



**REDAKTOR DZIAŁU**  
prof. dr hab. n. med.  
Zbigniew Gąsior  
Katedra i Klinika  
Kardiologii  
Śląskiego Uniwersytetu  
Medycznego  
w Katowicach

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

Rodzinne występowanie różnych wad wrodzonych serca jest dobrze udokumentowane. Znamy nawet prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych wad wrodzonych u potomstwa. Mało poznana jest dotychczas etiopatogeneza nabytych wad serca o podłożu nieinfekcyjnym i niereumatycznym. Dlaczego na przykład u niektórych chorych z degeneracyjną zwapniałą stenozą aortalną nie dochodzi do podobnych zmian w tętnicach wieńcowych? I odwrotnie, dlaczego występowanie rozsianych zmian miażdżycowych z krytycznymi przewężeniami w tętnicach wieńcowych nie koreluje z obrazem struktury i czynności zastawki aortalnej? Jest coraz więcej dowodów na to, że wpływ na występowanie nabytych schorzeń zastawkowych mogą mieć zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Wiele danych wskazuje na możliwość istnienia rodzinnych predyspozycji do występowania wady mitralnej lub aortalnej. Prawdopodobne jest genetyczne sterowanie rozwojem zmian degeneracyjnych na zastawkach. Czy możliwe jest już przeprowadzanie badań molekularnych, by zidentyfikować osoby zagrożone wystąpieniem patologii zastawkowych? Te interesujące zagadnienia przedstawia w artykule Pani Profesor Ewa Orłowska-Baranowska z Instytutu Kardiologii w Warszawie.

*Zbigniew Gąsior*

## Czy konieczne są badania genetyczne w nabytych zastawkowych wadach serca?

EWA ORŁOWSKA-BARANOWSKA

Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Orłowska-Baranowska, Klinika Wad Nabytych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (10): 64-72

### Wprowadzenie

Mimo postępu w diagnostyce i leczeniu zastawkowe wady serca w Stanach Zjednoczonych są odpowiedzialne za ponad 20 000 zgonów rocznie [1-3]. W przeszłości w krajach rozwiniętych najczęściej spowodowane były gorączką reumatyczną. W ostatnich latach postęp w medycynie z jednej strony wyeliminował istotnie zagrożenie wadami poreumatycznymi serca, a z drugiej spowodował wydłużenie czasu życia populacji i zwiększenie występowania wad serca o etiologii degeneracyjnej. Nie wszystkie wątpliwości dotyczące zwiększenia częstości wad degeneracyjnych mogą być wyjaśnione jedynie zużyciem zastawki. Dlatego pojawiły się prace, które próbowały rozszerzyć wiedzę na temat patomechanizmu powstawania wad zastawkowych serca [4-7]. Coraz

więcej danych przemawia za tym, że u ich podłoża leżą czynniki uwarunkowane genetycznie predysponujące do wystąpienia wady w pewnej grupie osób [8-10].

Do niedawna jedyną możliwością oceny udziału czynników genetycznych w patogenezie chorób były badania z udziałem bliźniąt jedno- lub dwujajowych oraz badania rodzinnego występowania danej patologii. Obecnie badania genetyczne koncentrują się na poszukiwaniu wariantów genetycznych, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia określonej choroby, stając się jednocześnie poszukiwanymi markerami genetycznymi. Mają również na celu określenie udziału uwarunkowań dziedzicznych w patogenezie chorób (i ich powikłań, np. przerostu lewej komory, zaburzeń rytmu serca). Polegają na porównaniu częstości występowania wariantów danego genu w badanej populacji oraz dobranej

odpowiednio grupie kontrolnej. Geny, których warianty polimorficzne są brane pod uwagę jako potencjalnie związane z występowaniem danej choroby, nazywane są genami kandydatami.

Stosuje się również badania polegające na przeszukiwaniu całego genomu w celu wykrycia genów lub ich mutacji, które skutkują powstaniem alternatywnych form genu – alleli. Dzięki Human Genomic Project poznano zawarty w chromosomach materiał genetyczny człowieka i funkcję niektórych genów oraz uzupełniono dane na temat mutacji wywołujących określone zaburzenia, tworząc biologiczny model zwierzęcy. Poznanie sekwencji i lokalizacji genów umożliwiło prowadzenie badań sprawdzających, czy występujące w nich mutacje mogą mieć znaczenie kliniczne, czyli czy mogą być odpowiedzialne za wystąpienie chorób genetycznych.

Choroby układu krążenia są zwykle wielogenowe, czyli są wypadkową wielu genów i indywidualnego wpływu środowiska, które może znacznie zmienić fenotyp lub dynamikę ich ujawnienia się, np. wystąpienia zastawkowej wady serca.

## Podłoże genetyczne wad serca

### STENOZA AORTALNA

Najczęstszą wadą zastawkową serca u dorosłych jest zwężenie zastawki aortalnej (aortic stenosis, AS). Jest to trzecia najczęstsza przyczyna chorób układu krążenia w krajach rozwiniętych. Występuje u ok. 2,5% populacji, ale wśród osób >75 r.ż. stwierdza się ją częściej, nawet u 13%. Może być zwężeniem wrodzonym lub nabytym [1-3].

Dotychczas najczęstszą przyczyną wady nabytej była gorączka reumatyczna. Jej istotne ograniczenie nie zmniejszyło jednak częstości AS. W ostatnich latach lawinowo zwiększa się występowanie miażdżycowo-wapniejącej postaci zwężenia, obserwowanej u osób po 50-60 r.ż. Wydłużenie czasu życia populacji powoduje, że ta postać stenozы aortalnej uważana jest za nadchodzącą epidemię XXI wieku. Mimo tak znacznej częstości występowania wady mechanizmy prowadzące do powstania stenozы aortalnej nie są do końca poznane [1-3].

Przez wiele lat panował pogląd, że jest to proces zwyrodnieniowy będący naturalną konsekwencją starzenia, jednak patologii tej nie stwierdza się u wszystkich starszych chorych, a zmiany związane z wiekiem dotyczą głównie przyrostu tkanki tłuszczowej, bez współistniejących nacieków zapalnych i wapnienia.

Badania z ostatnich lat wskazują na podobne czynniki ryzyka i mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za występowanie degeneracyjnej stenozы aortalnej i miażdżycy. Potwierdzeniem, że jest to proces aktywny, są badania histologiczne, które ujawniają istnienie złożonego procesu, na który składają się: odkładanie lipoprotein, przewlekły stan zapalny i kaskada wapnienia, prowadzące do zwiększenia masy płatek i gromadzenia w nich wapnia [4-10].

We wczesnym okresie w przypadku stwardnienia zastawki obserwuje się ogniskowe odkładanie macierzy łącznotkankowej i osoczowych lipoprotein oraz przewlekłe zmiany zapalne o niewielkim nasileniu w postaci nacieków z makrofagów i limfocytów pod aortalną powierzchnią zastawki, które obejmują górną część warstwy włóknistej. Lipoproteiny, w tym LDL i Lp(a), odkładają się w proteoglikanach produkowanych przez fibroblasty zastawki. Wykazano, że produkty utleniania lipoprotein i gromadzenie w nich wapnia indukują ekspresję czynników chemotaksji monocytów w komórkach śródbłonna, które stymulują kolonie monocytów i produkcję monocytarnego czynnika wzrostu. Czynniki te i cytokiny uwalniane z limfocytów i makrofagów indukują ekspresję antygenów HLA i receptorów dla IL-2 na fibroblastach. Przynajmniej jedna linia zastawkowych fibroblastów jest zdolna różnicować się w kierunku komórek odpowiedzialnych za powstawanie wapniejących guzków. Utlenione lipidy i TGF- $\beta$  nasilają ich tworzenie. Dodatkowo makrofagi naciekające zmienione płatki wydzielają osteopontynę, czynnik uczestniczący w procesie wapnienia. Odkładanie produkowanych przez fibroblasty składników macierzy zewnątrzkomórkowej i wapnienie powodują turbulentny przepływ przez zastawkę i kolejne powtarzające się uszkodzenia zastawki, rozwój stanu zapalnego i błędne koło, które prowadzi ostatecznie do nieodwracalnych zmian na zastawce i wady serca [7-18].

Nie zidentyfikowano czynników odpowiedzialnych za powstanie wady i jej progresję. Co więcej, częstość występowania istotnej stenozы aortalnej u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych nie jest istotna, a u chorych kwalifikowanych do wymiany zastawki zwężenia tętnic stwierdza się rzadziej, niż wskazywałyby na to wspólny proces patofizjologiczny, co dowodzi, że muszą istnieć inne czynniki, które prowadzą do różnic w występowaniu i klinicznej manifestacji tych dwóch procesów chorobowych [19-20]. Coraz więcej danych przemawia za tym, że u podłoża powstawania zmian na zastawce aortalnej leżą czynniki uwarunkowane genetycznie.

Badania genetyczne prowadzone w ostatnich latach dotyczyły poszczególnych etapów powstawania zmian na zastawce. Prac próbujących ocenić zmienność genetyczną związaną z występowaniem zwężenia zastawki aortalnej opublikowano dotychczas niewiele. Wszystkie pochodzą z ostatniego dziesięciolecia. Należy pamiętać jednak o tym, że zwykle nie publikuje się prac, których wyniki są ujemne. Gdyby nie stronniczość wynikająca z selekcji prac do publikacji, obraz związku występowania wad serca ze zmiennością genetyczną byłby bardziej klarowny.

Pierwsze badanie, opublikowane przez Ortleepę i wsp. w 2001 roku, dotyczyło wariantów genetycznych receptora dla witaminy D i ich związku z występowaniem wady aortalnej. W badaniach eksperymentalnych u królików karmionych dietą bogatocholesterolową stenozы zastawki

aortalnej występowała tylko u tych zwierząt, które otrzymywały suplementację witaminy D2. Witamina D, obok parathormonu, jest najsilniejszym czynnikiem regulującym stężenie wapnia w surowicy krwi i metabolizm kostny. Polimorfizmy występujące w genie kodującym receptor dla witaminy D mogą prowadzić do różnej odpowiedzi na działanie witaminy D w jelitach i kościach, co wpływa na wielkość szczytowej masy kostnej i w następstwie na rozwój osteoporozy. Gen dla receptora witaminy D zlokalizowany jest na chromosomie 12 (12g13-q14). Najlepiej znane i opisane są trzy polimorficzne regiony – między egzonami 8 a 9 (intron H lub 8) oraz w egzonie 9. Odcinek DNA odpowiadający intronowi 8 zawiera dwa polimorficzne miejsca wykrywane za pomocą endonukleaz BsmI i ApaI. Trzecie polimorficzne miejsce wykrywane za pomocą trawienia endonukleazą TaqI zidentyfikowano w egzonie 9. W egzonie 9 znaleziono wiele innych polimorfizmów, które pozostają jednak ściśle sprzężone z miejscami restrykcyjnymi BsmI, ApaI i TaqI. W zależności od zastosowanego enzymu restrykcyjnego obecność lub brak miejsca restrykcyjnego opisywana jest odpowiednio B/b, A/a i T/t. Potwierdzono związek między polimorfizmem BsmI a gęstością mineralną kości i występowaniem osteoporozy [22,23]. W rasie kaukaskiej polimorfizm BsmI wykazuje dodatnią zależność ze stężeniem osteokalcyny. U nosicieli allelu B masa kostna jest mniejsza niż u nosicieli allelu b, tracą oni szybciej masę kostną z wiekiem, podczas gdy nosiciele allelu B charakteryzują się lepszym wchłanianiem wapnia i lepszą zależnością między stężeniem witaminy D a indeksem wchłaniania wapnia. Wapnienie zastawki jest wieloletnim procesem. Osoby z zaburzoną mineralizacją kości uruchamiają mechanizmy utrzymujące prawidłową homeostazę wapniową, co może powodować wapnienie pozakostnych struktur, takich jak zastawka aortalna. Inna hipoteza zakłada, że polimorfizm genu dla receptora witaminy D jest jedynie markerem innego genu włączonego w metabolizm wapnia. Pozakostne wapnienie występuje w pierwszej kolejności na zastawce aortalnej z powodu wysokiego natężenia stresu mechanicznego, na który narażona jest zastawka.

W badaniu porównawczym z udziałem dorosłych poddawanych cewnikowaniu serca częstość występowania allelu B (54%) receptora dla witaminy D u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej była większa w porównaniu z chorymi z chorobą wieńcową (40%). Badań oceniających zależności między allelem receptora dla witaminy D a zwapnieniem zastawki aortalnej i jej mechanizmami w następnych latach nie publikowano. Drugie badanie przeprowadzone przez Novaro i wsp. w 2003 roku z udziałem 802 osób, u których wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe (u 43 chorych stwierdzono stenozę aortalną), oceniało zmienność genetyczną apolipoproteiny, która odgrywa istotną rolę w metabolizmie cholesterolu przenoszonego przez lipoproteiny o bardzo

małej gęstości, a tym samym w procesach aterogenezy i pierwotnych uszkodzeń śródbłonka [24]. Lipoproteina E kodowana jest przez 3 rodzaje alleli, E2, E3 i E4, co daje 6 możliwości genotypów. U 60% populacji lipoproteina apoE kodowana jest przez genotyp apoE3/3. W porównaniu z apoE3 nosiciele allelu apoE4 (20% populacji) mają największe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL i najslabiej odpowiadają na leczenie statynami. Badania polimorfizmu apoE sugerowały większe prawdopodobieństwo występowania miażdżycy tętnic wieńcowych i szyjnych, przedwczesny rozwój choroby niedokrwiennej serca czy udaru mózgu u nosicieli allelu apoE4, niezależnie od stężenia krążących lipidów. Stąd sugestia, że wapniejąca postać stenozy aortalnej i zwapnienia pierścienia mitralnego mogą występować częściej u nosicieli allelu apoE4 [13,14]. Wykazano istotnie częstsze występowanie apoE4 u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu z grupą kontrolną (40 vs 27%,  $p=0,01$ ). W analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej wiek, płeć, stężenie LDL, chorobę wieńcową i polimorfizm apoE – wiek i obecność allelu apoE4 były niezależnymi czynnikami rozwoju stenozy aortalnej, a wyliczony iloraz szans wynosił 1,94 (1,01-3,71). Zależność tę potwierdzili Saravanan i Kadir u bliźniąt jednojajowych, u których równocześnie w wieku 73 lat pojawiły się objawy kliniczne istotnej stenozy aortalnej. Chorzy zakwalifikowani do operacji wymiany zastawki w tym samym czasie prezentowali E3/4 genotyp apolipoproteiny E [25].

W kolejnej pracy Avakien i wsp. u 62 chorych bez cukrzycy wykazali większą częstość występowania genotypu +X/+X genu apo B XbaI 1 i alleli apoE2 u chorych z potwierdzoną echokardiograficznie stenozą aortalną niezależnie od wieku, nadciśnienia tętniczego, stężenia lipidów czy BMI [26]. W pracy opublikowanej w 2003 roku Nordstrom i wsp. oceniali, czy polimorfizmy genów receptora estrogenowego  $\alpha$  (OR) i czynnika TGF- $\beta_1$  mają wpływ na występowanie sklerotyzacji zastawki aortalnej w małym badaniu dotyczącym kobiet w wieku postmenopauzalnym. PvuII polimorfizm genu OR  $\alpha$  był niezależnie związany z wystąpieniem sklerotyzacji zastawki aortalnej, natomiast współwystępowanie PvuII genu OR  $\alpha$  i AocI genu TGF- $\beta_1$  związane było z wystąpieniem stenozy aortalnej [27].

Następne badanie oceniało wpływ zmienności genetycznej w obszarze promotora genu dla IL-10 (związanej z większą ekspresją genu), CCR5 – chemokiny, która ma wpływ na odpowiedź na zakażenia wirusowe i przeżycie po transplantacji oraz CTGF – czynnika wzrostu tkanki łącznej, który stymuluje proliferację osteoblastów na stopień uwapnienia zastawki (oceniany spektroskopowo) usuniętej podczas operacji kardiochirurgicznej u 187 chorych [28]. Z badania wykluczono zastawki dwupłatkowe i wady poreumatyczne. Uwzględniono również występowanie uznanych typowych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Trzy polimorfizmy promotora genu dla IL-10 (-1082, -819 i -592), polimorfizm

CCR5 delta32 i CTGF -447 oraz ich połączenia związane były ze stopniem kalcyfikacji zastawki. Nie stwierdzono natomiast, żeby czynniki ryzyka miażdżycy (poza paleniem tytoniu, które wpływało na większą zawartość kolagenu w zastawce) miały wpływ na uwapnienie zastawki aortalnej.

W jednej z ostatnich prac z 2009 roku z udziałem większej grupy chorych (538) z AS oceniano ponownie polimorfizm genów dla receptora witaminy D (rs1544410, rs1073810) oraz parathormonu (rs6254). Wykazano jedynie większą częstość występowania genotypu AA dla parathormonu u chorych z wadą w porównaniu z grupą kontrolną [29].

Wnioski z przytoczonych badań wskazują, że pewne geny mogą zwiększać ryzyko rozwoju stenozы aortalnej. Z drugiej strony istotne ograniczenia metodyczne tych badań nakazują dużą ostrożność w interpretacji ich wyników. Wszystkie badania stosowały różne kryteria oceny zaawansowania wady. Publikowane były w czasach, w których założenia wymagane dla dobrych badań genetycznych z oczywistych powodów nie mogły być spełnione. Niewielka liczba badanych jest obciążona ryzykiem wyników fałszywie dodatnich. Dodatkowo rola polimorfizmów musi być potwierdzona na większej grupie badanych, zanim wyciągnięte zostaną wnioski o istotnym wpływie na wystąpienie zmian. Kolejne ograniczenie wiąże się z oceną jedynie pojedynczych polimorfizmów badanych genów. International HapMap Project wskazuje właściwą liczbę wariantów genetycznych, jaką należy uwzględnić w genotypowaniu pełnej oceny informacji genetycznej.

Ogromne nadzieje niosą ze sobą badania oceniające cały genom [30], takie jak badanie Bella i wsp. z udziałem 1871 chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których wykonano badanie echokardiograficzne dla oceny zmian na zastawce aortalnej (oraz u 1014 członków ich rodzin). W 2007 roku badacze po raz pierwszy wskazali locus na chromosomie 16 (16q22.1-q22.3) i 19 (19p13.11-p.11), 1 (1q42) i 2 (2q37) związane z występowaniem wady [31].

## **DWUPŁATKOWA ZASTAWKA AORTALNA**

Dwupłatkowa zastawka aortalna (bicuspid aortic valve, BVA) to najczęstsza wada wrodzona serca u dorosłych. Występuje u 1-2% populacji. Patogeneza BVA nie jest znana. Zwolennicy wpływu czynników środowiskowych uważają, że nieprawidłowy przepływ krwi przez zastawkę aortalną w życiu płodowym w trakcie jej powstawania prowadzi do wadliwego podziału na płatki. Współistnienie z wrodzonymi nieprawidłowościami w obrębie aorty (koarkcja [coarctation of the aorta, CoA], przetrwały przewód tętniczy [patent ductus arteriosus, PDA]) i bliższych odcinków unaczynienia wieńcowego, poszerzenia i tętniaka aorty nie pozwala wykluczyć genetycznego tła wady [32,33]. Duża zapadalność rodzinna może świadczyć o dziedziczeniu o charakterze

dominującym autosomalnym ze zmniejszoną penetracją genu (echokardiograficzne badania przesiewowe uzasadnione są u krewnych pierwszego stopnia). Mężczyźni chorują cztery razy częściej niż kobiety.

Nie ma pewności, czy BVA jest dziedziczna [33-35]. Stwierdzono, że chorzy z dwupłatkową zastawką mogą wykazywać niedobór białka drobnowłókienkowego macierzy pozakomórkowej, które służą za rusztowanie dla komórek zarodkowych i regulują wytwarzanie tkanek w rozwijających się zastawkach aortalnych. Różnicowanie komórek mezenchymalnych poduszeczek wsierdziowych w kierunku dojrzałych komórek wiąże się z ekspresją drobnowłókienkowych białek – fibryliny i fibuliny. Niewystarczająca synteza fibryliny I w czasie powstawania zastawek może zakłócić formowanie płatków aortalnych, czego wynikiem będzie dwupłatkowa zastawka i słabsza opuszka aorty. Macierz pozakomórkowa (extracellular matrix, ECM) dostarcza zrębu strukturalnego i sygnałów środowiskowych, niezbędnych do prawidłowego rozwoju tkanek i homeostazy. Białka ECM przyczyniają się do prawidłowego różnicowania się komórek i powstawania płatków zastawki. BVA wiąże się z przyspieszonym zwyrodnieniem błony środkowej aorty, co wskazuje, że BVA jest postępującym procesem, a nie izolowanym incydentem rozwojowym. Stwierdzono rozpad macierzy i utratę komórek mięśni gładkich w obrębie błony środkowej aorty podobnie jak w niedoborze fibryliny i w zespole Marfana. Niedobór fibryliny może spowodować oddzielanie się komórek mięśni gładkich od składników macierzy pozakomórkowej, czego skutkiem jest przyspieszona śmierć komórek i degradacja macierzy. Sugerowano również udział metaloproteinaz, które biorą udział w powstawaniu miażdżycowych tętniaków aorty, a u chorych z niedoborem fibryliny dochodzi do aktywacji metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (matrix metalloproteinases, MMP).

## **WYPADANIE PŁATKA ZASTAWKI MITRALNEJ**

Wypadanie płatka zastawki mitralnej (mitral valve prolaps, MVP) to anomalia polegająca na zwiększeniu wymiaru i przemieszczeniu do lewego przedsionka płatka zastawki mitralnej w czasie skurczu komory. Najczęściej spowodowana jest zwyrodnieniem śluzakowatym dotyczącym płatków zastawki lub wydłużeniem nici ścięgniętych.

Zwiększenie grubości środkowej warstwy tkanki łącznej w obrębie płatków zastawki mitralnej powoduje zwiększenie wymiarów płatka oraz wydłużenie strun ścięgniętych, co powoduje skurczowe wypadanie zastawki do lewego przedsionka, czemu może towarzyszyć jej niedomykalność. Obraz kliniczny wypadania płatka zastawki mitralnej może być bardzo różny, począwszy od zbliżonego do normy obrazu echokardiograficznego aż do pełnoobjawowej niedomykalności mitralnej

z towarzyszącymi objawami wegetatywnymi. U niektórych pacjentów stwierdza się nieprawidłowości tkanki łącznej w innych narządach oraz zaburzenia czynności układu autonomicznego. MVP może wchodzić w skład uwarunkowanych genetycznie chorób tkanki łącznej, takich jak zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, osteogenesis imperfecta, cutis laxa czy pseudoxanthoma elasticum.

Opisywana w piśmiennictwie częstość występowania MVP wynosiła 5-15% dorosłej populacji (w niektórych doniesieniach nawet do 35%). Zwykle jest to rozpoznanie stawiane przypadkowo, bez manifestacji klinicznej. Obecnie po uściśleniu kryteriów, na podstawie badania Framingham, częstość MVP ocenia się na 2,4%. Badania rodzinne MVP sugerowały dziedziczenie wady autosomalne dominujące, z niepełną penetracją uzależnioną od płci i wieku (większa częstość MVP u kobiet i w starszym wieku). Początkowe badania, które usiłowały ocenić genetyczne podłoże MVP, przyniosły sprzeczne wyniki, co wynikało z braku ścisłych kryteriów rozpoznania wypadania płątka oraz ograniczeń wynikających z możliwości badań genetycznych. Wprowadzenie kryteriów diagnostycznych ograniczyło fałszywie dodatnie rozpoznania (umożliwiło to bardziej precyzyjną ocenę fenotypu MVP), co zwiększyło prawdopodobieństwo identyfikacji genu włączonego w patogenezę MVP.

Autosomalne dominujące dziedziczenie sugerowały prace opublikowane w latach 70. (Weiss, Rizzan), w których stwierdzono występowanie wypadania płątka zastawki mitralnej u jednego z rodziców lub obu bliźniaków [37,38]. Badania oceniające rodzinne powiązania genetyczne przeprowadzono w latach 80. i 90. W 1999 roku Disse i wsp. po raz pierwszy zlokalizowali locus na chromosomie 16 (16p11.2-p12.1) w 2 rodzinach z MVP – nie stwierdzono jednak swoistej dla wady mutacji [39]. Kilka lat później, w 2003 roku, Feed i wsp. określili drugi locus na chromosomie 11 (11p15.4) podczas badań dużej pięciopokoleniowej rodziny (41 osób) [40]. Kolejny został zlokalizowany na chromosomie 13 (13q31.3-q32.1) [41].

Rzadką postać śluzakowatej dystrofii zastawkowej (X-linked myxomatous valvular dystrophy, XMVD) z histopatologicznym obrazem podobnym do istotnego MVP opisano po raz pierwszy ponad trzy dekady temu. W 1998 roku Kyndt określił locus dla dystrofii na chromosomie Xq28 [42].

Wysiłki badaczy skoncentrowały się również na ocenie antygenów zgodności tkankowej ludzkich leukocytów (HLA). Antygeny HLA-Bw35, HLA-A3 i ich kombinacje występowały częściej u osób z MVP w porównaniu z grupą kontrolną.

Badania przeprowadzone były również pod koniec lat 70., przed erą echokardiografii i ich wyniki powinny być oceniane ostrożnie [43,44]. Badania dotyczące mechanizmu rozwoju MVP dotyczyły m.in. genu dla fibryliny, białka drobnowłókienkowego zawierającego

elastynę. Immunohistochemiczne badania potwierdziły istotne nieprawidłowości w architekturze fibryliny, elastyny, kolagenu I i III. Zmutowany gen dla fibryliny (FBN) powoduje zespół Marfana, z którym często współistnieją MVP i tętniaki aorty. FBN1 jest bardzo dużym genem zawierającym 65 eksonów zlokalizowanych na chromosomie 15q21.1. W MVP włókna elastyczne w płatkach i strunach ścięgniętych są nieprawidłowo zbudowane i wykazują cechy degradacji. Mutacja potwierdzona w eksonie 15 T1875C zlokalizowana jest w pobliżu C1895R mutacji genu FBN1, która wywołuje zespół Marfana [45-48]. Mimo że defekt syntezy fibryliny i kolagenu został potwierdzony w objawowym MVP, badania genetyczne nie potwierdziły powiązania między genami kolagenu a rodzinnym występowaniem MVP [46,47].

Prawidłowa zastawka mitralna zbudowana jest głównie z kolagenu typu I, podczas gdy u chorych z MVP wykazano znaczny wzrost syntezy kolagenu III (z 31 do 53%). Gen dla kolagenu III (COL3A1) zlokalizowany jest na chromosomie 2 (q24.3-q31), ma długość 44 kb i tworzą go 52 egzony. Badania przeprowadzone pod koniec lat 80. wykazały brak związku między genami kodującymi kolagen a wypadaniem płątka zastawki mitralnej – nie wykazano związku 4 mutacji genu dla kolagenu COL 1A1, 1A2, 3A1, 5A2. Nowsze badania zakwestionowały te spostrzeżenia. Oceniano polimorfizmy dotyczące mutacji punktowej w egzonie 31. Badanie dotyczyło 100 chorych z potwierdzonym echokardiograficznie wypadaniem płątka zastawki mitralnej, u których wykluczono współistnienie zespołu Marfana, wrodzonej wady serca czy zespołu Ehlersa-Danlosa. Częstość występowania poszczególnych genotypów porównano z grupą kontrolną, w której badanie echokardiograficzne wykazało prawidłową zastawkę mitralną. Wśród chorych z wadą serca w porównaniu z grupą kontrolną istotnie częściej występował allel G egzonu 31. Iloraz szans dla genotypu GG zwiększało ryzyko wystąpienia MVP ponad siedmiokrotnie, a dla allelu G ponad dwukrotnie. Analiza polimorfizmów pojedynczych nukleotydów wykazała, że polimorfizm genu kodującego kolagen typu III związany jest z występowaniem wady, ale nie koreluje z fenotypem, tzn. stopień zaawansowania nie jest związany z polimorfizmem tego genu [48].

W ludzkich sercach obciążenie ciśnieniowe lub objętościowe zwiększa ekspresję genu dla konwertazy angiotensyny (ACE) i czynnika wzrostu guza  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ) już we wczesnych stadiach. Zwiększenie ich aktywności może prowadzić do obserwowanego wzrostu kolagenu I i III oraz ekspresji mRNA dla fibronektyny, stąd zainteresowanie, czy TGF może być odpowiedzialny za zwiększoną ekspresję kolagenu i włóknienie w naczyniach w nadciśnieniu tętniczym, stenozie aortalnej i MVP. Czynnikiem wzrostu guzów TGF jest wielofunkcyjną cytokiną, która kontroluje proliferację i różnicowanie wielu typów komórek i która jest włączona

w proces budowy i degradacji macierzy pozakomórkowej. Aktywuje też transkrypcję genów, dzięki czemu zwiększa syntezę i sekrecję kolagenu i innych białek macierzy. Obniża również syntezę enzymów proteolitycznych (np. kolagenaz), które powodują degradację białek macierzy i zwiększają syntezę inhibitorów proteazy (inhibitor aktywatora plazminogenu), które blokują enzymy proteolityczne. Dlatego uważa się, że TGF odgrywa istotną rolę w procesach włóknienia. TGF syntetyzują limfocyty T, monocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, ale głównym jej źródłem są płytki krwi, z których TGF uwalniany jest w postaci beta ziarnistości. Gen dla TGF- $\beta_1$  znajduje się na chromosomie 19q13 i zawiera 7 egzonów. Polimorfizm regionu promotorowego (C-509T) związany jest z dużym stężeniem TGF u rasy kaukaskiej. Inny polimorfizm egzonu 1 (T869) ma związek z powikłaniami naczyniowymi po przeszczepieniu serca. Badania oceniające związek wyżej wymienionych polimorfizmów z występowaniem wypadania płątki zastawki mitralnej nie wykazały takiej zależności [45].

## Czy wady nabyte serca mają podłoże rodzinne?

Najbardziej popularną metodą diagnostyczną dla oceny rodzinności jest poszukiwanie danego fenotypu u określonych osób i krewnych pierwszego stopnia. Wynik porównywany jest z częstością występowania danego fenotypu z dobraną grupą kontrolną lub częstością występowania danego fenotypu w populacji. Taka analiza nie pozwala oddzielić wpływu czynników dziedzicznych od np. środowiskowych. Ocenę poprawia określenie częstości danego fenotypu między bliższymi a dalszymi krewnymi, którzy rzadko przebywają w tych samych warunkach środowiskowych. Takie badania nie są łatwe, ponieważ wymagają danych trudnych do zebrania. Szeroka baza danych populacyjnych daje taką możliwość.

Horn i wsp. w opublikowanej w 2005 roku w *Circulation* pracy oceniali, czy badania, które wykorzystywały informacje o przyczynach zgonów, mogą potwierdzić genetyczne uwarunkowanie występowania zastawkowych wad serca [49]. Autorzy zastosowali zaakceptowaną dla oceny czynnika dziedzicznego metodę, opartą na ocenie połączonych badań populacyjnych i genealogicznych. Pozwala to na oddzielenie czynników środowiskowych od genetycznych przez ocenę nie tylko krewnych pierwszego, ale i dalszego stopnia, u których prawdopodobieństwo narażenia na podobne czynniki środowiskowe jest wyeliminowane. Autorzy wykorzystali bazę danych UPDF populacji stanu Utah. Baza ta została stworzona dla oceny rodzinnego występowania choroby oraz identyfikacji osób dziedziczących dla badań genetycznych – odkrycia i mapowania genu związanego z chorobą. Wykorzystanie tych metod, sprawdzone przy ocenie wpływu czynnika rodzinnego na występowanie chorób nowotworowych i tętniaków, dostarczyło dowodów na

rodzinne i genetyczne zwiększenie ryzyka zgonu z powodu wad zastawkowych serca [50].

Autorzy wykorzystali bazę danych pionierskich rodzin i ich pokoleń, w której oceniano już wcześniej związki rodzinne zgonów z powodu nowotworu. Baza została utworzona w 1974 roku na podstawie danych z aktów zgonów z Departamentu Zdrowia, ksiąg parafialnych katolickich i mormonów oraz danych uzyskanych z towarzystwa genealogicznego. Baza UPDB zawiera informacje o ponad 2,2 mln osób, z których każda miała dane o co najmniej 3 pokoleniach (maksymalnie 10). Dane pochodziły z XVIII wieku. Z grupy 2,2 mln osób 250 000 posiadało akt zgonu (zmarli w latach 1904-2002) i ta grupa stanowiła bazę analizy. Przyczyny zgonów klasyfikowane były według kodów ICD prospektywnie od 1956 roku, wcześniejsze były kodowane retrospektywnie. Kliniczny fenotyp, który brano pod uwagę, to zgon z powodu niereumatycznej wady serca lub reumatycznej choroby serca.

Obiektem zainteresowania były zgony z powodu niereumatycznych wad zastawki aortalnej i mitralnej oraz reumatycznej choroby serca. Analizowano dwa parametry uznane w badaniach dziedziczności chorób. Pierwszy z nich – tradycyjny wskaźnik ryzyka (familial relative risk, FRR) – stworzony został do oceny rodzinnego występowania choroby, oceniał stosunek częstości występowania obserwowanej choroby między krewnymi do wyliczonej przewidywanej częstości występowania choroby w rejestrze UPDB u osób z aktem zgonu. Drugi – GIF (genealogical index of familiarity) – wskaźnik pokrewieństwa chorych oceniał stopień pokrewieństwa wszystkich chorych osób w całej populacji. Wskaźnik ten stosowany był wcześniej w wielu opracowaniach dotyczących dziedziczenia chorób nowotworowych.

Dowody na dziedziczność wady zastawki mitralnej dotyczyły nie tylko krewnych pierwszego i drugiego stopnia, ale również dalszych członków rodziny. Wśród chorych z wadą aortalną nie wykazano tak silnego związku, jak w przypadku wady mitralnej, prawdopodobnie z powodu innego sposobu dziedziczenia wady. Innym wytłumaczeniem było to, że wada aortalna ujawnia się w późniejszym wieku i być może część osób zmarła z innego powodu, zanim postawiono rozpoznanie wady zastawki aortalnej. Takie spostrzeżenie potwierdzać miała analiza przeprowadzona dla grup poniżej i powyżej 65 r.ż., która wykazała silny związek również w wadzie aortalnej poniżej 65 r.ż. Co więcej, GIF dla wad nabytych serca był wyższy niż dla większości nowotworów, również dla tych z potwierdzoną zależnością genetyczną. Autorzy pracy postulowali, że tło genetyczne powinno być brane pod uwagę u chorych z wadami serca.

Badania genetyczne wielopokoleniowych rodzin wykazały, że istnieje predyspozycja genetyczna do rozwoju wad serca. Co więcej, przeszukanie genomu potwierdziło mutacje pewnych genów, które występowały u wszystkich chorych członków rodzin. Garg

i wsp. przedstawili dowody na genetyczną przyczynę wady aortalnej, a także potencjalny mechanizm, który przez mutację *NOTCH1* może predysponować do dysfunkcji komórek śródbłonna i procesów zapalnych leżących u podstaw chorób układu krążenia związanych z nieprawidłowym wapnieniem [51]. Badano rodziny dzieci, u których stwierdzono nieprawidłową zastawkę aortalną. U wszystkich członków rodzin wykonywano 12-odprowadzeniowe EKG i badanie echokardiograficzne. W jednej z takich rodzin (5-pokoleniowej) wadę serca rozpoznano u 11 osób, z czego u 9 wapniejącą postać stenozы aortalnej. Czterech członków rodzin wymagało wymiany zastawki z powodu istotnej stenozы aortalnej. Analiza genomu członków rodzin wykazała sprzężenie wady serca z pojedynczym locus na chromosomie 9q34-35. Ocena 30 znanych i 57 przewidywanych genów wytypowała gen *NOTCH1*, który koduje przez błonowy receptor (zbudowany z 2556 aminokwasów) związany ze szlakiem sygnałowym wpływającym na różnicowanie komórek. Bezpośrednie sekwencjonowanie genu *NOTCH1* u osób z nieprawidłową zastawką wykazało transpozycję nukleotydu 3322C→T. Powodowało to zamiast syntezy argininy w pozycji 1108 zewnątrzkomórkowej domeny receptora syntezę kodonu stop. U wszystkich chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej wykryto mutację R1108X. Sposób dziedziczenia sugerował dziedziczenie autosomalne dominujące z pełną penetracją. Zmutowany allel nie występował u zdrowych członków rodzin. Dodatkowa analiza 100 genów regulatorowych nie wykazała związku z ekspresją wady serca. Sekwencjonowanie genu *NOTCH1* w mniejszej hiszpańskiej rodzinie z wadą aortalną wykazało obecność innej mutacji genu *NOTCH1* występującej u 3 członków rodziny, u których stwierdzono dwupłatkową zastawkę aortalną. Delecja pojedynczej pary zasad w pozycji 4515 związana z wadą nie występowała u ponad 1000 osób z grupy kontrolnej. Delecja powodowała mutację H1505 del i syntezę zmienionego białka, zawierającego 74 aminokwasy nieprawidłowe w C-końcowym fragmencie zewnątrzkomórkowej domeny receptora, z nieprawidłowym kodonem stop. Dla potwierdzenia, że gen *NOTCH1* bierze udział w powstawaniu zastawki aortalnej, badano ekspresję genu w rozwijającym się sercu myszy, potwierdzając udział *NOTCH1* w rozwoju zastawki aortalnej. Gen *NOTCH1* koduje duże białko receptorowe, którego wewnętrzna domena przenosi się do jądra komórkowego i łączy się z białkami wiążącymi DNA CSL i aktywuje czynniki transkrypcyjne. Białko NOTCH1 pełni ważną rolę w powstawaniu zastawki aortalnej w trakcie rozwoju zarodkowego i jak wykazali naukowcy, jednocześnie zapobiega zwapnieniu zastawki, do którego dochodzi z wiekiem [52-56]. Wapnienie rozwija się przez różnicowanie komórek zastawki w komórki podobne do osteoblastów, z reekspresją genów dla osteopontyny, osteokalcyny i innych swoistych dla osteoblastów

genów [57]. Ekspresja tych genów bezpośrednio regulowana przez element cis, który łączy się z czynnikiem transkrypcyjnym Runx2, który w warunkach prawidłowych jest blokowany. Wyniki badań wskazują, że mutacja genu *NOTCH1* wywołuje wczesny defekt zastawki aortalnej, ale również późne odhamowanie odkładania wapnia, które sprzyja rozwojowi wady serca. Mutacje w genie *NOTCH1* mogą być więc przyczyną rozwoju choroby, a ich wczesne wykrycie może pomóc w jej zapobieganiu. Dalsze badania szlaków przekazywania sygnałów z udziałem *NOTCH1* w procesach wapnienia u dorosłych mogą prowadzić do zidentyfikowania czynników prewencyjnych i farmakologicznych, by zwolnić przebieg choroby związanej z procesem starzenia się organizmu.

## Podsumowanie

Udowodnienie, że nabyte wady serca mają podłoże genetyczne nie jest łatwe. W wielu wypadkach występują one u kilku członków rodzin. Ale tak jak w przypadku innych chorób układu krążenia, nabyte zastawkowe wady serca mają prawdopodobnie podłoże wielogenowe, a w ich patogenezie duży udział mają czynniki środowiskowe. Czasami dziedziczy się jedynie zwiększoną predyspozycję do występowania choroby, a za jej występowanie odpowiedzialne są czynniki zewnętrzne.

Poznanie roli czynników genetycznych w etiopatogenezie wad nabytych serca może mieć decydujące znaczenie dla opracowania racjonalnych strategii profilaktyki i leczenia. Dzięki poznaniu molekularnych podstaw będzie można prawdopodobnie identyfikować osoby zagrożone jeszcze przed ujawnieniem się patologii i zaproponować prewencję farmakologiczną lub wczesne leczenie zabiegowe.

## Piśmiennictwo

1. American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2005.
2. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, et al. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin* 2006; 2: 379-393.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011.
4. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326.
5. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1721-1728.
6. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986; 58: 572-574.
7. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003; 89: 801-805.

8. O'Brien KD. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease. *J Investig Med* 2007; 55 (6): 284-291.
9. Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 180-184.
10. Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1327-1336.
11. Mohler ER. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1396-1402.
12. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 181-2184.
13. Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88: 321-322.
14. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522-1528.
15. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168.
16. Cote C, Pibarot P, Despres JP, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart* 2008; 94: 1175-1180.
17. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 2181-2184.
18. Mitka M. Researchers probe aortic stenosis. An active, potentially treatable disease process. *JAMA* 2003; 289: 2197-2198.
19. Qian J, Chen Z, Ge J, et al. Relationship between aortic valve calcification and the severity of coronary atherosclerotic disease. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 466-470.
20. Mazzone A, Venneri L, Berti S. Aortic valve stenosis and coronary artery disease: pathophysiological and clinical links. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 983-989.
21. Ortlepp J, Hoffman R, Ohme F. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001; 85: 635-638.
22. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Genetyczne czynniki osteoporozy – polimorfizm genu receptora witaminy D. *Gin Pol* 2004; 75: 367-372.
23. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Dańska A, et al. Polimorfizm genu kodującego receptor witaminy D w grupie kobiet w okresie postmenopauzalnym z niską gęstością mineralną kości. *Gin Pol* 2004; 75: 367-372.
24. Novaro G, Sachar R, Pearce G, et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108: 1804-1808.
25. Saravanan P, Kadir I. Apolipoprotein E alleles and bicuspid aortic valve stenosis in monozygotic twins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8 (6): 687-688.
26. Avakina SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Gringerg M, et al. Apolipoproteins AI, B and E polymorphism in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* 2001; 60: 381-384.
27. Nordstrom P, Glader C, Dahlen G, et al. Oestrogen receptor alpha polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003; 254: 140-146.
28. Ortlepp J, Schmitz F, Mevissen V, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphism in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 514-522.
29. Schmitz F, Ewering S, Zerres K, et al. Parathyroid Hormone Gene Variant and Calcific Aortic Stenosis. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 262-267.
30. Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics. Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Card* 2008; 51: 1327-1336.
31. Bella J, Tang, Dabeeru C. Genome-Wide Linkage Mapping for Valve Calcification Susceptibility Loci in Hypertensive Sibships Hypertension 2007; 49: 453-460.
32. Cripe L, Andelfinger G, Martin L, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 138-143.
33. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106: 900-904.
34. Wessels MW, Berger RM, Frohn-Mulder IM, et al. Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 171-179.
35. Ellison JW, Yagubyan M, Majumdar R, et al. Evidence of genetic locus heterogeneity for familial bicuspid aortic valve. *J Surg Res* 2007; 142 (1): 28-31.
36. Calloway TJ, Martin LJ, Zhang X, et al. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. *Am J Med Genet A* 2011; 5: 1015-1020.
37. Fortuin N, Strahan N, Come P, et al. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome. *Clin Res* 1977; 25: 470A.
38. Scheele W, Allen H, Krans R, et al. Familial prevalence and genetic transmission of mitral valve prolapse. *Circulation* 1976; 54: 111.
39. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Gene* 1999; 65:1242-1251.
40. Freed LA, Acierno JS, Dai D, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1551-1559.
41. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insight from genetic studies. *Circulation* 2005; 112: 2022-2030.
42. Kyndt F, Schott JJ, Trochu Jn, et al. Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 627-632.
43. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolaps in a mouse model of Marfan Syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1586-1592.
44. Braun WE, Ronan J, Schacter B, et al. HLA antigens in mitral valve prolapse. *Transplant Proc* 1977; 9: 1869-1871.
45. Kaohru R, Telischi M, Cruz J, et al. The HLA antigens and ABO blood groups in American black population with mitral valve prolapse. *Tissue Antigens* 1979; 14: 256-260.
45. Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, et al. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet* 2007; 72 (4): 288-295.
46. Yosefy C, Ben Barak A. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *J Heart Valve Dis* 2007; 16 (6): 590-595
47. Chou HT, Shi YR, Hsu Y, et al. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse. *J Heart Valve Dis* 2003; 12 (4): 475-481.
48. Chou HT, Hung JS, Chen YT, et al. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse. *Int J Cardiol* 2004; 95 (2-3): 299-305.
49. Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, et al. Evidence for a heritable component in death resulting from aortic and mitral valve diseases. *Circulation* 2004; 110: 3143-3148.
50. Cannon-Albrigh L, Thomas A, Goldgar D, et al. Familiality of cancer in Utah. *Cancer Research* 1994; 54: 2378-2385.
51. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437: 270-274.
52. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770-776.
53. Loomes KM, Taichman DB, Glover CL, et al. Characterization of Notch receptor expression in the developing mammalian heart and liver. *Am J Med Genet* 2002; 112:181-189.



54. Haines N, Irvine KD. Glycosylation regulates Notch signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 786-797.
55. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res* 2001; 89: 1147-1154.
56. Timmerman LA, Grego-Bessa J, Raya A, et al. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev* 2004; 18: 99-115.
57. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-754.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 77

16. Heidbüchel H, Lioen P, Foulon S, et al. Potential role of remote monitoring for schedule and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. *Europace* 2008; 10: 351-357.
17. Raatikainen P, Uusimaa P, van Ginneken M, et al. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillator patients: a safe, time-saving, and cost-effective means for follow-up *Europace* 2008; 10: 1145-1151.
18. Varma N, Michalski J, Epstein A, et al. Automatic Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead and Generator Performance. The Lumos-T Safety RedUceS RouTine Office Device Follow-Up (TRUST) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 428-436.
19. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-up. The Lumos-T Safety RedUceS RouTine Office Device Follow-Up (TRUST) Trial. *Circulation* 2010; 122: 325-332.
20. Spencker S, Coban N, Koch L, et al. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverterdefibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009; 11: 483-488.
21. Sacher F, Probst V, Bessouet M, et al. Remote implantable cardioverter defibrillator monitoring in a Brugada syndrome population. *Europace* 2009; 11: 489-494.
22. Mabo P, Defaye P, Sadoul N et al. Remote follow-up of patients implanted with and ICD: the prospective randomized EVATEL study. ESC Congres 2011, Paryż, Francja.
23. Kacet S, Guedon-Moreau L on behalf of the ECOST Study Investigators: Safety and Effectiveness of ICD Follow-up using Remote Monitoring. ESC Congres 2011, Paryż, Francja.
24. Ellery S, Pakrashi T, Paul V, et al. Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with Home Monitoring – The Home CARE pilot study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95 Suppl 3: III29-35.
25. Yu C-M, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic Impedance Monitoring In Patients With Heart Failure. Correlation With Fluid Status and Feasibility of Early Warning Preceding Hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841-848.
26. Theuns D, Rivero-Ayerza M, Knops P, et al. Analysis of 57,148 Transmissions by Remote Monitoring of Implantable Cardioverter Defibrillators. *PACE* 2009; 32: 63-65.