; TGFB3R2; TMEM43; TMPO; TNNC1; TNNI3; TNNT2; TPM1; TRDN; TTN; TTR; VCL.