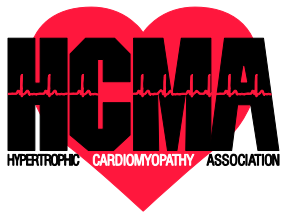




Navigating the reality of genetic testing – Hypertrophic Cardiomyopathy



Presented by: Lisa Salberg
CEO and Founder - HCMA
October 16-17, 2008

The Flanigan Family - 2008



KEY:

Box=Male

Circle=Female

Colors:

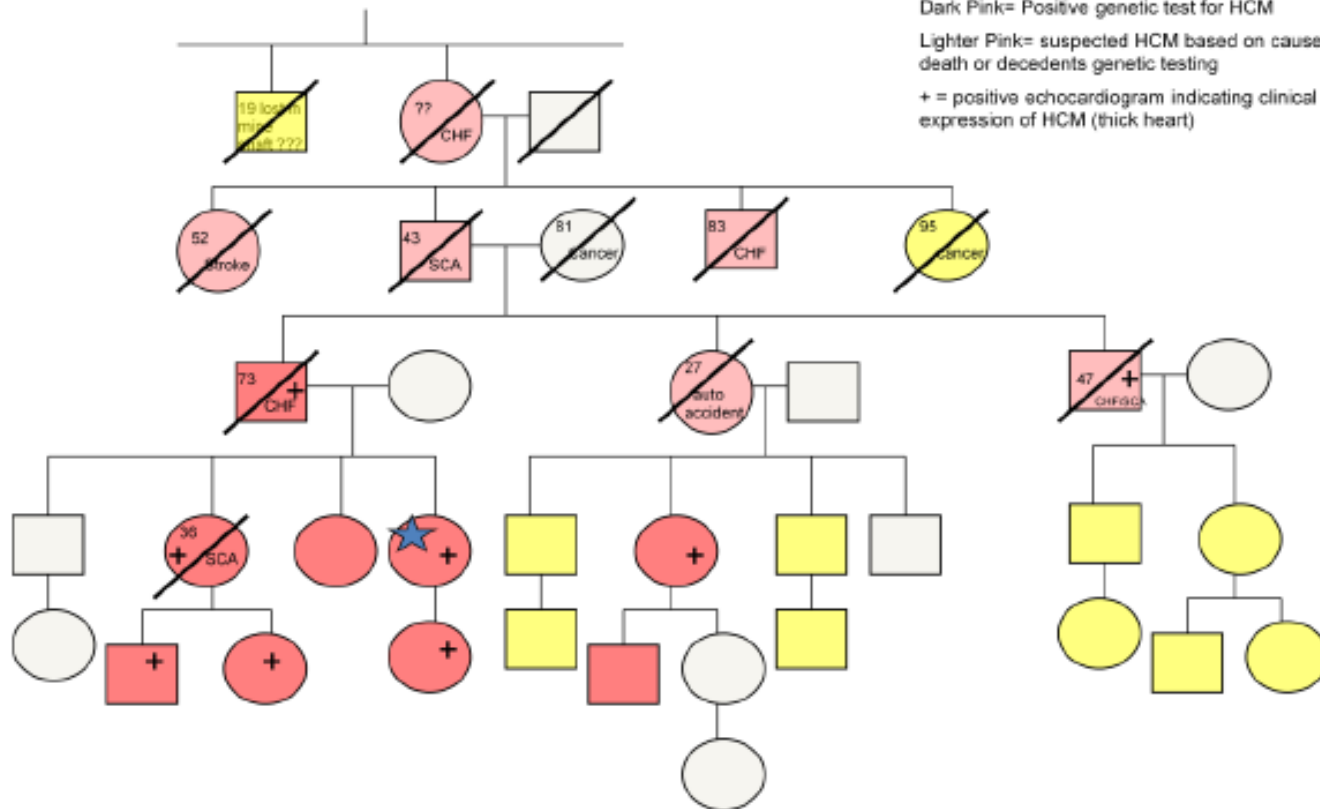
Light Blue= NO HCM- Genetic testing complete or not in family bloodline for HCM

Yellow = HCM Status unknown

Dark Pink= Positive genetic test for HCM

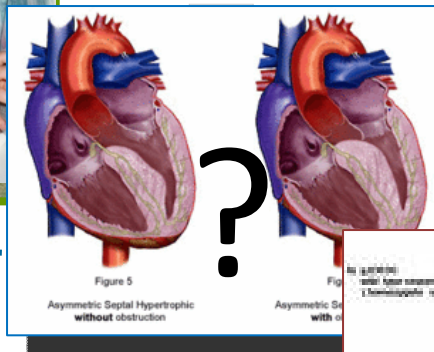
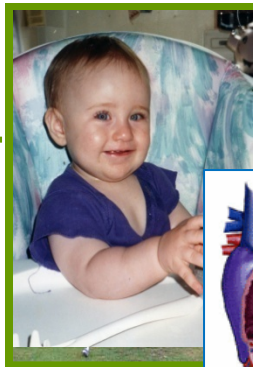
Lighter Pink= suspected HCM based on cause of death or decedents genetic testing

+ = positive echocardiogram indicating clinical expression of HCM (thick heart)



A real life look at genetic testing...

1995



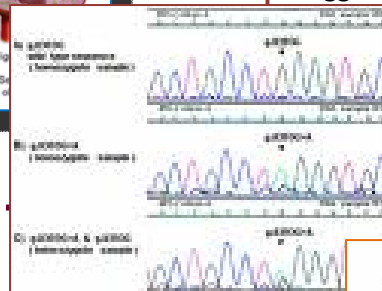
The IVS18+4A>T mutation of human [cardiac Myosin-Binding Protein C](#)

mutated amplimer sequence:

```
ggaggagggggcgcaagtcaaagtgtgagttccagaagcacggggcatgg
gtgttgggggcatctgccagaagaggccacagcacttgcacccacca
ccggctaggctgaaggacggggtggagctgaccgggaggagacctca
tcaagaaggacgggcagagacaccacctgatcatcaacgag
gaggacgggggcactatgcactgtgcactagcgggggcca
tgagctcattgtgcagggtgTgcctggctgggggggcacat
gggcttgaccctcagccccacccacctagccctgtag
gcaaacctgggctcaaggcctctgtgacctgggccttgac
```

1995-2002

February 2002



March 2006



2008

A happy and healthy 13 year old and a mother that can sleep at night.



Clinical testing in HCM – where does a family start?

- A cardiologist needs to know of the availability of genetic testing in this condition.
 - As of today only “centers of excellence”, university programs and a few select cardiologist are aware of the testing.
- Currently 4 clinical testing labs – each has different billing options, reports and definitions.
 - One lab only takes institutional billing or self pay - Chip based (\$3000.00)
 - One lab offers flexible payment with but requires pre-authorization from insurance provider - full sequence – proprietary platform, (\$3600.00)
 - One lab offers a pre-authorization from insurance -full sequence (\$5600.00)
 - The newest lab will be offering pre-authorization from insurance - chip based(\$2500.00)

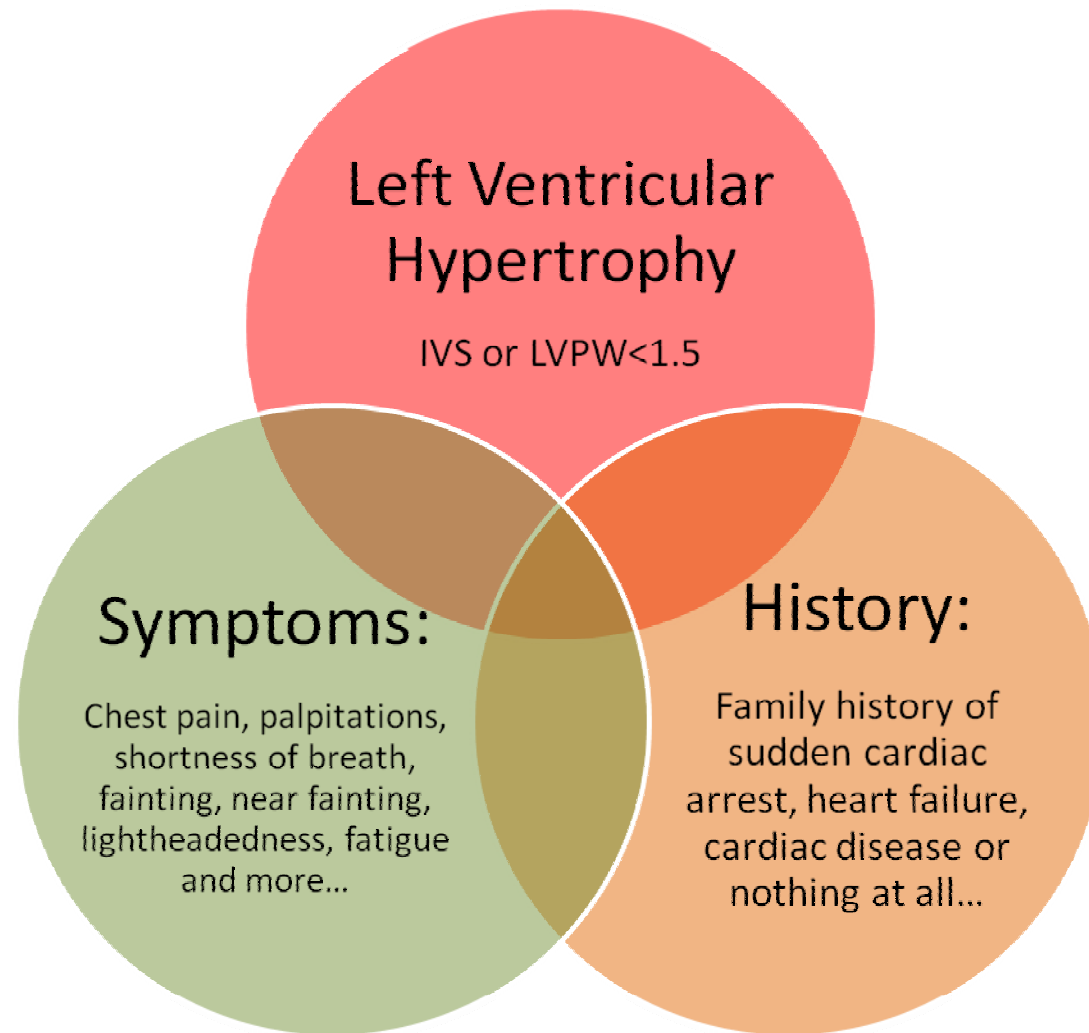


Results for HCM genetic testing—not very easy to understand... for a cardiologist....

- Terminology:
 - Pathogenic
 - Possibly Pathogenic
 - Inconclusive
 - Likely not Pathogenic
 - Not Pathogenic
 - No mutation found



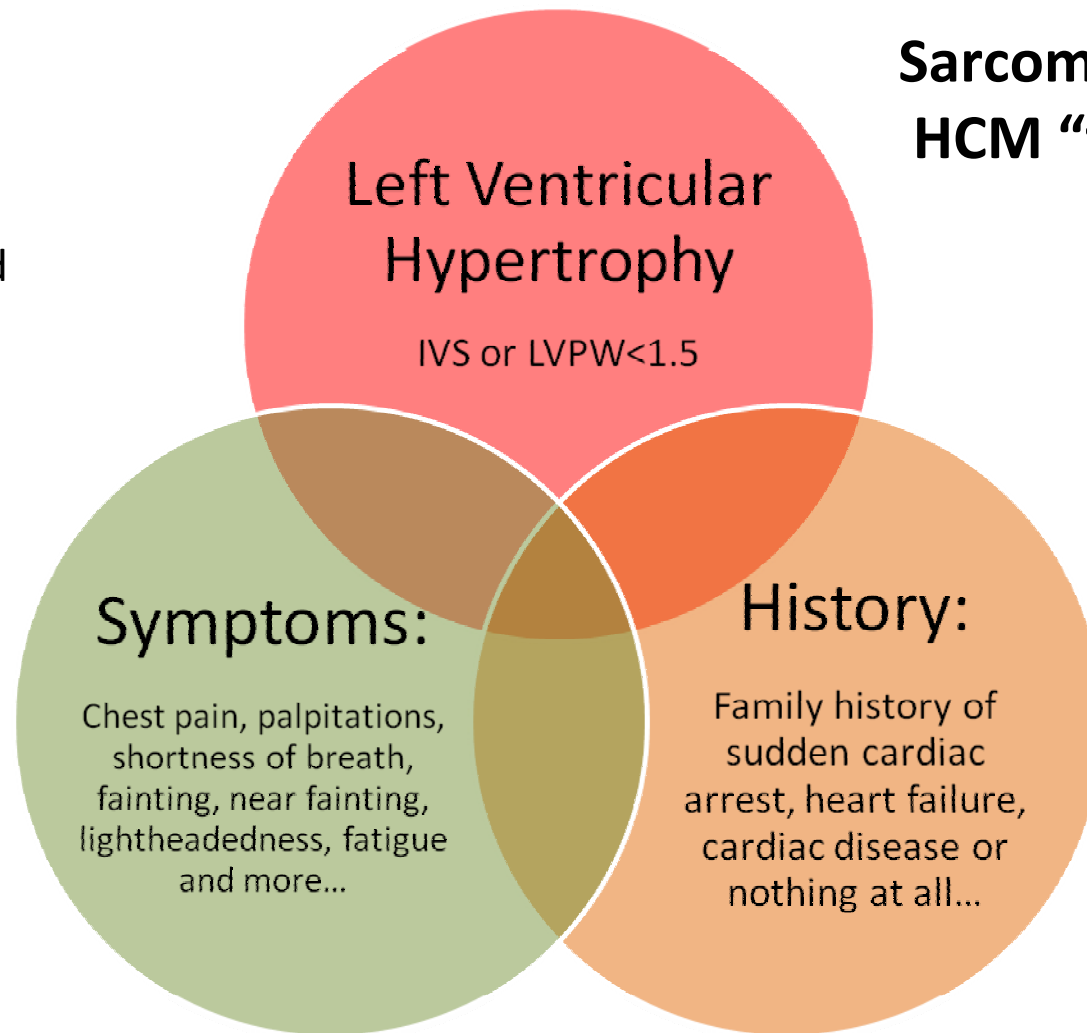
Hypertrophic Cardiomyopathy... or is it?



Hypertrophic Cardiomyopathy... or is it?

- *Glycogen Storage Disease - Pompey*
- *Lysosomal storage diseases – Danons, Fabry's disease and others*

*Syndromes:
Noonan Syndrome,
Leopards Syndrome*



- hypertrophic cardiomyopathy mutations** Mutation Disease position in [M57965.1](#) UCSC hg17 position exon/intron [Gly10del](#) HCM 5748..5750 [22972754..22972752](#) 3 [Ala26Val](#) HCM 5797 [22972705](#) 3 [Val39Met](#) HCM 5835 [22972667](#) 3 [Val59Ile](#) HCM 5895 [22972607](#) 3 [Tyr115His](#) HCM 6366 [22972135](#) 4 [Thr124Ile](#) HCM 6682 [22971819](#) 5 [Arg143Gly](#) HCM 6738 5 [Arg143Trp](#) HCM 6738 [22971763](#) 5 [Arg143Gln](#) HCM 6739 [22971762](#) 5 [Lys146Asn](#) HCM 6749 [22971752](#) 5 [Ser148Ile](#) HCM 6754 5 [Tyr162Cys](#) HCM 6796 [22971705](#) 5 [Val186Leu](#) HCM 7606 [22970893](#) 7 [Asn187Lys](#) HCM 7611 [22970888](#) 7 [Thr188Asn](#) HCM 7613 [22970886](#) 7 [Arg190Thr](#) HCM 7619 [22970880](#) 7 [Ala196Thr](#) HCM 7636 [22970863](#) 7 [Arg204His](#) HCM 7661 [22970838](#) 7 [Lys207Gln](#) HCM 7669 [22970830](#) 7 [Pro211Leu](#) HCM 7682 [22970817](#) 8 [Gln222Lys](#) HCM 7796 [22970702](#) 8 [Leu227Val](#) HCM 7811 [22970687](#) 8 [Asn232Ser](#) HCM 7827 [22970671](#) 8 [Arg243His](#) HCM 7860 [22970638](#) 8 [Phe244Leu](#) HCM 7863..7864 [22970635..22970634](#) 8 [Lys246Gln](#) HCM 7971 [22970527](#) 9 [Arg249Gln](#) HCM 7981 [22970517](#) 9 [Gly256Glu](#) HCM 8002 [22970496](#) 9 [Ile263Thr](#) HCM 8023 [22970475](#) 9 [Ile263Met](#) HCM 8024 [22970474](#) 9 [Phe312Cys](#) HCM 8827 [22969673](#) 11 [Val320Met](#) HCM 8850 [22969650](#) 11 [Ala326Pro](#) HCM 8868 [22969632](#) 11 [Glu328Gly](#) HCM 8875 [22969625](#) 11 [Lys351Glu](#) HCM 9589 [22968911](#) 12 [Ala355Thr](#) HCM 9601 [22968899](#) 12 [Lys383Asn](#) HCM 10105 [22968386](#) 13 [Ala385Val](#) HCM 10110 [22968381](#) 13 [Leu390Val](#) HCM 10124..10126 [22968367..22968365](#) 13 [Leu395fs,Val404fs](#) HCM 10139..10140insG,10168delG [22968352..22968323](#) 13 [Arg403Trp](#) HCM 10163 [22968328](#) 13 [Arg403Gln](#) HCM 10164 [22968327](#) 13 [Arg403Leu](#) HCM 10164 [22968327](#) 13 [Val404Leu](#) HCM 10166 [22968325](#) 13 [Val404Met](#) HCM 10166 [22968325](#) 13 [Val406Met](#) HCM 10172 [22968319](#) 13 [Gly407Val](#) HCM 10176 [22968315](#) 13 [Val411Ile](#) HCM 10187 [22968304](#) 13 [Gly425Arg](#) HCM 10353 [22968138](#) 14 [Ala428Val](#) HCM 10363 [22968128](#) 14 [Ala430Glu](#) HCM 10369 [22968122](#) 14 [Met435Thr](#) HCM 10384 [22968107](#) 14 [Val440Met](#) HCM 10398 [22968093](#) 14 [Ile443Thr](#) HCM 10408 [22968083](#) 14 [Lys450Glu](#) HCM 10428 [22968063](#) 14 [Lys450Thr](#) HCM 10429 [22968062](#) 14 [Arg453Cys](#) HCM 10437 [22968054](#) 14 [Arg453His](#) HCM 10438 [22968053](#) 14 [Arg453Leu](#) HCM 10438 [22968053](#) 14 [Asn479Ser](#) HCM 10800 [22967691](#) 15 [Glu483Lys](#) HCM 10811 [22967680](#) 15 [Met493Leu](#) HCM 10841 [22967650](#) 15 [Met493Lys](#) HCM 10842 [22967649](#) 15 [Glu497Asp](#) HCM 10855 [22967636](#) 15 [Glu499Lys](#) HCM 10859 [22967632](#) 15 [Glu500Ala](#) HCM 10863 15 [Tyr501His](#) HCM 10865 [22967626](#) 15 [Tyr501Cys](#) HCM 10866 [22967625](#) 15 [Ile511Phe](#) HCM 10895 [22967596](#) 15 [Ile511Thr](#) HCM 10896 [22967595](#) 15 [Phe513Cys](#) HCM 10902 [22967589](#) 15 [Met515Arg](#) HCM 10908 [22967583](#) 15 [Leu517Met](#) HCM 10913 [22967578](#) 15 [Gly571Arg](#) HCM 11679 16 [His576Arg](#) HCM 11695 [22966795](#) 16 [Gly584Arg](#) HCM 11718 [22966772](#) 16 [Gly584Ser](#) HCM 11718 [22966772](#) 16 [Asp587Val](#) HCM 11728 [22966762](#) 16 [Gln595Arg](#) HCM 11752 [22966738](#) 16 [Leu601Val](#) HCM 11769 [22966721](#) 16 [Asn602Ser](#) HCM 11773 [22966717](#) 16 [Val606Leu](#) HCM 11784 [22966706](#) 16 [Val606Met](#) HCM 11784 [22966706](#) 16 [Lys611Asn](#) HCM 11801 [22966689](#) 16 [Lys615Asn](#) HCM 11813 [22966677](#) 16 [Tyr624Asn](#) HCM 11838 [22966652](#) 16 [Arg652Gly](#) HCM 12193 [22966291](#) 17 [Met659Ile](#) HCM 12590 [22965893](#) 18 [Arg663Cys](#) HCM 12600 [22965883](#) 18 [Arg663Ser](#) HCM 12600 [22965883](#) 18 [Arg663His](#) HCM 12601 [22965882](#) 18 [Arg671Cys](#) HCM 12624 [22965859](#) 18 [Arg694Cys](#) HCM 13387 [22965095](#) 19 [Arg694His](#) HCM 13388 [22965094](#) 19 [Asn696Ser](#) HCM 13394 [22965088](#) 19 [Val698Ala](#) HCM 13400 [22965082](#) 19 [Arg712Leu](#) HCM 13442 [22965040](#) 19 [Gly716Arg](#) HCM 13453 [22965029](#) 19 [Arg719Trp](#) HCM 13462 [22965020](#) 19 [Arg719Gln](#) HCM 13463 [22965019](#) 19 [Arg719Pro](#) HCM 13463 [22965019](#) 19 [Arg723Cys](#) HCM 13619 [22964863](#) 20 [Arg723Gly](#) HCM 13619 [22964863](#) 20 [Ala728Val](#) HCM 13635 [22964847](#) 20 [Pro731Leu](#) HCM 13644 [22964838](#) 20 [Gly733Glu](#) HCM 13650 [22964832](#) 20 [Gln734Glu](#) HCM 13652 [22964830](#) 20 [Gln734Pro](#) HCM 13653 [22964829](#) 20 [Ile736Val](#) HCM 13658 [22964824](#) 20 [Ile736Thr](#) HCM 13659 [22964823](#) 20 [Ile736Met](#) HCM 13660 [22964822](#) 20 [Gly741Arg](#) HCM 13673 [22964809](#) 20 [Gly741Arg](#) HCM 13673 [22964809](#) 20 [Gly741Trp](#) HCM 13673 [22964809](#) 20 [Ala742Glu](#) HCM 13677 [22964805](#) 20 [Glu743Asp](#) HCM 13681 [22964801](#) 20 [Val763Gly](#) HCM 14016 21 [Lys766Asn](#) HCM 14026 [22964456](#) 21 [Gly768Arg](#) HCM 14030 [22964452](#) 21 [Glu774Val](#) HCM 14049 [22964433](#) 21 [Asp778Gly](#) HCM 14061 [22964421](#) 21 [Asp778Val](#) HCM 14061 [22964421](#) 21 [Asp778Glu](#) HCM 14062 [22964420](#) 21 [Ser782Asp](#) HCM 14071..14073 [22964411..22964409](#) 21 [Ser782Asn](#) HCM 14073 [22964409](#) 21 [Arg787His](#) HCM 14088 [22964394](#) 21 [Leu796Phe](#) HCM 14114 [22964368](#) 21 [Ala797Pro](#) HCM 14117 [22964365](#) 21 [Ala797Thr](#) HCM 14117 [22964365](#) 21 [Met822Leu](#) HCM 14448 22 [Met822Val](#) HCM 14448 [22964033](#) 22 [Met822Thr](#) HCM 14449 [22964032](#) 22 [Gly823Glu](#) HCM 14452 [22964029](#) 22 [Val824Ile](#) HCM 14454 [22964027](#) 22 [Glu846Gln](#) HCM 14520 [22963961](#) 22 [Glu846Lys](#) HCM 14520 [22963961](#) 22 [Lys847del](#) HCM 14523..14525 [22963958..22963956](#) 22 [Met852Thr](#) HCM 14539 [22963942](#) 22 [Arg858Cys](#) HCM 14556 [22963925](#) 22 [Arg858His](#) HCM 14557 [22963924](#) 22 [Ser866Tyr](#) HCM 14581 [22963900](#) 22 [Arg869Cys](#) HCM 14589 [22963892](#) 22 [Arg869Gly](#) HCM 14589 [22963892](#) 22 [Arg869His](#) HCM 14590 [22963891](#) 22 [Arg870Cys](#) HCM 14592 [22963889](#) 22 [Arg870His](#) HCM 14593 [22963888](#) 22 [Arg870Leu](#) HCM 14593 [22963888](#) 22 [Met877Lys](#) HCM 14614 [22963867](#) 22 [Gln882Glu](#) HCM 14628 22 [Glu883del](#) HCM 14631..14633 [22963850..22963848](#) 22 [Leu889His](#) HCM 14650 [22963831](#) 22 [Val891Ala](#) HCM 14656 [22963825](#) 22 [Glu894Gly](#) HCM 15284 [22963197](#) 23 [Ala901Gly](#) HCM 15305 [22963176](#) 23 [Cys905Phe](#) HCM 15317 [22963164](#) 23 [Asp906Gly](#) HCM 15320 [22963161](#) 23 [Leu908Val](#) HCM 15325 [22963156](#) 23 [Glu921Lys](#) HCM 15364 [22963117](#) 23 [Glu924Gln](#) HCM 15373 [22963108](#) 23 [Glu924Lys](#) HCM 15373 [22963108](#) 23 [Glu927del](#) HCM 15381..15383 [22963100..22963098](#) 23 [Glu927Lys](#) HCM 15382 [22963099](#) 23 [Asp928Asn](#) HCM 15385 [22963096](#) 23 [Glu930Lys](#) HCM 15391 [22963090](#) 23 [Glu930del](#) HCM 15391..15393 [22963090..22963088](#) 23 [Glu931Lys](#) HCM 15394 [22963087](#) 23 [Glu949Lys](#) HCM 15448 [22963033](#) 23 [Asp953His](#) HCM 15460 [22963021](#) 23 [Leu961Arg](#) HCM 15485 [22962996](#) 23 [Arg1053Gln](#) HCM or DCM 17159 [22961316](#) 25 [Gly1057Ser](#) HCM 17170 [22961305](#) 25 [Gly1057Asp](#) HCM 17171 [22961304](#) 25 [Gly1101Ser](#) HCM 18432 [22960042](#) 26 [Leu1135Arg](#) HCM 19260 [22959216](#) 27 [Glu1218Gln](#) HCM 19508 [22958968](#) 27 [Asn1327Lys](#) HCM 21029 [22957447](#) 30 [Glu1356Lys](#) HCM 21114 [22957362](#) 30 [Thr1377Met](#) HCM 21178 [22957298](#) 30 [Ala1379Thr](#) HCM 21183 [22957293](#) 30 [Arg1382Trp](#) HCM 21192 [22957284](#) 30 [Arg1420Trp](#) HCM 21829 [22956647](#) 31 [Ala1454Thr](#) HCM 22115 [22956361](#) 32 [Lys1459Asn](#) HCM 22132 [22956344](#) 32 [Thr1513Ser](#) HCM 22452 [22956024](#) 33 [Glu1555Lys](#) HCM 23133 [22955343](#) 34 [Arg1712Trp](#) HCM 23775 [22954701](#) 35 [Arg1712Gln](#) HCM 23776 [22954700](#) 35 [Glu1753Lys](#) HCM 24020 [22954456](#) 36 [Glu1768Lys](#) HCM 24175 [22954301](#) 37 [Ser1776Gly](#) HCM 24199 [22954277](#) 37 [Ala1777Thr](#) HCM 24202 [22954274](#) 37 [Thr1929Met](#) HCM 25666 [22952812](#) 39



We need a Genotype/Phenotype database

- Benefits
 - Clarification of the meaning of mutations
 - Research opportunities
 - Early intervention
 - Current protocol using Diltizem in preclinical HCM to halt hypertrophy and change the course of the disease!
- The promise of true personalized medicine
 - Familial disease that is easy to track



To learn more about HCM visit:

www.4HCM.org

And.... Did you know...

October is now Sudden Cardiac Arrest Awareness Month!



Over 250,000 die annually

Many of the causes of
SCA are genetic.

GET THE WORD OUT!

