

# Genetikai vizsgálatok örökletes kardiovaszkuláris betegségekben

Nagy Beáta<sup>1</sup>, Csonka Katalin<sup>1</sup>, Fekete Bálint András<sup>2</sup>, Dohy Zsófia<sup>2</sup>, Szabó Liliána<sup>2</sup>, Fintha Attila<sup>1</sup>, Matolcsy András<sup>1</sup>, Merkely Béla<sup>2,3</sup>, Vágó Hajnalka<sup>2,3\*</sup>, Bődör Csaba<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Sportorvostan Tanszék, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levelezési cím: Dr. Vágó Hajnalka, e-mail: vago.hajnalka@med.semmelweis-univ.hu,

Dr. Bődör Csaba, e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

A DNS-szekvenálási technológiákban bekövetkezett dinamikus fejlődésnek köszönhetően ismereteink számos kardiológiai betegség, így a cardiomyopathiák, az aritmiászindrómák és az aortopathiák genetikai alapjainak megértésében is jelentősen bővültek az elmúlt években. A genetikai háttér jobb megértése mellett előrelépések történtek a kezelési lehetőségek terén is, amelyek megkövetelik a pontos diagnózisalkotást és a páciensek rizikóbecslését. A genetikai vizsgálatok integrációja a diagnosztikai eljárások sorába segít a prognózis meghatározásában és a személyre szabott klinikai menedzsment kialakításában. A genetikai vizsgálat célja a betegséget okozó mutáció azonosítása, majd a fokozott rizikójú családtagok preszimptomatikus vagy prediktív tesztelése. A kardiológus kulcsszerepet tölt be azon páciensek kiválasztásában, akik profitálhatnak a genetikai vizsgálatból, amihez elengedhetetlen a genetikai vizsgálatok alapjainak ismerete. Jelen összefoglaló közleményben rövid áttekintést adunk a gyakoribb örökletes kardiovaszkuláris betegségek genetikai hátteréről, a klinikai genetika általános szabályairól, a kardiogenetikai vizsgálat gyakorlati alkalmazásáról és bemutatjuk eddigi vizsgálati eredményeinket ezen betegcsoportokban.

**Kulcsszavak:** örökletes kardiovaszkuláris megbetegedés, új generációs szekvenálás, kardiogenetika, klinikai genetika

## Genetic testing in hereditary cardiovascular diseases

Our knowledge in cardiovascular diseases, such as cardiomyopathies, arrhythmias and aortopathies has expanded in the last few years owing to the dynamic development of DNA-sequencing methods. Besides better understanding the genetic background of these diseases, progression has been made in therapeutic arena of these diseases as well, requiring precise diagnosis and advanced patient risk stratification. Genetic testing as a diagnostic tool helps to refine the prognosis of the disease and paves the way towards a personalized patient management. The aim of genetic testing is to identify the disease-causing variants in the index patient, followed by presymptomatic or predictive testing of the relatives with increased risk for the disease. Cardiologists play a key role in selection of patients who may benefit from genetic testing, to which understanding of basics of genetic analyses is necessary. This article serves as a short overview of the genetic background of common hereditary cardiovascular diseases, general rules of clinical genetics and practical application of cardiogenetic testing. Finally, we present our initial genetic testing results in this patient group.

**Keywords:** hereditary cardiovascular disease, next-generation sequencing, cardiogenetics, clinical genetic

\*Egyenlően járultak hozzá.

A kézirat 2022. 02. 02-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 03. 10-én került elfogadásra.

## Bevezetés

A humán betegségek patomechanizmusának megértésében hatalmas előrelépésnek számított az emberi genom szekvenciájának feltérképezése a kétezres évek elején (1). Néhány évvel később az új generációs szekvenálás (NGS) bevezetésével a technológia költségei drámaian csökkentek, így széles körben elérhetővé vált a kutatólaboratóriumok számára, amellyel a legtöbb betegség genetikai hátterének megismerése lehetővé vált. Azonban továbbra is számos gén biológiai jelentősége tisztázatlan, és egy betegséget okozó genetikai eltérés több fenotípus képében is megjelenhet, amely további módosító tényezők, környezeti hatások szerepére utal, befolyásolva ezzel a kiváltó genetikai eltérés expresszióját. Az új technológiáknak köszönhetően a kardiológiai betegségek területén is bővült a tudásunk, így a diagnosztikában, családszűrésben, rizikóstratifikációban is precíziós orvoslás irányú szemléletváltás történt (2). Napjainkban a genetikai vizsgálatok a kardiológiai klinikai gyakorlat részévé váltak, így a Semmelweis Egyetemen is beállításra került egy 174, kardiovaszkuláris betegségekhez kapcsolódó génből álló NGS-vizsgálat a magyar kardiológiai betegek teljes körű kivizsgálásának céljából. Az elmúlt egy évben közel 100 beteg kardiogenetikai vizsgálatát végeztük el, akik klinikai genetikai tanácsadás keretében vehették át elkészült leleteiket.

## Genetikai vizsgálatok szerepe az egyes betegcsoportokban

### Cardiomyopathiák

A cardiomyopathia hátterében gyakran áll patogén genetikai eltérés, beleértve a hipertrófiás cardiomyopathiát (HCM), a dilatatív cardiomyopathiát (DCM), aritmogén cardiomyopathiát (ACM), a restriktív cardiomyopathiát (RVC), és a bal kamrai non-kompakt cardiomyopathiát (LVNC, left ventricular non-compaction cardiomyopathy). A cardiomyopathia hátterében álló leggyakoribb géneket és a szívizomszövetben betöltött szerepüket az 1. táblázat tartalmazza.

### Hipertrófiás cardiomyopathia

A genetikai vizsgálat fontos szerepet tölt be a HCM diagnózisában, valamint a betegek és családtagjainak kivizsgálásában és kezelésében. A HCM autoszomális domináns öröklődésű, így az utódokban 50% eséllyel jelenik meg ugyanaz a betegséget okozó genetikai variáns, mint a szülőben (3). Genetikai konzultáció és genetikai vizsgálat elvégzése ajánlott minden HCM-es fenotípusú beteg esetén, amely megerősítheti a diagnózist és lehetővé teszi a veszélyeztetett családtagok szűrését is (4). A HCM-et elsősorban a szarkomer proteinek kódoló gének mutációi okozzák, amely gének rosszul tolerálják a genetikai variabilitást. Génpanelünk tartalmazza a HCM-ben vizsgált 8 leggyakoribb szarkomer gént: *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*,

*TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*. A szarkomer géneken túl fontos a betegekben a *GAA* (Pompe-kór), *PRKAG2* (glikogéntárolási-betegség), *LAMP2* (Danon-betegség) és *GLA* (Fabry-kór) fenokópia géneket is analizálni, amelyek klinikailag hipertrófiás cardiomyopathia képében jelenhetnek meg. Fabry-kór esetében az  $\alpha$ -galaktozidáz-A enzimaktivitás mérése az ismeretlen szignifikanciájú *GLA*-variánsok besorolásában is segíthet (5).

### Dilatatív cardiomyopathia

A DCM-re kifejezett lókuszheterogenitás jellemző, a többi cardiomyopathiával ellentétben patogenezisében számos genetikai eltérés szerepet játszhat (6). Többek között citoskeletális (*DES*), mitokondriális (*tRNS*), szarkomerikus (*TTN*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *FLNC*), dezmoszomális (*DSP*), maghártya-asszociált (*LMNA*) és RNS-kötő fehérjéket kódoló (*RBM20*) gének hozhatók összefüggésbe a DCM kialakulásával. A legismertebb közülük a *TTN*-gén, amely a legnagyobb szívben expresszálandó proteint, a titint kódolja. A titin a szarkomer kontrakcióját és jelátvitelét szabályozza. A *TTN* a szív fejlődése során alternatív splicing segítségével igazodik a fiziológiai állapothoz, amely megnehezíti a genetikai analízisét. A *TTN* missense mutációi mellett egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a trunkáló variánsoknak, amelyek megváltoztatják a titin szerkezetét, és az esetek 18-25%-ában felelősek a DCM kialakulásáért (7). Jelen tudásunk szerint trunkáló variánst hordozó egyéneknél részletes kardiológiai klinikai kivizsgálás szükséges, azonban, feltehetően az inkomplett penetrancia miatt, összefüggése a betegség prognózisával nem egyértelmű (8).

A lamin A/C-gén (*LMNA*) mutációi a második leggyakrabban azonosított eltérések DCM-ben. Az *LMNA* egy intermedier filamentum proteint kódol, amely szerepet játszik a sejtmag strukturális integritásának fenntartásában, génexpressziós szabályozásban, mechanikus érzékelésben és transzdukcióban, valamint transzportfolyamatokban. Az *LMNA*-mutációk gyakran ingerületvezetési zavarokat, kamrai aritmiákat vagy akár hirtelen szívhalált is okozhatnak, amelynek patomechanizmusa ma is aktívan kutatott terület. Az *LMNA*-mutáció típusa befolyásolhatja a cardiomyopathia prognózisát és terápiáját is, mivel a non-missense (indel/trunkáló, splicing régiót érintő) *LMNA*-variánsok magasabb aritmia-ritikával járhatnak, mint a missense mutációk (9). Az American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) 2017-es ajánlása szerint azon Lamin A/C-mutáció okozta cardiomyopathiában szenvedő betegek esetében, akik legalább két rizikófaktornal (nem tartós kamrai tachycardia, LVEF <45%, non-missense mutáció, férfinem) bírnak, a hirtelen szívhalál megelőzése céljából primer prevencióként implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD) beültetése ajánlott (IIa osztály, B-evidenciaszint) (10). Az Európai Kardiológusok Társasága 2020-ban megjelent Sportkardiológiai ajánlása alapján is az *LMNA/C*-mutációval

1. TÁBLÁZAT. Cardiomyopathiákban szerepet játszó gének

| Betegség                              | Gén(ek)   | Fehérje  | Érintett szövet vagy útvonal   |
|---------------------------------------|---|--|--|
| Hipertrófiás cardiomyopathia          | <i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, ACTN2, CSRP3</i> | Myosin heavy chain 7, myosin-binding protein C, troponin T2, troponin C1, troponin I3, tropomyosin 1, myosin light chain 2, myosin light chain 3, actin alpha cardiac muscle 1, actinin alpha 2, cysteine and glycine rich protein 3 | szarkomerszerkezet és -funkció   |
|                                       | <i>PLN</i>  | phospholamban  | kalcium-homeosztázis   |
|                                       | <i>TTR</i>  | transthyretin  | retinol- és tiroxintranszport  |
|                                       | <i>PRKAG2</i>   | protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2   | ATP szabályozás  |
|                                       | <i>LAMP2, GLA</i>   | lysosomal-associated membrane protein 2, galactosidase alpha   | lizoszómális fehérjék  |
| Dilatatív cardiomyopathia             | <i>TTN, MYH7, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1</i>                                     | Titin, myosin heavy chain 7, troponin T2, troponin C1, troponin I3, tropomyosin 1  | szarkomerszerkezet és -funkció   |
|                                       | <i>LMNA</i>   | lamin A/C  | maghártya, mechanikus érzékelés és transzdukcióban, transzportfolyamatok |
|                                       | <i>BAG3</i>   | BAG cochaperone 3  | antiapoptotikus fehérje  |
|                                       | <i>RBM20</i>  | RNA-binding motif protein 20   | splicing szabályozás   |
|                                       | <i>PLN</i>  | phospholamban  | kalciumhomeosztázis  |
|                                       | <i>SCN5A</i>  | sodium voltage-gated channel alpha subunit 5   | nátrium-ioncsatorna  |
|                                       | <i>DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2</i>  | Desmin, desmocollin 2, desmoglein 2, desmoplakin, juncionális plakoglobin, plakophilin 2   | intermediér filamentum, dezmoszómális fehérje                            |
| Aritmogén cardiomyopathia             | <i>LMNA</i>   | lamin A/C  | maghártya, mechanikus érzékelés és transzdukció, transzportfolyamatok    |
|                                       | <i>PLN, RYR2</i>  | phospholamban, ryanodine receptor 2  | kalciumhomeosztázis  |
|                                       | <i>SCN5A</i>  | sodium voltage-gated channel alpha subunit 5   | nátrium-ioncsatorna  |
|                                       | <i>TMEM43</i>   | transmembrane protein 43   | maghártya-asszociált fehérje   |
|                                       | <i>TTN</i>  | titin  | szarkomerszerkezet és -funkció   |
| Bal kamrai nonkompakt cardiomyopathia | A beteg fenotípusának megfelelő cardiomyopathiagének                            |  |  |
| Restriktív cardiomyopathia            | HCM és DCM gének  |  |  |

Otto C . M. és mtsai, Heart 2020 alapján

rendelkező sportolók szigorúbb megítélése szükséges, náluk a nagy intenzitású sporttevékenység nem ajánlott függetlenül a klinikai panaszok, illetve bal kamrai ejekciós frakciótól (11). Az *LMNA*-asszociált DCM forrógó terület gyógyszerkezelés szempontjából is. Ezen mutációt hordozó betegekben az mTOR útvonal és a MAPK-jelátvitel aktiválódását figyelték meg, amelyek esetleges terápiás célponttá válhatnak a jövőben (9).

**Aritmogén cardiomyopathia**

Az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) genetikai és fenotípusbeli átfedést mutat az aritmogén bal kamrai cardiomyopathiával, illetve sok esetben kétkamrás érintettség van jelen, ezért manapság összefoglaló

néven aritmogén cardiomyopathiaként (ACM) emlegetik ezt az entitást. Az ACM-et kezdetben a dezmoszóma betegségének tartották, mivel az ACM-esetek több mint felében a *DSC2, DSG2, DSP, PKP2, JUP* dezmoszómális fehérjéket kódoló gének mutációi azonosíthatóak (1. táblázat) (12). A genetikai elemzést nehezítheti a digénes vagy poligénes öröklődés és összetett („compound”) heterozigótáság, ami emellett változó expresszivitással vagy csökkent penetranciával társulhat. Nagy intenzitású sporttevékenység az ACM-es betegeknek egyértelműen a betegség progresszióját eredményezi, így a jobbkamra-tágulat kifejezettebbé válását, és a malignus kamrai ritmuszavarok gyakoribb előfordulását. Emiatt az ESC Sportkardiológiai ajánlása alapján az in-

tenzív sporttevékenység végzése nem javasolt ezen betegeknek, beleértve a fenotípus negatív, de genetikailag igazolt dezmoszómális génvariánst (11). A strukturális átrendeződés mértéke kulcsfontosságú a kamrai aritmiák keletkezésében. A dezmoszómális gének mutációi nem specifikusak ACM-re, ezen patogén variánsait DCM-es betegek vizsgálata során is leírták (13). Multigénes panelekkel végzett elemzések során fény derült további, nem dezmoszómális gének (*LMNA*, *RBM20*, *FLNC*) szerepére is az ACM patogenezisében.

### Restriktív cardiomyopathia

Az RCM ritka cardiomyopathia, amely lehet örökletes vagy szerzett, de szisztémás betegség részeként is megjelenhet. Az idiopátiás RCM-esetek több mint 60%-ában található patogén vagy valószínűleg patogén mutáció, többek között a *MYH7*, *DES*, *FLNC*, *MYBPC3*, *LMNA* génekben, amely alapján ezen betegcsoportban genetikai vizsgálat elvégzése indokolt (14). A szívamioidózis különböző típusait fontos elkülöníteni az egyéb RCM-formáktól a betegség progresszív lefolyása és a különböző kezelési stratégiák miatt. Az elmúlt évek kutatásainak eredményeként jelentős fejlődésnek lehetünk szemtanúi az örökletes transztiretin amiloidózis célzott terápiáját illetően, amely ösztönzően hat a genetikai vizsgálatokra is (15). Az RCM hátterében ritkán állhat hemokromatózis is, amely a szérumvas, ferritin és transferrin szaturációjának mérésével könnyen diagnosztizálható. A hemokromatózis leggyakoribb formájában a HFE-gén homozigóta mutációi igazolhatók, fontos megjegyezni azonban, hogy a kaukázusi populáció 6%-a heterozigóta és 0,4%-a homozigóta a HFE mutációira nézve, amelyek nem feltétlenül jelentenek fokozott rizikót a megbetegedésre (16).

### Bal kamrai nonkompakt cardiomyopathia

Az LVNC három anatómiai eltérésből tevődik össze: kifejezett bal kamrai trabekuláltság, vékony kompaktizomzat, és mély intertrabekuláris recesszusok. Non-kompaktáció megfigyelhető egészséges egyéneknél, sportolóknál, terhes nőknél vagy szisztémás betegségekhez társulva is, ezért az LVNC-cardiomyopathia diagnózisa megfelelő körültekintéssel állítható csak fel, jó balkamra-funkció, negatív személyes és családi anamnézis mellett inkább morfológiai leírásként alkalmazandó. Mivel LVNC előfordulhat DCM, HCM, RCM, ACM fenotípusokkal együtt, ezért a genetikai vizsgálat során talált variánsok inkább a háttérben álló cardiomyopathia genetikai okaiként értelmezhetők, és nem a non-kompaktációt kiváltó mutációként (17). Klinikai családszűrés elvégzése javasolt annak feltérképezésére, hogy a non-kompakt jellemvonás örökletes vagy sporadikus. A jelenlegi ajánlások szerint genetikai vizsgálat ajánlott cardiomyopathia és LVNC együttes előfordulása, LVNC-vel társuló szindrómák, vagy véletlenül felfedezett LVNC esetén (18). Jelenleg nem ismert LVNC-vel egyértelműen összefüggésbe hozható genetikai eltérés,

ezért rutinszerűen a cardiomyopathiára jellemző gének vizsgálata javasolt (19). Tünetmentes, egyébként normál szívfunkciójú egyénben azonosított LVNC-fenotípus esetén genetikai analízis nem szükséges.

### Vaszkuláris megbetegedések/aortopathiák

Az ereket leggyakrabban érintő betegség az ateroszklerózis, amelynek genetikai háttere komplex, patogenezisében több száz vagy ezer egy nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism, SNP) játszhat szerepet, amelyek egyenként kis hatással bírnak a betegség kialakulására. Azonban léteznek olyan érbetegségek is, amelyek létrejöttéhez egyetlen gén eltérése elegendő, ezek jellemzően Mendeli-öröklésmenetet mutatnak. A mellkasi aortaaneurizmával járó betegségek a leggyakoribbak a monogénes, artériadilatációt okozó kórképek közül. Közel 30%-ukhoz köthető patogén genetikai eltérés, döntően a simaizomsejt-funkcióban szerepet játszó proteinek, extracelluláris mátrix integritását fenntartó fehérjéket kódoló génekben és a TGF- $\beta$  jelátviteli útvonalban. A *Marfan*- (*MFS*), *Loeys-Dietz*- (*LDS*) és vaszkuláris *Ehlers-Danlos*- (*vEDS*) szindrómák tünetei átfedőek lehetnek, így gyakran genetikai vizsgálat szükséges a végleges diagnózis felállításához. Nem szindromatikus esetekben általában hiányoznak a non-kardiovaszkuláris eltérések, ezért nincsenek nyilvánvaló fizikai jellegzetességeik, így a genotípus meghatározása segíthet a pontos diagnózis felállításában és a betegség prognózisának megállapításában is. Szinte minden *LDS* vagy *vEDS* esetén található patogén vagy valószínűleg patogén variáns a társuló génekben (20, 21). Ismertek specifikus genotípus-fenotípus összefüggések is egyes betegségekben, amelyek irányíthatják a gyógyszeres vagy sebészi kezelést, javítva ezzel a betegség kimenetelét. A *vEDS* kialakulásáért felelős *COL3A1*-génben kialakuló glicinsubsztitúció, inframe inzerció vagy delécio kevésbé súlyos fenotípussal társul, mint a haploinsufficienciához vezető nullallélok létrejötte (22). Az *MFS*-es betegekben a ciszteinmaradványokat érintő *FBN1*-variánsok esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki aortadilatáció és szemészeti manifesztáció, míg a trunkáló vagy splicing *FBN1*-variánst hordozó betegekben gyakrabban alakul ki aortadisszekció és nagyobb valószínűséggel szorulnak műtétre. Az *FBN1*-gén 24-32-es exonjainak mutációi esetén a betegség már fiatalabb korban manifesztálódik, és súlyos aortakomplikációkkal társul (23). A Clinical Genome Resource (ClinGen) ajánlása szerint 9 gén társítható egyértelműen örökletes mellkasi aortaaneurizmával és disszekcióval járó betegségekhez: *ACTA2*, *COL3A1*, *FBN1*, *MYH11*, *MYLK*, *SMAD3*, *TGF- $\beta$ 2*, *TGF- $\beta$ 1*, és *TGF- $\beta$ 2* (24).

### Aritmiák

A hosszú QT-szindróma (Long QT syndrome, LQTS) és a *Brugada-szindróma* (BrS) potenciálisan letális kimenetelű kamrai ritmuszavarokkal járó betegségek, ezért az

elmúlt években intenzív kutatások folytak a diagnosztikájuk és kezelési lehetőségeik javítása érdekében.

A veleszületett LQTS a szoros genotípus-fenotípus összefüggéseknek köszönhetően egyike azon kevés monogénes kardiovaszkuláris betegségnek, amelyben a genetikai eltérés diagnosztikai szereppel bír, meghatározza a prognózist és befolyásolhatja a terápiás döntést is. Az American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) és a European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS) szerint I. osztályú ajánlás genetikai tanácsadást és genetikai vizsgálatot végezni a következő esetekben:

1. erős klinikai gyanú esetén (Schwartz-score  $\geq 3,5$ );
2. tünetmentes, negatív családi anamnézisű esetekben, ha a sorozat EKG-n idiopátiás QT<sub>c</sub>-megnyúlás látható; és
3. rokonok kaszkád szűrése esetén, ha az index páciensnél patogén/valószínűleg patogén mutációt azonosítottak.

Klinikailag hosszú QT-szindróma gyanús betegek 80%-ában található mutáció a 3 kanonikus, LQTS-ra hajlamosító génben (*KCNQ1/LQT1*, *KCNH2/LQT2* és *SCN5A/LQTS3*) (25, 26). A genotípus-fenotípus összefüggések szerint LQTS1-ben az emocionális stressz és fizikai aktivitás, míg LQTS2-ben a hirtelen zaj, hypokalaemia és szülés utáni időszak lehet triggere a kardiális eseményeknek, LQTS3-ban pedig alvás vagy pihenés közben alakul ki aritmia. A génspecifikus triggererek kerülése LQTS-betegek esetében fontos szereppel bírhat (27).

A LQTS-sel ellentétben a genetikai vizsgálat szerepe a *Brugada-szindrómás* betegek diagnózisában és klinikai vezetésében napjainkban még jóval kisebb. A BrS hátterében mintegy 20-30%-ban azonosítható a *SCN5A* patogén vagy valószínűleg patogén funkcióvesztő mutációja. A *SCN5A* (nátrium-ioncsatornát kódoló gén) az egyetlen hajlamosító gén, amely a ClinGen osztályozás szerint egyértelműen összefüggésbe hozható a BrS-sel (28). A fennmaradó esetekben „minor” hajlamosító gének (*CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *PKP2*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*) játszhatnak szerepet, amelyek befolyásolják a nátriumáramlást. Úgy tűnik, a BrS-komplex folyamatok eredménye, amelyben közrejátszik a csökkent depolarizációs tartalékkal járó genetikai hajlam, a kor (29), a férfinem (29), a láz (30), és egyes gyógyszerek is. A BrS patogenezisében feltehetően a genetikai eltérés miatt kialakult nátriumhomeosztázis-zavar játszik kulcsszerepet, amely fokozott miocitanekrózishoz, gyulladásához és fibrózishoz vezethet a jobb kamrai kiáramlási traktusban (RVOT) szubepikardiálisan. Ezen területen megszakad az ingerület haladásának folytonossága, amely megteremti az alapját a malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának (31). Az AHA/ACC (32), ESC (33), HRS/EHRA (34) ajánlások alapján a *SCN5A*-gén specifikus vizsgálata javasolt a klinikailag gyanús páciensben, az esetlegesen érintett elsőfokú rokonok felderítésének céljából.

Már 20 éve annak, hogy leírták az első génmutációt

katekolaminerg polimorf ventrikuláris tachycardiában (CPVT) (35). A genetikai vizsgálat alapvető szerepet tölt be a betegség diagnosztikájában, a jelenlegi ajánlások szerint a *RYR2*- vagy *CASQ2*-gének patogén variánsai még klinikai fenotípus hiányában is elegendőek a CPVT diagnózisának felállításához (33). A *RYR2* (ryanodinreceptor-2) a szarkoplazmás retikulum Ca<sup>2+</sup>-csatornáját kódolja, amelynek elégtelen működése mutációtól függően különböző mechanizmusokon keresztül, kórosan megnövekedett intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-koncentrációhoz és potenciálisan életveszélyes kamrai ritmuszavarokhoz vezethet. Az autoszomális domináns öröklődésű CPVT-ben azonosított *RYR2*-variánsok után a CPVT recesszív formájában (CPVT-2) a *CASQ2*-homozigóta mutációinak szerepét is leírták (36). A *CASQ2* a kardiális kalszekvesztrint kódolja, amely a *RYR2* makromolekula komplex része, és gátolja a *RYR2* nyitását alacsony intraszarkoplazmatikus Ca<sup>2+</sup>-koncentráció esetén (37). Atípusos CPVT-csoportba sorolhatók azon betegek, akik fenotípusa átfedést mutat a QT-megnyúlással járó eltérésekkel és a katekolamin-mediált kamrai tachycardiákkal. Ezen csoportba tartozó betegeknél a *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* kalmodulint kódoló gének, *TRDN* kardiális triadint kódoló gén, *TECRL* transzenoill-CoA redukáz-szerű fehérjét kódoló gének mutációi játszhatnak szerepet. A *RYR2* funkcióvesztő mutációi is ebbe a csoportba sorolhatók. Ezen specifikus genetikai eltérések felfedezése új, célzott, génterápia alapú kezelési perspektívát nyitott CPVT-ben, amely aktívan kutatott terület napjainkban (38).

## Kinek javasolt kardiogenetikai vizsgálat?

Kardiogenetikai kivizsgálást az érintett család azon tagjában érdemes kezdeni, akiben a legnagyobb valószínűséggel megtalálható a kóros variáns. Ez általában a súlyosabb tünetekkel jelentkező vagy a fiatalabb életkorban tünetessé váló egyént jelenti (ún. indexpáciens). Örökletes kardiovaszkuláris betegség gyanúját keltő tüneteket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ha az indexeset autopszia során kerül felfedezésre, posztmortem szövet analízise ajánlott („molekuláris autopszia”). Amennyiben genetikai vizsgálattal olyan valószínűleg patogén/patogén variáns mutatható ki, amely illeszkedik a klinikai jellemzőkhöz, a többi családtag klinikai és genetikai vizsgálata is javasolt. Ha a szülők negatívak az adott variánsra nézve, valószínűleg *de novo* mutáció alakult ki az indexpáciensben.

Autoszomális domináns öröklődésű cardiomyopathia esetén a páciens utódai 50% eséllyel öröklik a patogén allélt. A genotípus pozitív családtagoknak rendszeres klinikai kontroll javasolt, az adott variánsra negatív testvér vagy gyermek azonban mentesül a további vizsgálatok alól, bennük nem emelkedett a rizikó az adott betegség kialakulására, és tovább sem adhatják utódjaiknak a betegséget.

**2. TÁBLÁZAT.** Öröklődő kardiovaszkuláris betegségre utaló klinikai jellemzők

|   |
|---|
| Hirtelen szívhalál  |
| Pozitív családi anamnézis   |
| Fiatalon megjelenő klinikai tünetek                                   |
| Képkötő vizsgálattal felfedezett strukturális eltérés                 |
| Aritmiaszindrómára utaló kóros EKG-eltérés                            |
| Terhelés alatti ájulás  |
| Arteria carotis disszekció  |
| Mellkasi aortaaneurizma vagy -disszekció                              |
| Szupravulváris aortasztenózis, bicuspidalis aortabillentyű            |
| Veseületett szívfejlődési rendellenességhez társuló disz-morfias arc  |
| Veseületett szívfejlődési rendellenességhez társuló egyéb anomáliák   |
| Szívbetegség fejlődésbeli elmaradással vagy értelmi fogyaté-kossággal |

**Mi várható a kardiogenetikai vizsgálatról?**

A genetikai eredmények jelentősége egyre nő a kardiológiában, és mára a betegek és családtagjaik széles körű kivizsgálásának részét képezi. A specifikus patogén variáns segíthet a diagnózis felállításában és a prognózis meghatározásában, ismerete befolyásolhatja a beteg vezetését, beleértve a kontrollok gyakoriságát, a megfelelő gyógyszeres kezelést (például enzimpótlás Fabry-kórban), eszközös terápiát (implantálható kardioverter-defibrillátor, ICD), fizikai aktivitást, aortaműtétet vagy szívtranszplantációt. Fabry-kór kivül a genotípus egyéb területeken is hatással lehet a terápiás döntésre. Cardiomyopathiában az *LMNA*, *FLNC*, *DSP*-gének egyes variánsai súlyosabb aritmia-akkal társulnak, emiatt ezen esetekben korábbi antiaritmias kezelés szükséges (32, 39, 40). A fent említett okok mellett a kardiogenetikai vizsgálat egyik legfontosabb célja, hogy akár tünetmentes állapotban felfedje az adott betegségre magas rizikóval bíró családtagokat, és emiatt költséghatékonyabb vizsgálat, mint önállóan a klinikai szűrés (41). Fiatal betegek esetében családtervezés szempontjából is kiemelt jelentőségű a gyermek genetikai rizikójának meghatározása.

**Az új generációs szekvenálás (NGS) szerepe az örökletes kardiovaszkuláris megbetegedésekben (rövid technológiai összefoglalás)**

Az új generációs szekvenálás (Next Generation Sequencing, NGS) lehetővé teszi bármely kardiovaszkuláris fenotípushoz kapcsolódó gének egyidejű tesztelését, így napjainkra a multigénes molekuláris genetikai vizsgálatok a gyakorlatban is irányadó módszerré váltak a szív- és érrendszeri betegségek gyógyászatában (42). Az NGS sikeresnek bizonyult az új, kóroki mutációk

azonosításában és a Mendeli-betegségek diagnosztikájában, amelyek akár egyetlen gén egyetlen variánsára vezethetők vissza. Ez a technológia lehetőséget biztosít több gén párhuzamos elemzésére is anélkül, hogy ismernénk az egyes betegségek hátterében álló biológiai mechanizmusokat, ezzel hozzájárulva ismereteink bővítéséhez a komplex betegségek patológiájával kapcsolatban. Továbbá, az NGS hasznos módszer lehet a ritka variánsok azonosítására kisebb családokban is, így lehetőség van az egyénre szabott és informatív tanácsadásra a családtagok számára (43).

Az NGS kifejezés több szekvenálási technológia leírására használatos, amelyek lehetővé teszik több DNS- és RNS-molekula egyidejű szekvenálását. A technikai részletekben mutatkozó különbségek ellenére valamennyi NGS-technológia közös tulajdonságokkal rendelkezik. Például, mindegyiknek szüksége van könyvtár-előkészítési, szekvenálási, képkötési és adatelemzési folyamatokra. Az NGS technikai részleteit korábbi cikkek részletesen tárgyalják (43–45), így cikkünkben csak rövid áttekintést nyújtunk a szekvenálási munkafolyamat lépéseiről.

Az NGS-rendszer közös lépései a genomi DNS véletlen-szerű fragmentálása, majd pedig a könyvtárkészítés, ami lehetővé teszi a nagyszámú gén párhuzamos szekvenálását. Az egyes könyvtárfragmenseket vagy klonálisan amplifikálják emulziós PCR-rel (Roche and Life Technologies) vagy szilárd felületi híd-amplifikációval (Illumina) végzik el, illetve a harmadik generációs (PacBio és MinION) módszert használva egyetlen DNS-molekulát szekvenálnak anélkül, hogy amplifikációra lenne szükség. A minták szekvenálása egy a könyvtár adapterekre komplementer oligonukleotidokkal borított üveglemezen („flow cell”-en) történik fluoreszcens, lumineszcens vagy protonjeleket létrehozva, amelyek detektálható képeket generálnak vagy a pH-detektorok érzékelik azokat. Végül, a kapott jeleket szekvenciárészletekké („read”) alakítják és speciális bioinformatikai analízis segítségével a referenciaszekvenciához illesztik, amit a variánsok azonosítása és annotálása követ (43).

Az NGS-technológiát a fentebb ismertetett kardiovaszkuláris kórképek genetikai profiljának meghatározására a szegedi kardiogenetika munkacsoport alkalmazta először hazánkban. A kutatócsoport két évtizedes munkájának köszönhetően többek közt a HCM (46, 47), DCM (48), hosszú-QT-szindróma (49, 50) betegségekben is történtek új felfedezések.

**Az eredmények interpretálása (kategóriák: patogén, valószínűleg patogén, ismeretlen jelentőségű variáns, valószínűleg benignus, benignus)**

Napjainkban a genetikai tesztek végző laboratóriumok kiemelt törekvése, hogy az azonosított variánsok interpretációját minél összehangoltabban végezzék el.

3. TÁBLÁZAT. A genetikai variánsok felosztása és definícióik

| Kategória                           | Definíció  |
|-------------------------------------|--|
| Patogén variáns                     | A szakirodalom korábbi beszámolóit és az adatbázisokban szereplő információk alapján a talált genetikai eltérés a páciens egyes vagy összes klinikai tüneteinek (a páciens fenotípusának) elismert oka.  |
| Valószínűleg patogén variáns        | Új, korábban nem publikált variáns, de a génben való helyzete és a kódolt fehérje működésére szoftver alapú (in silico) prediktált hatás alapján valószínűleg a páciens tüneteinek egy részének vagy egészének az oka.   |
| Ismeretlen jelentőségű variáns, VUS | A jelenlegi klinikai megfigyelések alapján nem állapítható meg, hogy ez a variáns kóros vagy benignus. Előfordulhat, hogy egy VUS-ról korábban már beszámoltak tudományos publikációkban, de a betegséggel összefüggő bizonyítékok ellentmondásosak lehetnek. Egyes VUS-ok új variánsok is lehetnek, amelyeknek a fehérje működésére gyakorolt hatása még nem ismert vagy nem teljesen tisztázott. |
| Valószínűleg benignus variáns       | Új variáns, de a génben való helyzete és a fehérje működésére prediktált hatás (vagy hatás hiánya) alapján valószínűleg jóindulatú, és nem felelős a beteg fenotípusáért.  |
| Benignus variáns                    | A szakirodalom korábbi beszámolóit és az adatbázisokban található információk alapján ezt a variánst benignus (nem káros), semleges vagy tolerálható variánsként ismerik el, és nem felelős a beteg fenotípusáért.   |

Az American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) és az Association of Molecular Pathology (AMP) által, 2015-ben közölt irányelvek biztosítják a genetikai leletek, laboratóriumok közötti egységességét és szabványosságát (51).

Jelenleg a variánsokat az ACMG/AMP javaslata alapján 5 fő kategóriába sorolják: patogén („pathogenic”), valószínűleg patogén („likely pathogenic”), ismeretlen jelentőségű („uncertain significance”), valószínűleg benignus („likely benign”), benignus („benign”) (52, 51). Ezen kategóriák definícióját a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A klinikumban a variánsok kétféleképpen értelmezhetőek (1. ábra). A patogén és a valószínűleg patogén variánsok pozitív eredménynek tekinthetőek; vagyis a variánsok a betegség okai közé sorolhatóak, illetve a benignus és a valószínűleg benignus variánsok negatív eredménynek tekintendők. A patogén és valószínűleg patogén variánsok megerősítik a gyanús betegségek diagnózisát, vagy indokolhatják a klinikai kezelés

megváltoztatását. Mindemellett egy patogén vagy valószínűleg patogén osztályozású variáns azonosítása a családtagok genetikai vizsgálatának elvégzését is indokolja (53).

Az ismeretlen jelentőségű variánsok kihívást jelenthetnek a genetikai tesztek eredményeinek értelmezésében, mivel azokat nem tekintik végérvényesen patogénnek, sem pedig végérvényesen benignusnak. Bizonyos esetekben jobb vagy rosszabb prognózisra utalhatnak, azonban egy VUS lehetséges klinikai hatásai ismeretlenek, így a jelenléte nem befolyásolhatja a klinikai döntéshozatalt és nem indokolja közvetlenül a családtagok prediktív célú tesztelését. Fontos megjegyezni, hogy a tesztlaboratóriumok, a konzorciumok (pl.: ClinGen [Clinical Genome Resource, <https://clinicalgenome.org>]) és a szakértői testületek periodikus frissítéseket hajtanak végre a variánsok újraosztályozására és esetleges átminősítésére, amint további adatok állnak rendelkezésre. Következésképpen az adatbázisok bővülése eredményezheti egy VUS átminősítését patogén vagy valószínű-

Legfontosabb bizonyítékok a patogenitás tekintetében:

- Erős genotípus-fenotípus asszociáció
- Alacsony populációs gyakoriság
- Azonos fenotípusú betegeknél azonosított variáns
- Funkcióvesztést okozó variáns
- Szegregáció érintett rokonokban, *de novo* előfordulás, funkcionális vizsgálatok



1. ÁBRA. A variánsok osztályozása patogenitási spektrum mentén (Semsarian és munkatársai JACC, 2021 alapján)

leg patogén variánssá (ezzel a genetikai teszt eredményét pozitívrá változtatva), illetve benignus/valószínűleg benignus variánssá történő kategorizálását (53).

Érdemes említést tenni egy esetleges 6. kategóriáról; a másodlagos klinikai relevanciával rendelkező variánsokról. A másodlagos találatok olyan genetikai teszt-eredmények, amelyek nem kapcsolódnak szorosan, azonban relevánsak a vizsgálatot indokló betegséghez/fenotípushoz, és ismertén betegséget okozó variánsok. E másodlagos találatok jelentésének célja az egészségügyi előnyök biztosítása, egyes betegségek megelőzése vagy előnyösebb kezelése. Az ACMG szerint a teljes exom- és genomszekvenálást végző laboratóriumoknak javasolt bizonyos másodlagos találatokat is riportálni. A 2021-ben frissített ajánlás 73 ilyen gént tartalmaz, amelyek közül 33 kardiovaszkuláris betegséghez kapcsolt gén (54).

A variánsok osztályozása magas szintű szakértelmet igényel és ideális esetben multidiszciplináris megbeszélés keretein belül hajtják végre. A molekuláris genetikai lelet tartalmazza az azonosított kóroki és VUS-génvariánsok listáját, ami magában foglalja a génnevet, az adott variáns azonosításához elengedhetetlen szekvenciaváltozást, annak típusát, az aminosavcserét, a genomi elhelyezkedést, a zigozitást, a variánshoz kapcsolódó betegségeket és a variáns osztályozását klinikai relevancia alapján. Emellett az interpretációban szerepelnek szakirodalmi hivatkozások is, mint például a variánsképződő fehérjére gyakorolt vagy várható hatását vizsgáló *in silico*, funkcionális és klinikai tanulmányok, amelyek alátámasztják a variánsok klinikai relevanciáját, és egyben osztályozását (55).

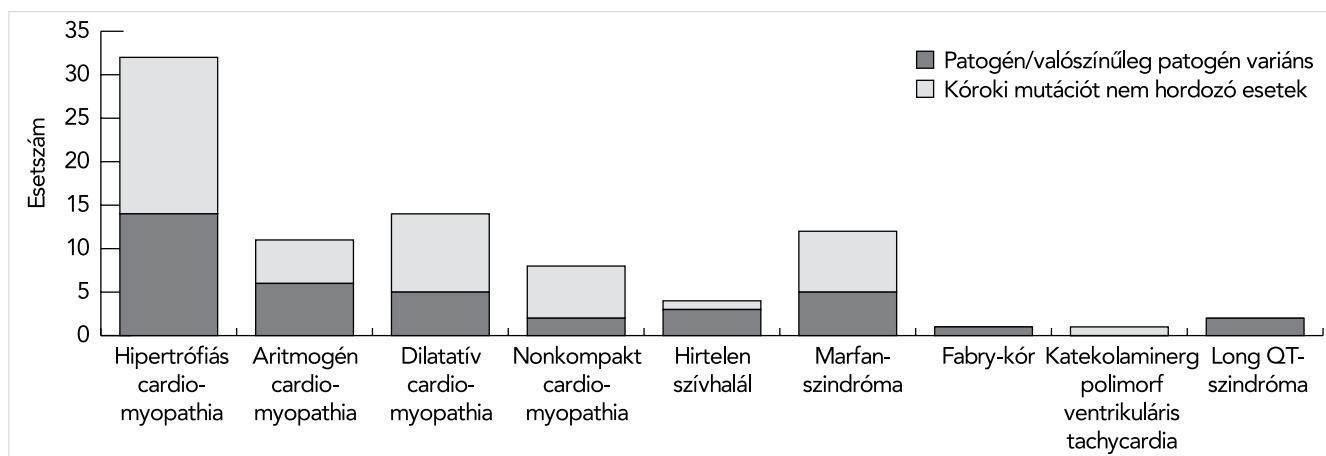
### Saját tapasztalatok: Komplex kardiogenetikai diagnosztika a Semmelweis Egyetemen

2020-ban került beállításra a Semmelweis Egyetemen egy komplex kardiogenetikai szolgáltatás, amelyek

#### 4. TÁBLÁZAT. A TruSight Cardio Sequencing Kit által lefedett betegségek

| Szív- és érrendszeri betegségek                          | Vonatkozó gének száma |
|--|-----------------------|
| Dilatatív cardiomyopathia (DCM)                          | 59                    |
| Hipertrofiás cardiomyopathia (HCM)                       | 47                    |
| Familiáris pitvarfibrilláció                             | 21                    |
| Familiáris aortaaneurizma (FAA)                          | 16                    |
| Strukturális szívrendellenességek                        | 15                    |
| Hosszú QT-szindróma (LQTS)                               | 15                    |
| Brugada-szindróma (BrS)                                  | 13                    |
| Noonan-szindróma (NS)                                    | 11                    |
| Aritmogén cardiomyopathia (ACM)                          | 11                    |
| Nonkompakt cardiomyopathia                               | 10                    |
| Restriktív cardiomyopathia (RCM)                         | 9                     |
| Familiáris hypercholesterinaemia (FH)                    | 7                     |
| Katekolaminerg polimorf ventrikuláris tachycardia (CPVT) | 6                     |
| Loeys–Dietz-szindróma (LDS)                              | 4                     |
| Rövid QT-szindróma (SQTS)                                | 4                     |
| Aortabillentyű-betegség (AVD)                            | 3                     |
| Marfan-szindróma (MFS)                                   | 3                     |

folyamatában az ACMG ajánlása szerint kardiológus, klinikai genetikus, molekuláris biológus, bioinformatikus és patológus is részt vesz (51). Minden vizsgálat előtt klinikai genetikai tanácsadás történik, amelynek során a beteg megismeri a genetikai vizsgálat jelentőségét és lehetséges kimenetelét. A molekuláris analízist NGS segítségével végezzük. Az alkalmazott eljárás (TruSight Cardio Sequencing Kit) 174, korábban örökletes kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatba hozott gén vizsgálatára alkalmas (4. táblázat). Magába foglalja a kardiológiai betegségek területén részletesen jellemzett, szorosan kapcsolt és ezen betegségekhez asszociált (kimutatták, azonban nem



2. ÁBRA. Patogén/valószínűleg patogén variánsok aránya az általunk vizsgált betegcsoportokban



tisztázott a szerepük a szívbetegségek kialakulásában) géneket is (56).

A kapott genetikai eredményt szükséges a klinikai tünetekkel, képalkotó vizsgálatokkal és családi anamnézissel korreláltatni, hogy a molekuláris genetikai lelet a valóban releváns variánsokat tartalmazza. Eddig 102 beteg vizsgálatát végeztük el, amelyek 39%-ában azonosítottunk patogén vagy valószínűleg patogén mutációt. Eredményeink főbb betegcsoportok szerinti bontásban a 2. ábrán láthatóak.

## Következtetések

A genetikai tesztelés már elérhető a különböző kardiovaszkuláris megbetegedések vizsgálatára is. Gyakran klinikai és/vagy képalkotó vizsgálatok során megállapított fenotípusos eltérések vagy pozitív családi anamnézis hívja fel a figyelmet genetikai eredetű cardiomyopathiára, aortopathiára vagy aritmiára. A genetikai eredmény és a klinikai diagnózis együttes értékelésével biztosítható a beteg számára a pontos diagnózis, a megfelelő időben alkalmazott optimális kezelés, vagy az ideális életmódbeli és sportolási javaslat.

## Támogatás

*Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020, TKP2021-NKTA-46, TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15), NVKP\_16-1-2016-0017 és K20-135076 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, az Európai Unió H2020-739593 programja, valamint az Elixir Hungary hálózat.*

## Irodalom

- Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304–51. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
- Mogensen J, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015; 36(22): 1367–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv122>
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 705–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>
- Ommen SR, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25): e159–e240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>
- Csanyi B, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–458. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Jordan E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 144(1): 7–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
- Herman DS, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyo-

pathy. *N Engl J Med* 2012; 366(7): 619–28.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>

- Franaszczyk M, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy – Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169007>

- Chen SN, et al. Lamin A/C Cardiomyopathy: Implications for Treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(12): 160. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1224-7>

- Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138(13): e210–e271. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000548>

- Pelliccia A, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021; 42(1): 17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>

- Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(5): 258–67. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1182>

- Elliott P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3(4): 314–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.937805>

- Gallego-Delgado M, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(25): 3021–3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.024>

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038): 2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)

- Hollerer IA, Bachmann Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica* 2017; 102(5): 809–817. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160432>

- Di Toro A, et al. Myths to debunk: the non-compacted myocardium. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl L): L6–L10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa124>

- Arbustini E, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(9): 949–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.096>

- Arbustini E, et al. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(20): 2485–2506. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2182>

- Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 788–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055695>

- Byers PH, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 40–47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31553>

- Frank M, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(12): 1657–64. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.32>

- Faivre L, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–66. <https://doi.org/10.1086/520125>

- Renard M, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(6): 605–615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.089>

- Ackerman MJ, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8(8): 1308–39.

<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020>

- 26.** Al-Khatib SM, et al. 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. *Circulation* 2018; 138(13): e272–e391. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>
- 27.** Schwartz PJ, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1): 89–95. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.89>
- 28.** Hosseini SM, et al. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation* 2018; 138(12): 1195–1205. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070>
- 29.** Milman A, et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018; 15(10): 1457–1465. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.019>
- 30.** Chung FP, et al. A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmia in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2017; 14(4): 58–517. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.006>
- 31.** Sieira JG, Dendramis, and P. Brugada, Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(12): 744–756. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.143>
- 32.** Al-Khatib SM, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(14): e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
- 33.** Priori SG, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
- 34.** Priori SG, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10(12): 1932–63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
- 35.** Priori SG, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlies catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103(2): 196–200. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196>
- 36.** Lahat H, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69(6): 1378–84. <https://doi.org/10.1086/324565>
- 37.** Gyorke I, et al. The role of calsequestrin, triadin, and junctin in conferring cardiac ryanodine receptor responsiveness to luminal calcium. *Biophys J* 2004; 86(4): 2121–8. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(04\)74271-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(04)74271-X)
- 38.** Priori SG, et al. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20): 2592–2612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.073>
- 39.** Smith ED, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141(23): 1872–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934>
- 40.** Begay RL, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4(4): 504–514. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.003>
- 41.** Ingles J, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98(8): 625–30. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300368>
- 42.** Schmidtke JK, Wittkowski, Glaubitz R. NGS-Based genetic testing for heritable cardiovascular diseases. Specific requirements for obtaining informed consent. *Mol Cell Probes* 2019; 45: 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2019.04.005>
- 43.** Kalayinia S, et al. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. *Ann Med* 2018. 50(2): 91–109. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1392595>
- 44.** Ronaghi M, et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 1996; 242(1): 84–9. Ronaghi M, et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 1996; 242(1): 84–9.
- 45.** Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem* 2009; 55(4): 641–58. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112789>
- 46.** Hategan L, Borbás J, Pálincás E, Takács ED, Nagy V, Sepp R. Genetic diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: two steps forward, one step back. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 109–117.
- 47.** Nagy VA, Tringer A, Lidia H, Csányi B, Pálincás E, Borbás J, Hegedűs Z, Nagy I, Sepp R. Béta-myozin nehézlánc- és myozin kötő C-fehérje gén kettős mutáció azonosítása malignus megjelenésű hypertrophiás cardiomyopathia hátterében. *Cardiologia Hungarica* 2019; 49: 431–6.
- 48.** Csányi B, Rudas L, Babik B, Nagy V, Tringer A, Hategan L, Borbás J, Hegedűs Z, Nagy I, Sepp R. Kettős titin és desmoplakin génmutáció igazolása peripartum cardiomyopathiában: a szívtranszplantáció Szededen átesett beteg genetikai analízise. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 132–136.
- 49.** Sepp R, Napolitano C, Pálincás A, Anastasakis A, Csanádi Z, Priori SG, Schwartz PJ, Forster T. Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegben. *Cardiologia Hungarica* 2006; 36: 11–16
- 50.** Sepp R, Nagy V, Sággy L, Napolitano C, Józsan-Jilling M, Priori S, Csanádi M, Forster T. Az első KCNE1-génmutáció azonosítása magyar hosszú QT-szindrómás betegben. *Cardiologia Hungarica* 2010; 40: 197–202
- 51.** Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–24.
- 52.** Richards CS, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med* 2008; 10(4): 294–300. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31816b5cae>
- 53.** Semsarian C, et al. Precision Medicine in Cardiovascular Disease: Genetics and Impact on Phenotypes: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(20): 2517–2530. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.071>
- 54.** Miller DT, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23(8): 1381–1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>
- 55.** Otto CM, Savva JJ, Hisama FM. Cardiogenetics: a primer for the clinical cardiologist. *Heart* 2020; 106(12): 938–947. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316241>
- 56.** Pua CJ, et al. Development of a Comprehensive Sequencing Assay for Inherited Cardiac Condition Genes. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9(1): 3–11. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9673-5>