

Univ. Doz. DDr. Denisa Ilencikova
Fachärztin für Medizinische Genetik
Zentrum Medizinische Genetik Linz
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Med Campus IV.
4020 Linz, Krankenhausstraße 26-30
denisa.ilencikova@kepleruniklinikum.at

 **Kepler
Universitäts
Klinikum**

An

31.1.2019
Linz

Frau Dr. Charlotte Huber

Lungenkinder Forschungsverein
Wihlemstraße 19
1120 Wien

Danke Ihnen herzlich für die Unterstützung des Projektes:

"In Korrelation Setzen eines Echoparameter 4 D Strain rechter Ventrikel mit der Genetik um im Follow up einen neuen Prognosefaktor zu entwickeln."

Nun legen wir die detaillierte Projektbeschreibung bei.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen,



Univ. Doz. DDr. Denisa Ilencikova

Projektbeschreibung

Neuer Echoparameter 4 DS Train rechter Ventrikel in Korrelation mit genetischen Faktoren

Leiterin des Projekts:

Univ. Doz. DDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

Institut für Medizinische Genetik

Med Camp IV, Kepler Universitätsklinikum Linz

Medizinische Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz

Krankenhausstraße 26-30

4020 Linz / Austria

Tel. 05 055463-29605

Denisa.ilencikova@kepleruniklinikum.at

OA Dr. Charlotte Huber

Ordensklinikum Linz/ Elisabethinen

II Interne Abteilung, Kardiologie/Angiologie/Intensivmedizin

Fadingerstr. 1, 4020 Linz

Charlotte.Huber@Ordensklinikum.at

Univ. Doz. Dr. Hans- Christoph Duba

Institut für Medizinische Genetik

Med Camp IV, Kepler Universitätsklinikum Linz

Medizinische Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz

Krankenhausstraße 26-30

4020 Linz / Austria

Tel. 05 055463-29600

Hans-Christoph.Duba@kepleruniklinikum.at

Einleitung:

Die Identifikation von neuen prognostischen genetischen Faktoren bei Patienten mit Kardiomyopathien hat in vielerlei Hinsicht weitreichende medizinische Konsequenzen.

Alleine die molekulargenetische Differenzierung der Kardiomyopathie in völlig verschiedene Krankheitsbilder ermöglicht eine bessere Diagnostik, Risikoprädiktion und Entwicklung spezifischer Therapien (1). Mittlerweile wurden in mehr als 20 Genen Mutationen identifiziert, die mit der hypertrophe Kardiomyopathie und weitere 30 Gene, die mit einer Arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) assoziiert sind (2-4).

Zu der Diagnostik der krankheitsassoziierten Gene werden heutzutage Sequenzierverfahren der „nächsten Generation“ (Next Generation Sequencing = NGS) verwendet. Diese ermöglichen im Vergleich zu älteren Verfahren (z.B.: Sanger Sequenzierung) die

Sequenzierung großer DNA Mengen in kurzer Zeit. Durch die Einführung dieser Methoden können erstmals mit geringem Aufwand mehrere Gene gleichzeitig (Panel Sequenzierung), alle proteincodierenden Abschnitte der DNA (WholeExome Sequenzierung- WES) oder das gesamte Genom (Whole Genome Sequenzierung- WGS) sequenziert werden.

Die Einführung dieser Techniken führte in letzter Zeit zu einer deutlichen Zunahme in der Identifizierung der kausalen genetischen Veränderungen von neuen prognostischen Faktoren bei vielen Erkrankungen (5,6).

Da bei Patienten mit Lungenhochdruck die Rechtsventrikelfunktion überlebensbestimmend ist (7), bislang jedoch noch nicht geklärt ist, warum das rechte Herz unterschiedlich auf die Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf reagiert, sollen in der vorliegenden Studie die genetische Ursachen bei Patienten mit hohem Lungendruck zuerst bei bekannten kausalen Genen bei der hypertrophen Kardiomyopathie (morphologisch über eine segmentale oder globale Verdickung des linksventrikulären Myokards) und der ARVC und eventuell bei monogenen Erkrankungen (Erbkrankheiten) mit einer Rechtsherzhypertrophie mit unklarem genetischen Hintergrund geklärt werden, um neue genetische, prognostischen und ev. prädiktiven Faktoren zu entdecken.

Ziel dieser geplanten Studie ist, den genetischen Hintergrund bei Patienten mit einem Echoparameter 4 D Strain des rechten Ventrikels zu identifizieren.

Projektziele:

1. die Identifizierung der genetischen Ursache mittels der Mutationsanalyse der Kandidatengene, die mit einer Remodulierung des linken und rechten Ventrikels assoziiert sind), d.h. Zusammenstellen eines sog. Kardio-Genpanels.
2. die Identifizierung von neuen kausalen Genen bei Patienten Lungenhochdruck, die die Rechtsventrikelfunktion bestimmen.
3. die Korrelation der genetischen Ergebnisse mit einem Echoparameter 4 D Strain rechter Ventrikel.

Einschlusskriterien:

Für diese Studie werden Patienten rekrutiert, bei denen im Ordensklinikum Linz/Elisabethinen die Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie (WHO-Klasse I) gestellt wurde (Ordensklinikum Linz/Elisabethinen- Lungenhochdruckambulanz Leitung OA Dr. Regina Steringer-Mascherbauer) oder welche am Institut für medizinische Genetik im Kepler Universitätsklinikum (Leiter: Univ. Doz. Dr. H-Ch. Duba) mit pulmonalarterieller Hypertonie WHO-Klasse I betreut werden.

Für eine Teilnahme an dieser Studie müssen folgende Parameter vorliegen:

1. Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertoni WHO-Klasse I (Rechtsherzkatheter, Ausschluß anderer Ursachen für Lungenhochdruck).
2. Durchführung des 4 D Strain rechter Ventrikel.
3. Einverständnis der Patienten zur genetischen Untersuchung
4. Genetische Untersuchung auf Kandidatengene mit Hilfe eines eines Kardiopanel. Falls die initiale genetische Testung ein negatives Testergebnis' ergab, wird mit einer erweiterten Genomanalyse fortgesetzt.

5. Prüfen der individuellen Krankengeschichte und der Familienanamnese des Patienten: es muss der V.a. eine monogene Erbkrankheit bestehen

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer monogen bedingten Erkrankung bei denen das Kandidatengen bekannt ist bzw. in der klinischen Routine bereits diagnostiziert wurde.
- Patienten unter 18 Jahren ohne Einverständnis der Erziehungsberechtigten

Ablauf der Studie:

1. Rekrutierung/ Prüfung der Einschlusskriterien
2. Genetisches Beratungsgespräch, Aufklärung und Einwilligungserklärung
3. Einschluss der Patienten in die Studie
4. Erhebung von Befunden zur Dokumentation des Phänotyps
5. Blutabnahme
6. Extraktion der DNA, genetische und bioinformatische Analyse
Bei 30 Patienten mit Pulmonalerterieller Hypertonie WHO I und erfasstem 4D-Strain rechter Ventrikel werden periphere Blutproben durch NGS Sequenzierung (Kandidatengene) untersucht. Falls die Einschlusskriterien erfüllt werden, wird die Probe im Rahmen der Forschung einer EXOM/GENOM Analyse zugeführt.
Die Exom/Genomdaten werden analysiert und ausgewertet. Erhalten Sie Informationen über die Art eines genetischen Fehlers bei einem Patienten, werden sie diesem in einem Beratungsgespräch erläutert.
7. Zweites genetisches Beratungsgespräch
8. Archivierung der DNA und Pseudonymisierung der erhobenen Daten
9. Auswertung der genetischen Daten und Korrelation zwischen dem Genotyp und Phänotyp

Abschluss der Studie:

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahren ist die genetische Ursache von rechtsventrikulären remodulierenden Veränderungen bei Patienten mit Lungenhochdruck bis dato nicht geklärt. Durch den Einsatz neuartiger molekularbiologischer Untersuchungsmethoden könnte diese Studie dazu beitragen, einen Teil dieser Erkrankungen genetisch aufzuklären.

Die voraussichtlichen Kosten für das Projekt betragen 15 000 EUR

Dauer des Projektes: 1.3.2019 - 1.3.2020

Literatur:

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ: New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2015;65: 1249-54.

2. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al.: Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1915-28.
3. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al.: Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 180-8.
4. Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242-55.
5. Li Q, Gruner C, Chan RH, et al.: Genotype-positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 416-22.
6. Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG, Seidman CE: Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcripts in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 2013; 342: 111-4.
7. van de Veerdonk MC¹, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A
Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy.
J Am Coll Cardiol. 2011 Dec 6;58(24):2511-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.



Univ. Doz. DDr. Denisa Ilencikova

Linz, am 1.2.2019