

MECHANIZMY CHOROBY
Robert S. Schwartz, MD, Redaktor

Dziedziczne kardiomiopatie

HUGH WATKINS, MD, PHD, HOUMAN ASHRAFIAN, BM, BCH, DPHIL,
CHARLES REDWOOD, PHD

Department of Cardiovascular
Medicine (H.W., H.A., C.R.)
oraz Wellcome Trust Centre
for Human Genetics (H.W.),
University of Oxford, Oksford,
Wielka Brytania

Prośby o odbitki proszę
kierować do dr Watkinsa,
Department of Cardiovascular
Medicine, West Wing, John
Radcliffe Hospital, Oxford OX3
9DU, United Kingdom; lub
e-mail: hugh.watkins@
cardiov.ox.ac.uk

New Engl J Med 2011; 364:
1643-1656

Kardiologia po Dyplomie
2011; 10 (9): 12-29

Dziedziczne kardiomiopatie są ważną przyczyną chorób serca we wszystkich grupach wiekowych, ujawniając się często u młodzieży lub młodych dorosłych. Choroby te mogą stanowić poważne obciążenie nie tylko dla pacjentów, ale również ich rodzin. Ponad 20 lat temu poznano pierwszy „gen chorobowy” odpowiedzialny za kardiomiopatię przerostową [1,2]. To odkrycie zaowocowało koncepcją, że kardiomiopatia przerostowa jest chorobą sarkomeru [3]. Wkrótce nastąpił podobny postęp w wyjaśnianiu genetycznego podłoża innych postaci kardiomiopatii, a także innych dziedzicznych chorób układu krążenia.

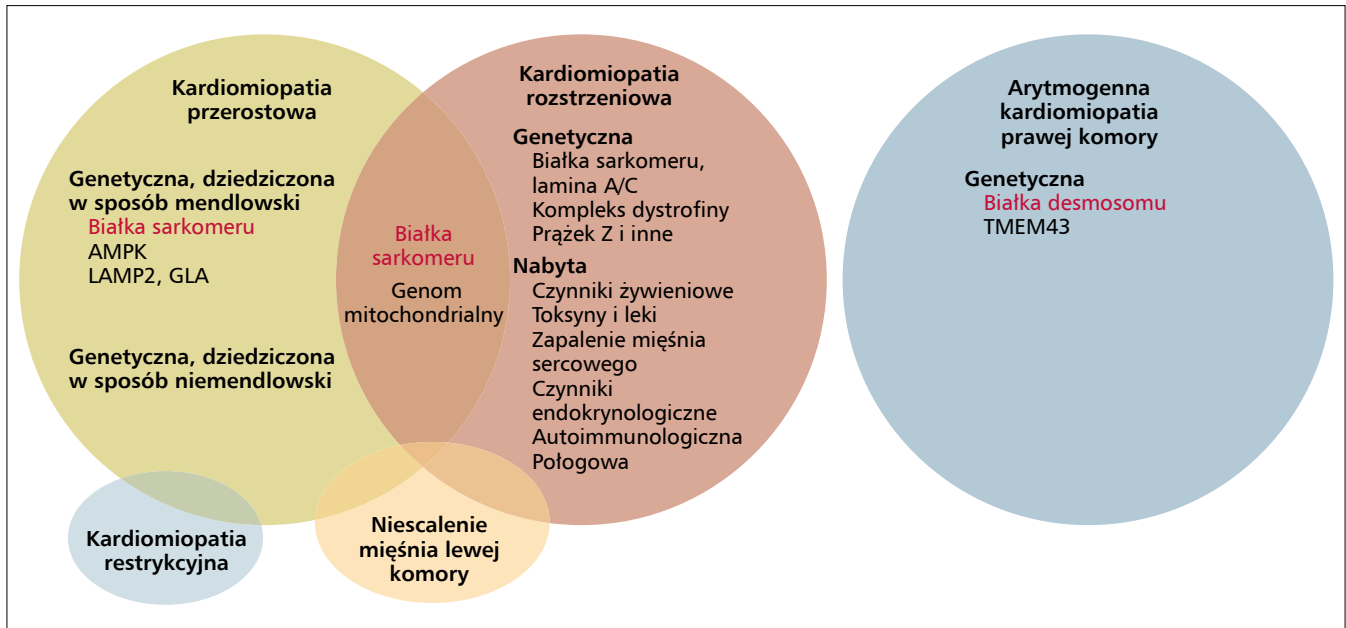
Identyfikacja genów chorobowych w wielu chorobach dziedzicznych wywołała oczekiwania dotyczące nowych sposobów leczenia, ale doświadczenie pokazało, że takie nowe metody leczenia są opracowywane rzadko [4]. W niektórych dziedzicznych kardiomiopatiach można jednak mieć realistyczną nadzieję na to, że poznanie mechanizmów molekularnych doprowadzi wkrótce do opracowania nowych metod leczenia. W niniejszym przeglądzie skoncentrowano się na najnowszych odkryciach dotyczących mechanizmów chorobowych leżących u podłoża kardiomiopatii, które dostarczają informacji użytecznych w praktyce klinicznej i ułatwiają poszukiwania celów terapeutycznych.

Klasyfikacja dziedzicznych kardiomiopatii

Stosowana od dawna klasyfikacja dziedzicznych kardiomiopatii w zależności od ich cech czynnościowych i morfologicznych jest mało precyzyjna, ale przydatna klinicznie. Mimo znacznej niejednorodności w obrębie kategorii kardiomiopatii przerostowej, rozstrzeniowej, restrykcyjnej, arytmogennej kardiomiopatii prawej komory oraz innych rodzajów kardiomiopatii ta klasyfikacja diagnostyczna pozwala na przewidywanie głównych powikłań oraz określanie możliwości leczenia w każdej z grup. Dokładniejsze zróżnicowanie w obrębie tych kategorii jest możliwe za pomocą metod genetyki molekularnej, która pozwala na identyfikację podtypów istotnych klinicznie. Dane molekularne nie zastąpią jednak klasyfikacji klinicznej [5,6], ponieważ różne mutacje tego samego genu mogą być przyczyną różnych zaburzeń (ryc. 1). Na przykład mutacje wpływające na sąsiednie aminokwasy w cząsteczce łańcucha ciężkiego β -miozyny mogą być przyczyną kardiomiopatii przerostowej lub rozstrzeniowej [7]. Wszystkie dziedziczne kardiomiopatie są niejednorodne genetycznie: w obrębie każdej kategorii istnieje wiele genów chorobowych i wiele różnych mutacji, z których każda jest rzadka. Postęp techniczny umożliwia obecnie rutynowe badania genetyczne rodzin [7]. Stopień niejednorodności genetycznej jest różny w różnych kardiomiopatiach i określa, w jakim stopniu możliwe jest zidentyfikowanie wspólnego końcowego szlaku patogenetycznego w danym stanie.

Kardiomiopatia przerostowa – choroba sarkomeru

Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, która charakteryzuje się niewyjaśnionym przerostem lewej komory (a czasami prawej komory), często z przeważającym zajęciem przegrody międzykomorowej. Do innych charakterystycznych cech należą zaburzenia układu miocytów oraz włóknienie (ryc. 2).



RYCINA 1. Kliniczne kategorie dziedzicznych kardiomiopatii i ich podłoże genetyczne.

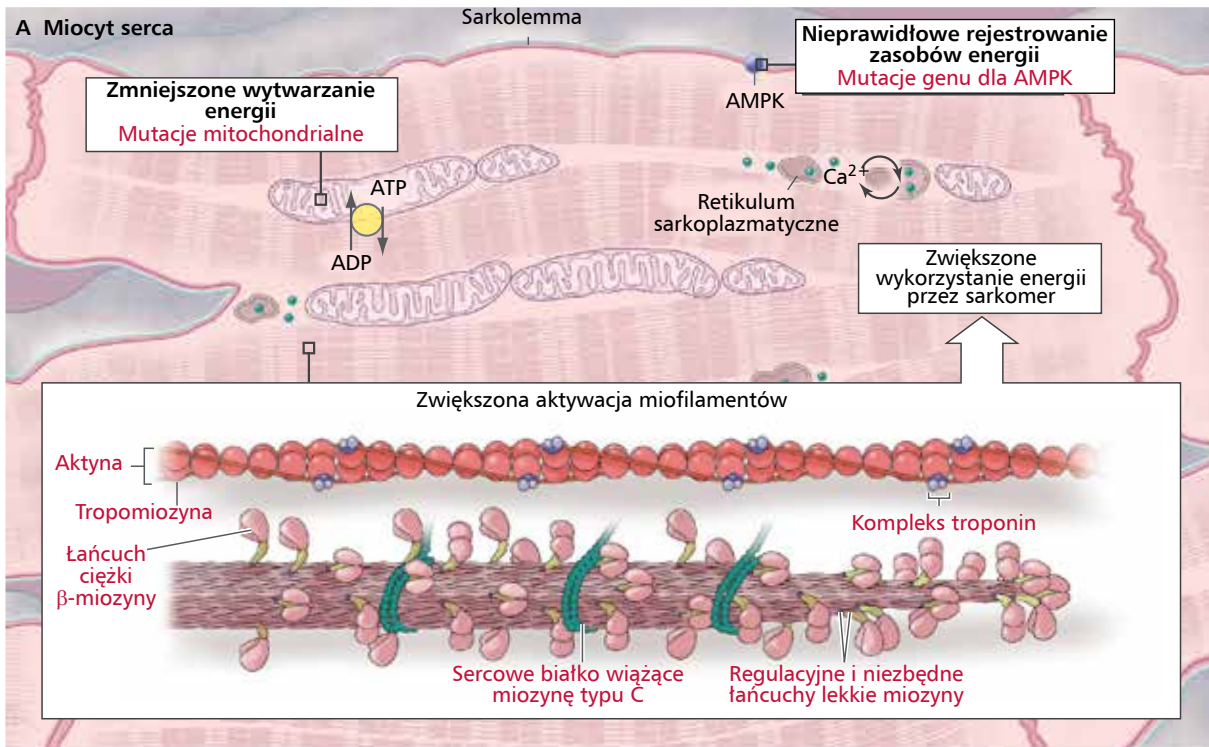
Kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa mają pewne wspólne geny chorobowe, a także wspólne geny z rzadziej występującymi chorobami: kardiomiopatią restrykcyjną oraz niescaleniem mięśnia lewej komory. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory wydaje się kategorią odrębną pod względem genetycznym, chociaż jej fenotyp kliniczny nie zawsze można łatwo odróżnić od fenotypu kardiomiopatii rozstrzeniowej. AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP, GLA – α -galaktozydaza A, LAMP2 – białko błonowe typu 2 związane z lizosomami, TMEM43 – białko przezbłonowe typu 43 (transmembrane protein 43). Klasy genów zaznaczone kolorem czerwonym są przeważającymi przyczynami choroby w poszczególnych kategoriach.

Kardiomiopatię przerostową określono mianem „choroby sarkomeru”, kiedy okazało się, że pierwsze trzy zidentyfikowane geny chorobowe kodują elementy składowe aparatu kurczliwego mięśnia sercowego. Obecnie dysponujemy przekonującymi dowodami, że przyczyną kardiomiopatii przerostowej są mutacje dziewięciu genów kodujących białka sarkomeru. Wywołujące chorobę mutacje któregoś z tych genów stwierdza się nawet u 2/3 pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Najczęstsze są mutacje genu *MYH7*, kodującego łańcuch ciężki β -miozyny, oraz genu *MYBPC3*, kodującego sercowe białko wiążące miozynę typu C (cMyB-C): mutacje każdego z tych genów odpowiadają za 1/4 do 1/3 wszystkich przypadków choroby, natomiast mutacje każdego z pozostałych siedmiu genów odpowiadają za 1-5% przypadków choroby [8]. Mutacje te powodują najczęściej substytucje pojedynczych aminokwasów w białkach tworzących sarkomer. Mniej więcej połowa z opisanych mutacji genu *MYBPC3* powoduje jednak skrócenie cząsteczki białka: te mutacje, a także niektóre mutacje zmiany sensu w genie *MYBPC3* mogą być przyczyną haploinsuficencji), czyli stanu, w którym produkt allelu typu dzikiego nie może skompensować zmniejszenia ilości produktu zmutowanego allelu [9,10].

Analizy w modelach *in vitro* oraz mysich modelach kardiomiopatii wykazały zwiększoną kurczliwość zmutowanych miofilamentów z powodu zmienionej kinetyki miozyny, zwiększonej wrażliwości filamentów cienkich na wapń lub zmian regulacji zależnej od cMyBP-C

[11,12]. Te zaburzenia aktywują szlaki sygnałowe, które wywołują przerost serca i prawdopodobnie przyczyniają się do dysfunkcji rozkurczowej w przebiegu kardiomiopatii przerostowej. Zwiększone stężenie wapnia w sarkoplazmie podczas skurczu, udokumentowane w mysich modelach kardiomiopatii przerostowej [13], prawdopodobnie sprzyja mechanizmom sygnałowym (np. takim jak szlak kalcyneuryny i czynnika jądrowego aktywowanych komórek T [nuclear factor of activated T cells, NFAT] oraz kinaza białkowa typu II zależna od wapnia i kalmoduliny) [14]. Zmiany gospodarki wapniowej mogą być również przyczyną skłonności do zaburzeń rytmu serca [15].

Co najmniej dwa mechanizmy wyjaśniają, w jaki sposób mutacje genów białek sarkomeru wpływają na gospodarkę wapniową. Po pierwsze, mutacje wpływające na białka regulatorowe filamentu cienkiego, tropomiozynę, troponinę T i troponinę I zwiększają wrażliwość na wapń przez zwiększenie powinowactwa troponiny C do wapnia [16]. Mutacje wpływające na miozynę i cMyBP-C również zwiększają to powinowactwo przez tworzenie dodatkowych wiązań krzyżowych między filamentami grubymi a cienkimi. Ponieważ troponina jest głównym dynamicznym buforem wapnia w sarkoplazmie [17], to zwiększone powinowactwo powinno prowadzić do wzrostu stężenia wapnia w czasie rozkurczu [18]. Po drugie, mutacje białek sarkomerów zwiększają zapotrzebowanie ATP-azy miozyny na energię. Ponieważ cykl tworzenia wiązań krzyżowych, który generuje siłę skurczową miocyty, odpowiada

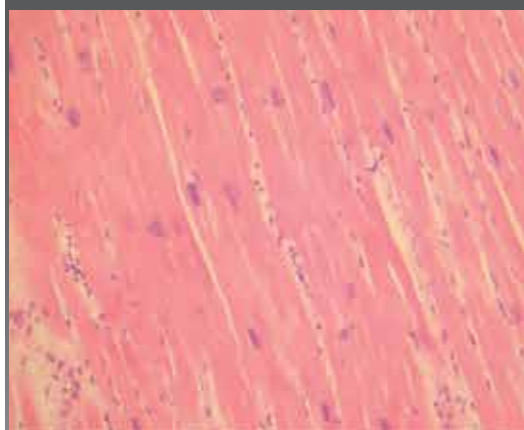


B

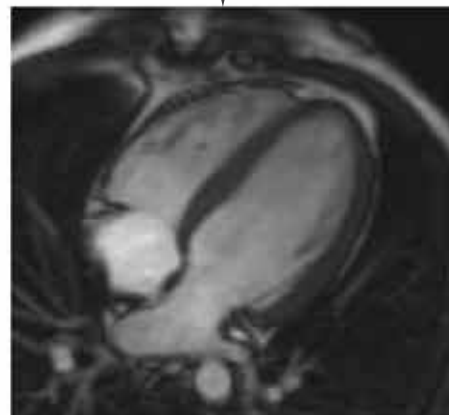
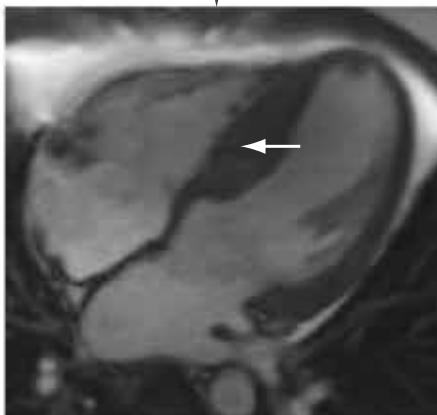
Kardiomiopatia przerostowa



Prawidłowa tkanka mięśniowa sercowego



C



RYCINA 2 (na stronie obok). Patogeneza kardiomiopatii przerostowej.

W kardiomiopatii przerostowej mutacje genów kodujących białka sarkomeru powodują na ogół zwiększenie aktywności miofilamentów i wywołują wzmożoną kurczliwość miocytów i nadmierne zużycie energii [A]. Zmiany gospodarki energetycznej w mięśniu sercowym mogą wynikać również z pierwotnych mutacji wpływających na wytwarzanie energii w mięśniu sercowym (np. mutacje dotyczące mitochondrialnego transportującego RNA). Te defekty mitochondrialne i mutacje dotyczące aparatu wykrywania zasobów energii w sercu (np. kinaza białkowa aktywowana przez AMP [AMPK]) powodują wystąpienie fenotypu podobnego do fenotypu kardiomiopatii przerostowej. Zmiany energetyki mięśnia sercowego i gospodarki wapniowej w połączeniu ze stymulacją szlaków sygnałowych (np. szlak sygnałowy kinazy Janus oraz przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji [JAK-STAT]) zmniejszają relaksację miocytów i sprzyjają ich wzrostowi, powodując zaburzenia architektury tkanki (czyli nieprawidłowy układ miofibrili i włóknienie mięśnia sercowego) [B] (barwienie hematoksyliną i eozyną). U pacjentów z kardiomiopatią przerostową te zmiany wywołują często makroskopowy przerost, szczególnie w obrębie przegrody międzykomorowej (strzałka), co porównano z obrazem prawidłowego serca w rezonansie magnetycznym [C].

za ok. 70% zużycia ATP w kardiomiocytach, niewydolność mechanizmu skurczu mogłaby niekorzystnie wpływać na energetykę miocytu [19]. Ten niedobór energii mógłby ograniczać aktywność innych procesów zużywających ATP, takich jak pompy jonowe (w szczególności aktywność ATP-azy wapniowej retikulum sarko- i endoplazmatycznego [SERCA]), zmniejszając w ten sposób wychwyt wapnia w czasie rozkurczu. Uzyskano dane wskazujące na zwiększone zużycie ATP w zależności od napięcia (koszt napięcia) w izolowanych preparatach miofibrili [20], a także upośledzenie energetyki w modelach mysich [21] i u pacjentów z kardiomiopatią, w tym nosicieli mutacji, u których jeszcze nie rozwinął się przerost [22]. Co więcej, również inne choroby ograniczające wytwarzanie energii w mięśniu sercowym, w tym mutacje dotyczące mitochondrialnego transportującego RNA, wywołują przerost serca, który przypomina kardiomiopatię przerostową [19].

Wskazywano również na udział innych genów w kardiomiopatii przerostowej, chociaż przemawiające za tym dane nie są silne. Kosegregacja w dużych rodzinach, których członkowie chorują na kardiomiopatię przerostową [23,24], przemawia za patogenetyczną rolą mutacji genu *CSRP3*, który koduje mięśniowe białko LIM, a także genu *ACTN2*, który koduje alfa-aktyninę 2. W analizach genów kandydatów oraz badaniach dotyczących małych rodzin opisano rzadkie warianty genów *TCAP* (gen kodujący teletoninę) [25], *ANKRD1* (gen kodujący sercowe białko zawierające powtórzenia ankirynowe [cardiac ankyrin repeat protein, CARP]) [26], *JPH2* (gen junktofiliny 2) i *MYOZ2* (gen miozeniny 2) [28], ale ich rola w tej chorobie jest niejasna. Wszystkie te geny kodują białka, które nie są integralnymi komponentami aparatu kurczliwego, co wskazuje na udział dodatkowych mechanizmów. Te warianty potencjalnie zaburzają procesy wspólne dla konsekwencji różnych mutacji genów białek miofilamentów, takie jak przekazywanie sygnałów mechanosensorycznych i gospodarka

wapniowa. Mutacje genu *PRKAG2*, który koduje podjednostkę γ^2 kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), wywołują fenokopię kardiomiopatii przerostowej, której towarzyszy zespół Wolffa-Parkinsona-White'a i postępujący blok serca [29]. AMPK, będąca ważnym czujnikiem energii, wchodzi w interakcje z wieloma kaskadami sygnałowymi [30]. Mimo że do przerostu miocytów prawdopodobnie przyczynia się gromadzenie się glikogenu, wczesna aktywacja szlaków sygnałowych przerostu następuje również u transgenicznych myszy z nadmierną ekspresją zmutowanego genu *PRKAG2* [31].

Gryzonie są wykorzystywane do testowania proponowanych celów terapeutycznych, co w niektórych przypadkach doprowadziło do wstępnych badań u ludzi. Antagonista kanałów wapniowych typu L, diltiazem, zapobiegał zaburzeniom regulacji gospodarki wapniowej w retikulum sarkoplazmatycznym oraz przerostowi serca u myszy z mutacją genu dla łańcucha ciężkiego miozyny [32]. Obecnie trwa próba kliniczna II fazy, w której ocenia się stosowanie diltiazemu u pacjentów z kardiomiopatią w fazie przedklinicznego przerostu (numer badania w rejestrze ClinicalTrials.gov: NCT00319982).

Oceniano również metody leczenia mające poprawiać energetykę serca. W randomizowanej próbie klinicznej, w której stosowano perheksylinę u pacjentów z niezawężającą kardiomiopatią przerostową i objawami klinicznymi ograniczającymi aktywność, częściowe zahamowanie utleniania kwasów tłuszczowych w warunkach ograniczonego dostępu tlenu z powodu choroby małych naczyń w przebiegu kardiomiopatii przerostowej [33] spowodowało zwiększenie stężenia ATP w sercu i poprawę czynności rozkurczowej, ograniczyło objawy kliniczne i zwiększyło wydolność fizyczną [34,35]. Postępujące włóknienie śródmiąższu serca, wynikające z aktywacji szlaku sygnałowego transformującego czynnika wzrostu typu β następującej bez udziału miocytów (np. zależnej od fibroblastów), jest cechą kardiomiopatii przerostowej [36-38]. Obserwacja, że wyprzedzające zablokowanie receptora angiotensyny II typu 1 zapobiegało włóknieniu mięśnia sercowego w mysim modelu kardiomiopatii [38], a także zachęcające wyniki małego badania klinicznego wskazują na celowość dalszych badań dotyczących tego podejścia terapeutycznego [39].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa: końcowy wspólny fenotyp o różnych przyczynach

Głównymi cechami kardiomiopatii rozstrzeniowej są rozstrzeń lewej komory, dysfunkcja skurczowa, śmierć miocytów i włóknienie mięśnia sercowego (ryc. 3). Analiza bezobjawowych krewnych pacjentów dotkniętych tą chorobą wskazuje na to, że postacie rodzinne odpowiadają za 1/3 do 1/2 wszystkich przypadków [40,41]. Zidentyfikowano ponad 40 genów przyczynowych, a choroby te najczęściej dziedziczone są autosomalnie dominująco, chociaż

opisano również postaci autosomalnie recesywne oraz sprzężone z chromosomem X [42,43]. Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest czasami dziedziczona razem z innymi fenotypami, sercowymi (np. zaburzenia przewodzenia) [44] i pozasercowymi (np. niedosłuch czuciowo-nerwowy) [45]. W przeciwieństwie do kardiomiopatii przerostowej kardiomiopatia rozstrzeniowa jest wywoływana przez mutacje genów kodujących elementy składowe wielu różnych kompartmentów komórkowych i szlaków, w tym otoczki jądrowej, aparatu kurczliwego, aparatu przenoszenia siły (np. prążka Z i kostameru), maszynerii transdukcji i składania genów, a także aparatu gospodarowania wapniem (ryc. 3) [36,42,43].

Biorąc pod uwagę tę różnorodność procesów komórkowych dotkniętych procesem chorobowym, wiele proksymalnie działających czynników przyczynia się prawdopodobnie do dysfunkcji skurczowej kardiomiocytów, zanim nastąpi śmierć komórek i naprawa serca przez włóknienie. W kardiomiopatii rozstrzeniowej mutacje genów kodujących białka kurczliwe wywołują zmiany czynnościowe będące przeciwieństwem zmian wywoływanych przez mutacje tych samych genów, które są przyczyną kardiomiopatii przerostowej. W kardiomiopatii rozstrzeniowej mutacje genu łańcucha ciężkiego β -miozyny upośledzają czynność motoryczną [46,47], a mutacje genów kodujących białka regulatorowe filamentów cienkich zmniejszają wrażliwość aparatu regulującego kurczliwość na działanie wapnia oraz powinowactwo troponiny do wapnia [16,48], a więc te mutacje upośledzają wytwarzanie siły. Kilka genów chorobowych koduje elementy składowe prążka Z (np. białko kodowane przez gen *Cypher/ZASP*) [49], struktury znajdującej się na granicy każdego sarkomeru, lub kostameru (np. δ -sarkoglikan), czyli kompleksu strukturalnego, który łączy aparat kurczliwy z sarkolemmą i macierzą pozakomórkową [50]. Te mutacje mogą powodować nieprawidłowe przekazywanie siły, wpływać na mechanizmy odczuwania rozciągnięcia z udziałem tityny lub też oddziaływać na to i na to [51,52]. Delecja argininy w pozycji 14 w cząsteczce fosfolambanu (białko błonowe komórek mięśniowych, które reguluje *SERCA*) powoduje nadmierne zahamowanie pompy wapniowej i w ten sposób zmniejsza zwrotny wychwyt wapnia w fazie rozkurczu [53]. Patogenetyczne działania innych mutacji (np. genu *LMNA*, kodującego białka otoczki jądrowej, laminę A i C) [54] są gorzej poznane. Te różne zmiany budowy i czynności kardiomiocytów prowadzą jednak do autofagii, czyli uruchomienia szlaku degradacji białek i organelli, a w końcu do apoptozy [55,56].

Ta molekularna złożoność kardiomiopatii rozstrzeniowej wskazuje na jedynie ograniczone możliwości stosowania swoistych metod leczenia modyfikujących chorobę. Potrzebne mogą być szersze zakrojone podejścia terapeutyczne, być może z wykorzystaniem metod medycyny regeneracyjnej.

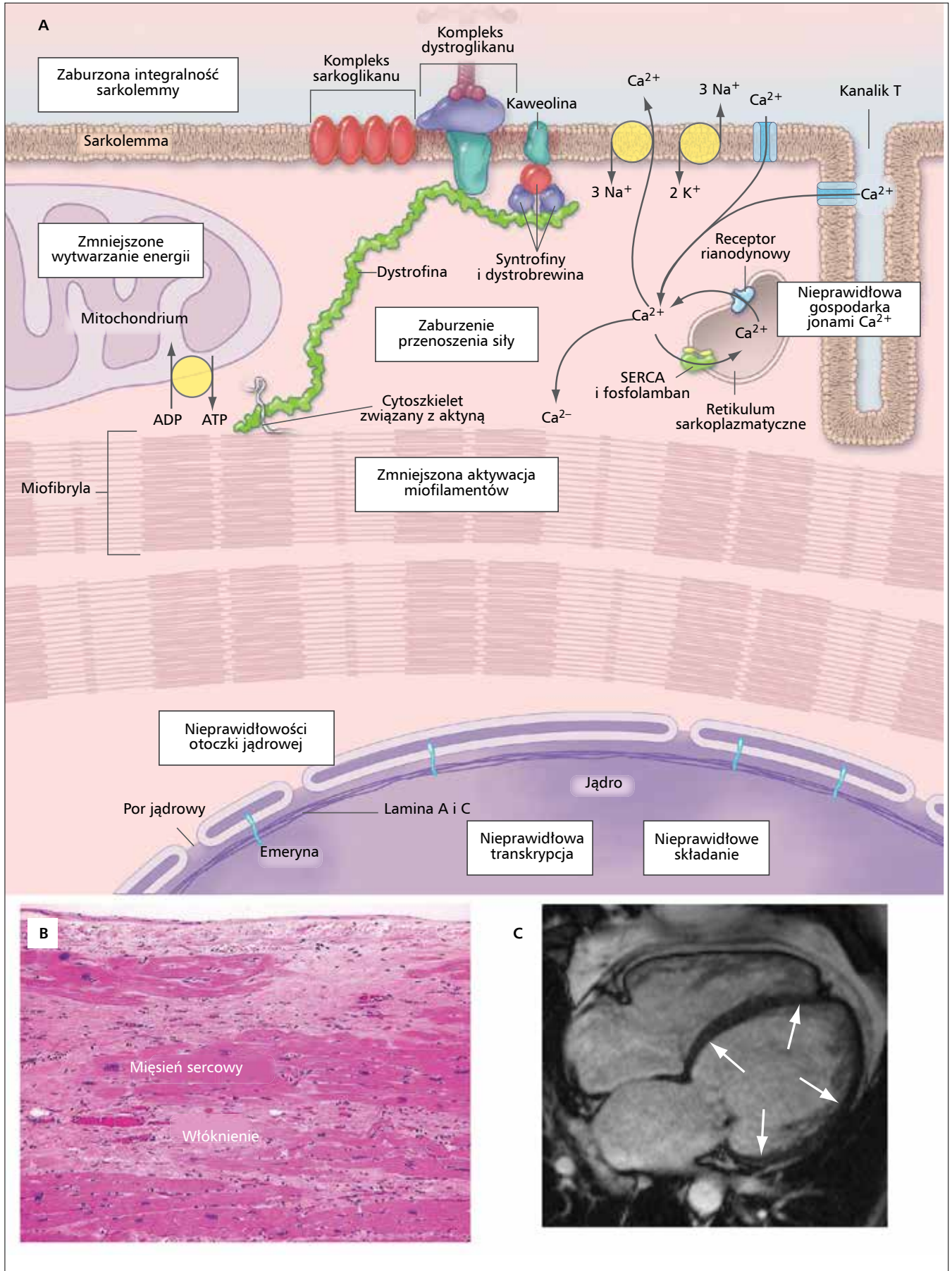
RYCINA 3 (na stronie obok). Patogeneza kardiomiopatii rozstrzeniowej.

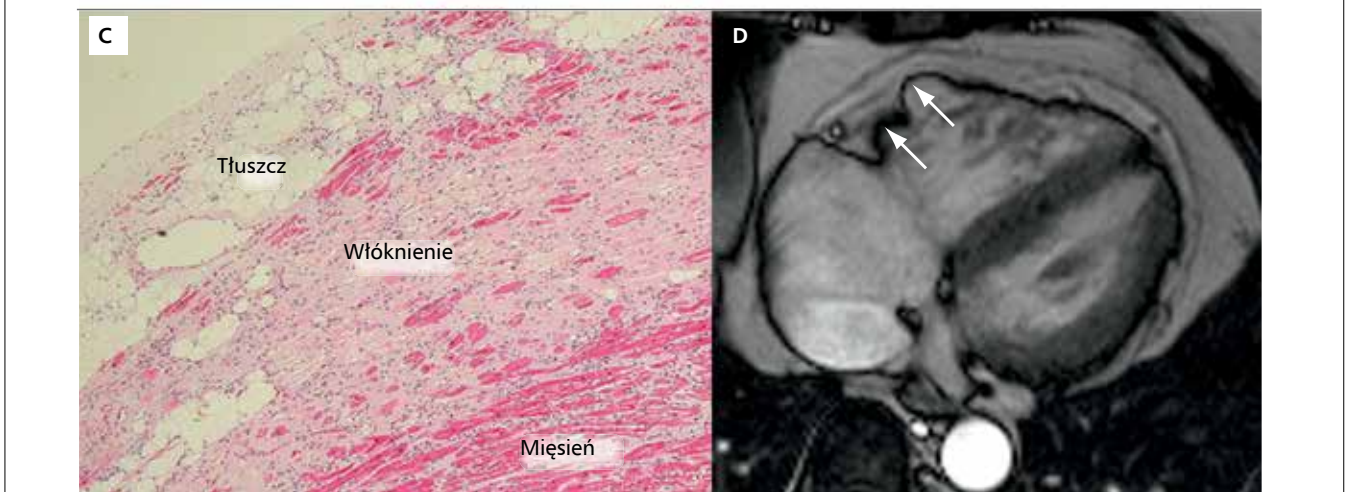
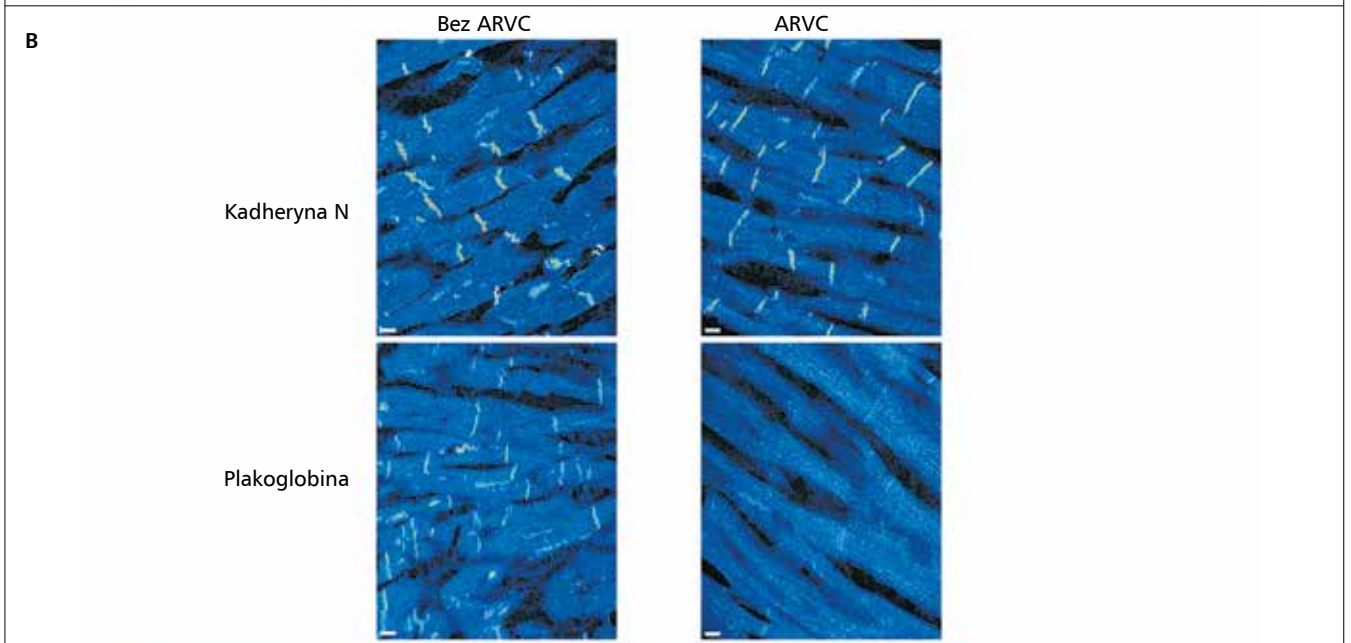
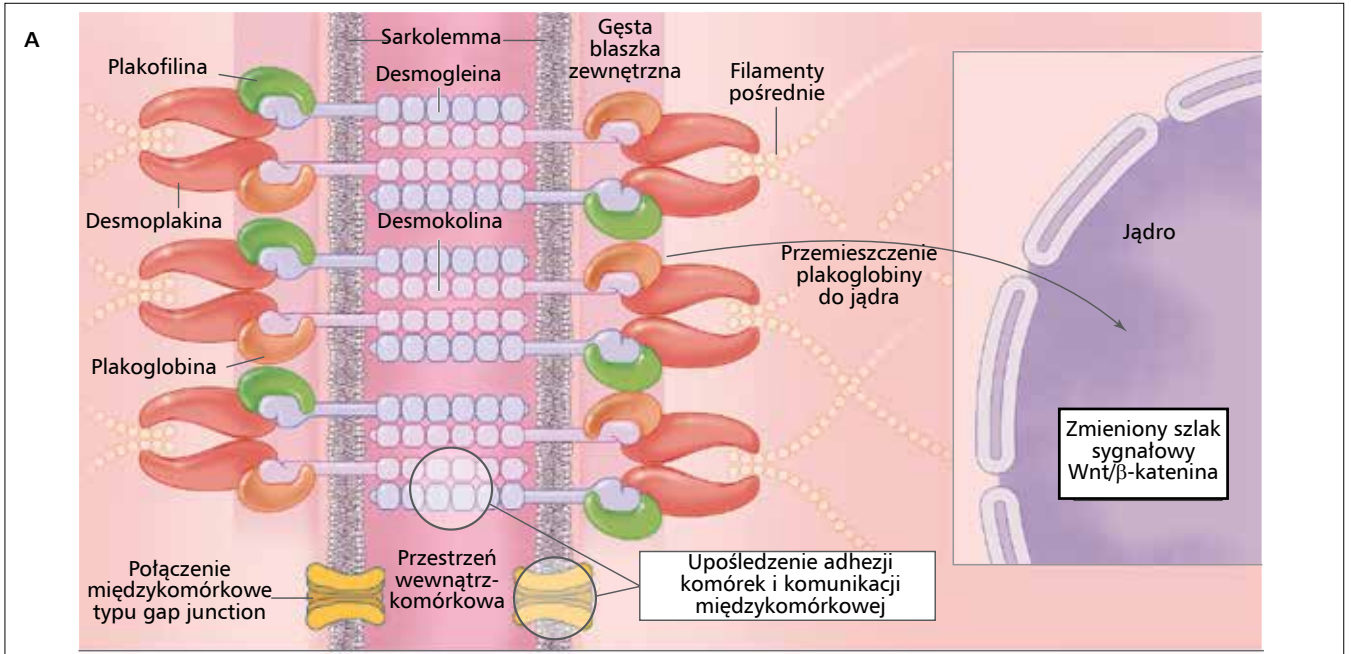
Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest końcowym fenotypem różnych mutacji dotyczących różnych szlaków, w tym elementów składowych aparatu stanowiącego rusztowanie błony komórkowej (np. sarkoglikan i dystrofinopatie), białek sarkomeru (które w przeciwieństwie do kardiomiopatii przerostowej wykazują cechy powodujące zmniejszenie aktywacji miofilamentów), białek otoczki jądrowej (np. laminę A i C), białek uczestniczących w gospodarce wapniowej (np. fosfolamban [*PLN*]), kofaktorów transkrypcji (np. białko *EYA4*), składania RNA (np. białko typu 20 wiążące kwasy rybonukleinowe [*RBM20*]) oraz maszynerii wytwarzania energii w komórce [**A**]. Mimo że te mutacje są bardzo zróżnicowane pod względem szlaków, na które wpływają, ich wspólnymi następstwami są: upośledzenie skurczu, niemożliwe do przezwyciężenia zaburzenia funkcjonowania komórek prowadzące do ich śmierci i naprawy serca przez włóknienie [**B**] (barwienie hematoksyliną i eozyną), a ostatecznie makroskopowa rozstrzeń serca i ścieńczenie jego ścian. To powiększenie obu komór i względne ścieńczenie ścian w stosunku do wymiarów jamy (strzałki) można wykryć w rezonansie magnetycznym serca [**C**].

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory: choroba desmosomu

Główną cechą arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory (*ARVC*) jest zastępowanie mięśnia sercowego – głównie prawej, ale również lewej komory – przez tkankę włóknistą i tłuszczową [57]. Ta zmiana jest przyczyną głównej cechy klinicznej tej choroby, czyli skłonności do występowania komorowych zaburzeń rytmu. W mniej więcej połowie przypadków *ARVC* występuje rodzinnie i typowo jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Mutacje pięciu genów kodujących białka desmosomów (desmoplakinę, plakoglobinę, plakofilinę 2, desmogleinę 2 i desmokolinę 2) stwierdzono w *ARVC* oraz w dwóch pokrewnych zaburzeniach dziedziczonych w sposób autosomalnie recesywny, chorobie z *Naxos* (*ARVC* w połączeniu z wełnistymi włosami oraz rogowcem dłoni i stóp) oraz zespole *Carvajala* (który charakteryzuje się podobnym fenotypem dermatologicznym, ale w sercu przeważa zajęcie lewej komory) (ryc. 4). Większość mutacji wywołujących te choroby to insercje, delecje lub mutacje nonsensowne, które powodują przedwczesne przerwanie syntezy białek kodowanych przez te geny. Postuluje się również możliwy udział w *ARVC* dwóch innych genów niezwiązanych z desmosomami: jeden z nich koduje transformujący czynnik wzrostu typu $\beta 3$ (*GF- $\beta 3$*), a drugi koduje białko przezbłonowe typu 43 (*TMEM43*) [59,60]. Istnienie kolejnych wymapowanych loci genowych wskazuje na to, że w *ARVC* do odkrycia pozostają dalsze geny chorobowe [61].

Desmosomy tworzą połączenia międzykomórkowe oraz zakotwiczą domeny cytoplazmatyczne białek błonowych, łącząc je z desminowymi filamentami pośrednimi kardiomiocytów. Zmutowane desmosomy mogą więc utrudniać przyleganie komórek do siebie w obrębie wstawek, zmniejszając wytrzymałość miocytów na działanie sił mechanicznych w czasie cyklu pracy serca. Prawdopodobnie dochodzi wtedy do uszkodzenia





RYCINA 4 (na stronie obok). Patogeneza arytmogennej kardiomiopatii prawej komory.

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC) wynika z zaburzeń dotyczących jednej z trzech grup białek desmosomu: białek przezbłonowych (np. kadheryny desmosomu, desmogleiny i desmokoliny), białek zakotwiczonych bezpośrednio w filamentach pośrednich (np. desmoplakina) lub białek z rodziny Armadillo (np. plakoglobina i plakofilina), które wiążą kadheryny desmosomu z desmoplakiną [A]. Wydaje się, że oprócz zaburzeń mechanicznej czynności desmosomu, co może prowadzić do śmierci miocytów w warunkach obciążenia fizycznego, zahamowanie kanonicznego szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina przez przemieszczenie plakoglobiny do jądra komórkowego sprzyja przekształcaniu się mezodermalnych komórek prekursorowych w adipocyty. [B] Obrazy mięśnia sercowego u pacjentów z ARVC i osób z grupy kontrolnej bez ARVC uzyskane metodami immunofluorescencyjnymi. U pacjentów z ARVC i osób bez ARVC w obrębie połączeń międzykomórkowych uzyskuje się silny sygnał kadheryny N, która jest niedesmosomalną cząsteczką adhezyjną, natomiast sygnał plakoglobiny jest znacznie zmniejszony u pacjentów z ARVC niezależnie od tego, czy w danym fragmencie tkanki stwierdza się typowy obraz histopatologiczny zastępowania mięśnia przez tkankę włóknistą i tłuszczową [B]. Te zmiany tłumaczą postępujące zastępowanie mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą i tłuszczową [C] (barwienie hematoksyliną i eozyną), z narastającym makroskopowym wpływem na budowę i czynność komór, co klasycznie — ale nie wyłącznie — dotyczy przede wszystkim prawej komory, jak przedstawiono na obrazie rezonansu magnetycznego serca [D]. (Rycina B przedrukowana z Asimaki i wsp. [58] za pozwoleniem wydawcy).

powierzchni komórek, które jest przyczyną oddzielania się i ich śmierci [62]. Dane eksperymentalne wskazujące na to, że zmutowane desmosomy powodują również przebudowę szczelinowych połączeń międzykomórkowych (typu gap junction) [63], wyjaśniają, jak zmiany elektrokardiograficzne i komorowe zaburzenia rytmu mogą poprzedzać utratę miocytów i ujawnienie się dysfunkcji prawej komory (utajona faza choroby).

Ten defekt mechaniczny nie wyjaśnia jednak, dlaczego dochodzi do zajęcia głównie prawej komory, a głównymi zmianami są zapalenie oraz zastępowanie mięśnia przez tkankę włóknistą i tłuszczową. Białka desmosomów modyfikują również szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina, który odgrywa rolę w powstawaniu mięśnia sercowego. Wydaje się, że zwiększona translokacja plakoglobiny do jądra komórkowego, która jest spowodowana zmniejszeniem zdolności sekwestracji plakoglobiny przez zmutowane desmosomy, hamuje szlak sygnałowy Wnt w komórkach progenitorowych serca [64]. Redystrybucja plakoglobiny jest zasadniczą cechą ARVC i jej ocena może służyć jako test diagnostyczny do wykrywania tej choroby w tkankach uzyskanych pośmiertnie, a być może również w próbkach pobranych podczas biopsji endomiokardialnej [58]. Skłonność do zajmowania prawej komory w przebiegu ARVC zależy prawdopodobnie od właściwości komórek progenitorowych serca w obrębie drugiego pola serca, które jest zarodkowym źródłem prawej komory. Te prymitywne komórki prekursorowe prawej komory wykazują skłonność do różnicowania się w adipocyty (ze względu na zmniejszenie transkrypcji zależnej od czynników z rodziny Tcf/Lef [czynnik komórek T/limfoidalny czynnik wzmacniający, T-cell factor/lymphoid enhancer factor]),

co sprawia, że są one bardziej wrażliwe na osłabienie szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina [65]. Mediatorami zaburzeń dotyczących wewnątrzkomórkowych lipidów, które mogą przyczyniać się do zastępowania mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą i tłuszczową, mogą być również adipogenne czynniki transkrypcyjne, takie jak receptor typu gamma aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (PPARG), który, jak wiadomo, pobudza ekspresję TMEM43 (ryc. 4) [66].

A zatem, mimo że obecne leczenie schyłkowego stadium ARVC polega na konwencjonalnym leczeniu niewydolności serca, nowe informacje genetyczne pozwalają przewidywać, iż przywrócenie prawidłowego szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina w mięśniu sercowym oraz modyfikacja szlaków metabolizmu lipidów (np. za pomocą czynników wpływających na aktywność PPARG) mogłyby stać się bardziej ukierunkowanymi metodami leczenia modyfikującymi przebieg tej choroby.

Dane z molekularnych badań genetycznych rodzin

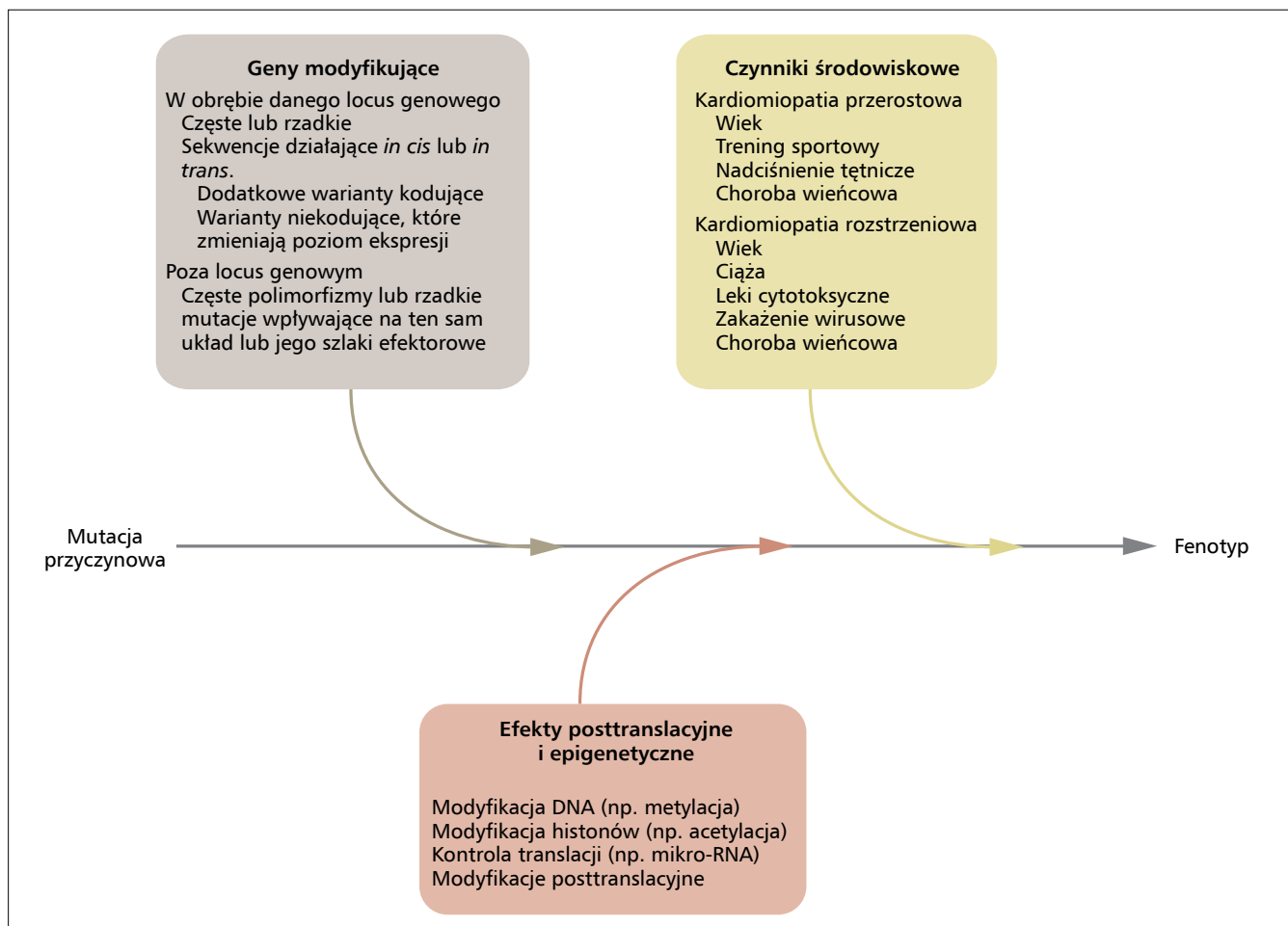
Różnorodność kardiomiopatii wynika z niejednorodności czynników genetycznych, allelicznych, epigenetycznych i środowiskowych, które przyczyniają się do fenotypu (ryc. 5). Niżej podsumowano, jak badania dotyczące kardiomiopatii przyczyniły się do lepszego zrozumienia „prostych” chorób jednogenowych oraz ich wielogenowych odpowiedników.

NIEPEŁNA PENETRACJA I PENETRACJA ZALEŻNA OD WIEKU

Podobnie jak większość innych chorób dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący, dziedziczne kardiomiopatie charakteryzują się znaczną zmiennością fenotypową, nawet w obrębie poszczególnych rodzin. Penetracja, czyli odsetek nosicieli mutacji z klinicznie wykrywalną chorobą, zwiększa się z wiekiem, ale pozostaje mniejsza niż 100%. U większości osób z kardiomiopatią przerostową przerost mięśnia sercowego ujawnia się w okresie młodzieńczym, natomiast rozkład wieku w momencie ujawnienia się kardiomiopatii rozstrzeniowej spowodowanej mutacjami genów białek sarkomeru jest bimodalny: pierwszy szczyt występuje w dzieciństwie, a drugi w średnim wieku [67]. U pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową spowodowaną mutacją genu *LMNA* choroba ma stopniowo postępujący charakter [68]. Rzadko spotyka się wiele osób z jawną klinicznie ARVC w jednej rodzinie, co wskazuje na małą penetrację.

ZMIENNA EKSPRESJA

We wczesnych doniesieniach dotyczących każdej z kardiomiopatii opisywano pacjentów z ciężkimi postaciami choroby. W późniejszych badaniach wykazano jednak, że u większości chorych występuje łagodna, czasami nietypowa choroba i w rezultacie liczba przypadków



RYCINA 5. Złożone zależności między genotypem a fenotypem w dziedzicznych kardiomiopatiach.

Wpływ danego genu i jego określonej mutacji na fenotyp kardiomiopatii jest modyfikowany głównie przez czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. W związku z tym fenotyp może różnić się znacznie nawet wśród krewnych z tą samą mutacją. Większość takich czynników modyfikujących pozostaje nieznana, chociaż pojawiają się przykłady ilustrujące poszczególne wymienione kategorie.

w danej rodzinie, a co za tym idzie – również łączny odsetek przypadków występujących rodzinnie – są większe niż początkowo sądzono. Tylko u niektórych pacjentów z kardiomiopatią przerostową obserwuje się klasyczną cechę, jaką jest zawężanie drogi odpływu w spoczynku, a wśród wszystkich przypadków idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej nawet połowa może być rodzinna [40,41]. Okazało się również, że ARVC często pozostaje nierozpoznana i występuje częściej, niż pierwotnie myślano [69]. Niescalenie mięśnia lewej komory początkowo uważano za rzadką chorobę związaną z bardzo dużą częstością występowania zatorowości sercowopochodnej i niewydolności serca [70], obecnie natomiast uważa się ją za znacznie częstszy stan, który nie przebiega tak ciężko, jak wcześniej sądzono [71]. Niepełna penetracja powoduje, że u krewnych pierwszego stopnia, u których prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi zasadniczo 50%, trzeba stosować kryteria diagnostyczne, które są mniej rygorystyczne niż zwykle. Klinicyści opiekujący się takimi zagrożonymi

rodzinami wykorzystują obecnie złożone algorytmy diagnostyczne do interpretacji niewielkich nieprawidłowości [69]. W konsekwencji w populacji ogólnej wykrywanie pacjentów ze słabo wyrażonymi cechami dziedzicznych kardiomiopatii jest trudne. Dlatego przesiewowe badania populacyjne są zasadniczo nieskuteczne, a podstawą wykrywania tych chorób są kaskadowe badania przesiewowe (sekwencyjna identyfikacja spokrewnionych ze sobą członków rodzin, coraz częściej z wykorzystaniem badań genetycznych) [72].

NIEJEDNORODNOŚĆ GENETYCZNA I CHOROBY ALLELICZNE

Kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa mogą być chorobami allelicznymi, ponieważ każda z nich jest wywoływana przez określone, ale różne mutacje typu zmiany sensu występujące w tych samych genach kodujących białka sarkomeru. Te choroby wynikają z mutacji o przeciwstawnych konsekwencjach biofizycznych [48], dlatego dany wariant jest wywoływany zasadniczo przez taki sam

fenotyp w każdej rodzinie. Nie udokumentowano w wiarygodny sposób, aby w jednej rodzinie pojedyncza mutacja genu kodującego białko sarkomeru wywoływała u niektórych jej członków kardiomiopatię przerostową, a u innych kardiomiopatię rozstrzeniową. Inne aspekty fenotypu kardiomiopatii mogą natomiast różnić się w obrębie rodzin, co wskazuje na brak dokładnej zależności między mutacją a jej następstwami biofizycznymi. Na przykład wariant koniuszkowy kardiomiopatii przerostowej występuje najczęściej w rodzinach, w których przeważa typowa postać kardiomiopatii przerostowej, a jedynie w mniejszości przypadków koniuszkowa kardiomiopatia przerostowa wykazuje stały związek z określoną mutacją (np. mutacją Glu101Lys genu sercowej alfa-aktyny [*ACTC1*]) [73]. Również rodzinna kardiomiopatia restrykcyjna stanowi część spektrum kardiomiopatii przerostowej spowodowanej mutacjami genów białek sarkomeru i obserwuje się jedynie luźny związek między pewnymi mutacjami a tym wariantem fenotypu [74]. Niescalenie mięśnia lewej komory charakteryzuje się gąbczastym wyglądem mięśnia sercowego. Ta choroba może wynikać z zaburzenia prawidłowego rozwoju i czasami występuje razem z innymi sercowymi i pozasercowymi wadami rozwojowymi, ale postępująca dysfunkcja u dorosłych wskazuje na to, że niescalenie mięśnia lewej komory jest nowo poznany aspekt przebudowy serca. W niektórych rodzinach fenotyp ten się powtarza (genetyczne podłoże choroby w takich rodzinach jest nieznanne), ale przypadki niescalenia występują również w rodzinach, w których u innych osób występuje typowa kardiomiopatia przerostowa lub rozstrzeniowa przypisywana mutacjom genów kodujących białka sarkomeru [49,75].

FENOKOPIE

Pojęcie fenokopii odnosi się do pozornie podobnych zaburzeń, które mają różne przyczyny. Rozróżnienie między takimi stanami może być ważne klinicznie, ponieważ choroby o podobnej morfologii serca mogą różnić się sposobem dziedziczenia, przebiegiem naturalnym lub odpowiedzią na leczenie. Niektóre kardiomiopatie dziedziczone w sposób autosomalny dominujący (wywołane przez mutacje genu *PRKAG2*) oraz kardiomiopatie sprzężone z chromosomem X (choroba Fabry'ego i choroba Danona) mają takie same cechy kliniczne jak kardiomiopatia przerostowa wywołana mutacjami genów kodujących białka sarkomeru, ale są to zupełnie różne choroby [29,76,77]. Takie fenokopie mogą również dostarczać informacji pozwalających lepiej zrozumieć mechanizmy choroby. Mimo że przerost spowodowany mutacjami genu *PRKAG2* przypisuje się często nagromadzeniu glikogenu, wzrostu masy serca nie można wyjaśnić samym zwiększeniem objętości tkanki: glikogen prawdopodobnie inicjuje mechanizmy sygnałowe, których aktywacja następuje również w kardiomiopatii przerostowej wywołanej mutacjami genów kodujących białka sarkomeru [31,78].

ZALEŻNOŚCI MIĘDZY GENOTYPEM A FENOTYPEM

W pewnych sytuacjach znajomość genu leżącego u podłoża kardiomiopatii zmienia postępowanie u pacjenta. Przykładem mogą być fenokopie kardiomiopatii przerostowej o innym sposobie dziedziczenia i przebiegu choroby. Inny przykład stanowi skłonność do występowania zaburzeń przewodzenia u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową spowodowaną mutacjami genu *LMNA*: jeżeli nasilenie zaburzeń przewodzenia uzasadnia wszczepienie stymulatora, należy rozważyć zastosowanie implantowanego kardiowertera-defibrylatora [79,80]. W przypadku większości kardiomiopatii zależności między genem chorobowym a fenotypem mają jednak obecnie ograniczoną przydatność w leczeniu poszczególnych pacjentów: istnieją pewne różnice ilościowe, ale obserwuje się znaczne nakładanie między grupami genów chorobowych, a ponadto często występują wyjątki [81-83]. Niejednorodność alleliczna dodatkowo utrudnia próby skorelowania genotypu z fenotypem, ponieważ rzadkość występowania poszczególnych mutacji oznacza zwykle, że nie ma wystarczających danych klinicznych. Potrzebne będą długoterminowe działania w celu uzyskania wiarygodnych danych na temat zależności między genotypem a fenotypem. Dane oparte na wynikach uzyskanych w seriach probandów są szczególnie wrażliwe na pomyłki w identyfikacji osób dotkniętych chorobą [84].

Dodatkowa złożoność może wynikać z obecności dwóch lub więcej wariantów w postaci złożonej, czyli podwójnej heterozygotyczności [85-87]. Odsetek osób z poznanym genotypem, u których występuje więcej niż jeden wariant, jest większy w chorobach charakteryzujących się małą penetracją, a zwłaszcza w ARVC [88]. Obecność wielu wariantów utrudnia badania genetyczne rodzin (ponieważ trudno ustalić, czy sam „drugi” wariant jest wystarczający do wywołania choroby) oraz zakłóca ocenę zależności między genotypem a fenotypem, jeżeli analizuje się tylko jeden allel.

WARIANTY DZIEDZICZONE W SPOSÓB NIEMENDŁOWSKI I DZIAŁANIE GENÓW MODYFIKUJĄCYCH

Powszechne dokładne sekwencjonowanie genów odgrywających rolę w kardiomiopatiach powinno doprowadzić do identyfikacji całego spektrum wariantów, od alleli niewątpliwie wywołujących chorobę, przez warianty o niepewnym znaczeniu, aż do niemych klinicznie polimorfizmów. Dobrym przykładem częstego wariantu podatności jest delecja w obrębie intronu genu *MYBPC3*, która wywołuje częściowy defekt składania (w przeciwieństwie do pełnego defektu w typowej kardiomiopatii przerostowej dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący) i wiąże się z podatnością na różne kardiomiopatie wśród osób, których rodziny pochodzą z subkontynentu indyjskiego [89]. Prawdopodobnie w pewnym odsetku

przypadków wszystkich kardiomiopatii dziedziczenie następuje w sposób niemendlowski, w którym następuje konwergencja alleli wywierających jedynie niewielki wpływ. Prawdopodobieństwo choroby występującej rodzinie jest w tych przypadkach małe, a choroba może przebiegać łagodnie. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i ujemnym wywiadem rodzinnym istnieje mniejsze prawdopodobieństwo nosicielstwa patogennych mutacji genów białek sarkomeru [90], a występujący u nich fenotyp jest zwykle stosunkowo łagodny [91]. Weryfikacja wariantów, czyli genów modyfikujących, które wywierają pośredni efekt, jest trudna, ponieważ nie można ich badać z wykorzystaniem kosegregacji. Często warianty można oceniać za pomocą testów asocjacji w dużych badaniach [89], natomiast w przypadku rzadkich wariantów konieczne jest statystyczne wykazanie zwiększonego ładunku mutacji, co wymaga sekwencjonowania pacjentów z chorobą i osób z grupy kontrolnej. To, że warianty występują u pacjentów z chorobą, natomiast nie ma ich u osób z grupy kontrolnej, nie wystarcza do udowodnienia ich patogenetycznej roli, ponieważ u osób z grupy kontrolnej często występują również rzadkie, ale odmienne warianty. To ograniczenie stanowi problem w przypadku wielu badań dotyczących genów-kandydatów w kardiomiopatiach. U niektórych pacjentów, u których występuje kardiomiopatia przerostowa bez mutacji genu białka sarkomeru, może w ogóle nie występować dziedziczna choroba – warianty identyfikowane u tych pacjentów stanowią przypadkowe znaleziska. Zgodnie z powyższym, identyczne warianty są czasami opisywane jako przyczyny niepowiązanych fenotypów, co wskazuje na to, że w rzeczywistości mogą one być niemymi klinicznie polimorfizmami [93,94].

Perspektywy

Niepełna penetracja, która utrudnia genetyczną ocenę rodzin z kardiomiopatią, paradoksalnie stwarza nadzieje na to, że uda się opracować nowe metody leczenia modyfikujące przebieg choroby. Leżące u jej podłoża mutacje wywołują subtelne zaburzenia komórkowe [11], które są tolerowane przez wszystkich nosicieli mutacji przez pewien czas – a w wielu przypadkach przez całe życie – co wskazuje na to, że istnieją mechanizmy kompensacyjne. Przejście do stadium choroby jawnej klinicznie może nastąpić nagle zarówno w kardiomiopatii przerostowej, jak i kardiomiopatii rozstrzeniowej [95,96], a więc można sądzić, że jakiś czynnik „przeważa szalę” i wywołuje dekomensację. Być może zatem do utrzymania stanu kompensacji wystarczy, jeżeli nowe metody leczenia będą wywoływały tylko niewielkie zmiany parametrów komórkowych, zwłaszcza jeżeli leczenie będzie się rozpoczynać u bezobjawowych nosicieli mutacji, zidentyfikowanych podczas kaskadowej przesiewowej oceny rodzin. Kardiomiopatia przerostowa może najłatwiej poddawać się leczeniu, ponieważ zidentyfikowano swoiste cele

terapeutyczne na poziomie efektorów zaburzeń regulacji skurczu, przerośnięte kardiomiocyty mogą ulegać przebudowie, a choroba nie wiąże się ze śmiercią miocytów. Wydaje się, że w ARVC również istnieje końcowy wspólny szlak o dostatecznej swoistości, aby mógł to być cel terapeutyczny, zwłaszcza jeżeli zasadnicze znaczenie w tej chorobie ma nieprawidłowe funkcjonowanie szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina, a nie defekt mechaniczny. Najtrudniejsze będzie zapewne uzyskanie celów terapeutycznych w przypadku licznych pierwotnych defektów leżących u podłoża kardiomiopatii rozstrzeniowej. W tej chorobie, a także w innych kardiomiopatiach, ważne może być unikanie środowiskowych czynników wyzwalających, które mogą wywoływać dekomensację [96-98].

Praca sfinansowana z funduszy British Heart Foundation Centre of Excellence at Oxford, Wellcome Trust, European Commission Framework Programme Grant (nr 241577) oraz Oxford Partners National Institute for Health Research Comprehensive Biomedical Research Centre.

Dr Watkins podał, że jest wymieniony jako właściciel patentu w patentach uzyskanych przez Harvard University dla metod wykrywania mutacji związanych z chorobą w kardiomiopatii przerostowej. Dr Ashrafian podał, że ma europejski patent dotyczący stosowania perheksyliny w leczeniu skurczowej niewydolności serca oraz złożył wnioski o przyznanie patentów dotyczących stosowania perheksyliny w rozkurczowej niewydolności serca i kardiomiopatii przerostowej, a także stosowania perheksyliny w skurczowej niewydolności serca w krajach poza Europą.

Dziękujemy dr Mary Sheppard (Royal Brompton Hospital, Londyn, Wielka Brytania) za obrazy histologiczne, a dr Theodorosowi Karamitsosowi i prof. Stefanowi Neubauerowi (University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania) otrzymują podziękowania za udostępnienie obrazów rezonansu magnetycznego serca.

From The New Engl J Med 2011; 364: 1643-1656. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-8.
2. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
3. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-12.
4. Dietz HC. New therapeutic approaches to mendelian disorders. *N Engl J Med* 2010; 363: 852-63.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.

7. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688-96.
8. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32. [Erratum, *Circulation* 2004; 109: 3258].
9. Marston S, Copeland O, Jacques A, et al. Evidence from human myectomy samples that MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy through haploinsufficiency. *Circ Res* 2009; 105: 219-22.
10. van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, et al. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2009; 119: 1473-83.
11. Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 20-36.
12. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-67.
13. Knollmann BC, Kirchhof P, Sirenko SG, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy-linked mutant troponin T causes stress-induced ventricular tachycardia and Ca²⁺-dependent action potential remodeling. *Circ Res* 2003; 92: 428-36.
14. Bers DM, Guo T. Calcium signaling in cardiac ventricular myocytes. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1047: 86-98.
15. Huke S, Knollmann BC. Increased myofilament Ca²⁺-sensitivity and arrhythmia susceptibility. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 824-33.
16. Robinson P, Griffiths PJ, Watkins H, et al. Dilated and hypertrophic cardiomyopathy mutations in troponin and alpha-tropomyosin have opposing effects on the calcium affinity of cardiac thin filaments. *Circ Res* 2007; 101: 1266-73.
17. Smith GA, Dixon HB, Kirschenlohr HL, et al. Ca²⁺ buffering in the heart: Ca²⁺ binding to and activation of cardiac myofibrils. *Biochem J* 2000; 346: 393-402.
18. Kataoka A, Hemmer C, Chase PB. Computational simulation of hypertrophic cardiomyopathy mutations in troponin I: influence of increased myofilament calcium sensitivity on isometric force, ATPase and [Ca²⁺]_i. *J Biomech* 2007; 40: 2044-52.
19. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 2003; 19: 263-8.
20. Belus A, Piroddi N, Scellini B, et al. The familial hypertrophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils. *J Physiol* 2008; 586: 3639-44.
21. Spindler M, Saube KW, Christe ME, et al. Diastolic dysfunction and altered energetics in the alphaMHC403/+ mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1998; 101: 1775-83.
22. Crilly JG, Boehm EA, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1776-82.
23. Geier C, Gehrmlich K, Ehler E, et al. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 2753-65.
24. Chiu C, Bagnall RD, Ingles J, et al. Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1127-35.
25. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2192-201.
26. Arimura T, Bos JM, Sato A, et al. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 334-42.
27. Landstrom AP, Weisleder N, Batalden KB, et al. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 1026-35.
28. Osio A, Tan L, Chen SN, et al. Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2007; 100: 766-8.
29. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1215-20.
30. Kim AS, Miller EJ, Young LH. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196: 37-53.
31. Banerjee SK, McGaffin KR, Huang XN, et al. Activation of cardiac hypertrophic signaling pathways in a transgenic mouse with the human PRKAG2Thr400Asn mutation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 284-91.
32. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M, et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest* 2002; 109: 1013-20.
33. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115: 2418-25.
34. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007; 116: 434-48.
35. Abozguia K, Elliott P, McKenna WJ, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 1562-9.
36. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 867-74.
37. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2010; 363: 552-63.
38. Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by nonmyocyte proliferation and requires Tgfbeta. *J Clin Invest* 2010; 120: 3520-9.
39. Penicka M, Gregor P, Kerekes R, et al. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Mol Diagn* 2009; 11: 35-41.
40. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, et al. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 195-201.
41. DeWitt MM, MacLeod HM, Soliven B, et al. Phospholamban R14 deletion results in late-onset, mild, hereditary dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1396-8.
42. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375: 752-62.
43. Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2010 February 24 [ogłoszone on-line przed publikacją].
44. Wolf CM, Wang L, Alcalai R, et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 293-303.
45. Schönberger J, Wang L, Shin JT, et al. Mutation in the transcriptional coactivator EYA4 causes dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss. *Nat Genet* 2005; 37: 418-22.

46. Schmitt JP, Debold EP, Ahmad F, et al. Cardiac myosin missense mutations cause dilated cardiomyopathy in mouse models and depress molecular motor function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14525-30.
47. Debold EP, Schmitt JP, Patlak JB, et al. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy mutations differentially affect the molecular force generation of mouse alphacardiac myosin in the laser trap assay. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H284-H291.
48. Mirza M, Marston S, Willott R, et al. Dilated cardiomyopathy mutations in three thin filament regulatory proteins result in a common functional phenotype. *J Biol Chem* 2005; 280: 28498-506.
49. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014-27.
50. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62.
51. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The „final common pathway” hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168-75.
52. Miller MK, Granzier H, Ehler E, et al. The sensitive giant: the role of titinbased stretch sensing complexes in the heart. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 119-26.
53. Haghghi K, Kolokathis F, Gramolini AO, et al. A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1388-93.
54. Malhotra R, Mason PK. Lamin A/C deficiency as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 203-8.
55. Mudd JO, Kass DA. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008; 451: 919-28.
56. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest* 2005; 115: 565-71.
57. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med* 2010; 61: 233-53.
58. Asimaki A, Tandri H, Huang H, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1075-84.
59. Beggagna G, Occhi G, Nava A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 366-73.
60. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 809-21.
61. Matolweni LO, Bardien S, Rebello G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 6 (ARVC6): support for the locus assignment, narrowing of the critical region and mutation screening of three candidate genes. *BMC Med Genet* 2006; 7: 29.
62. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 2006; 114: 1799-806.
63. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm* 2004; 1: 3-11.
64. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2006; 116: 2012-21.
65. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* 2009; 104: 1076-84.
66. Djouadi F, Lecarpentier Y, Hébert JL, et al. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signalling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 83-90.
67. Lakdawala NK, Dellefave L, Redwood CS, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 320-9.
68. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-24.
69. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121: 1533-41.
70. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493-500.
71. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2007; 93: 65-71.
72. Wordsworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010; 31: 926-35.
73. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 2805-11.
74. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2419-26.
75. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008; 117: 2893-901.
76. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301: 1253-9.
77. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2399-403.
78. Watkins H, Ashrafian H, McKenna WJ. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart* 2008; 94: 1264-8.
79. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1250-60.
80. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354: 209-10.
81. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.
82. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
83. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, et al. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient

- referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 445-51.
84. Blair E, Redwood C, Watkins H. Ascertainment strategies and genotype: phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108(4): e24-e25.
 85. Blair E, Price SJ, Batty CJ, et al. Mutations in *cis* can confound genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 2001; 38: 385-8.
 86. Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005; 42(10): e59.
 87. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1444-53.
 88. Xu T, Yang Z, Vatta M, et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 587-97.
 89. Dhandapani PS, Sadayappan S, Xue Y, et al. A common MYBPC3 (cardiac myosin binding protein C) variant associated with cardiomyopathies in South Asia. *Nat Genet* 2009; 41: 187-91.
 90. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat* 2009; 30: 363-70.
 91. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 630-8.
 92. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hinds A, et al. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest* 2010; 120: 280-9.
 93. Cinquetti R, Badi I, Campione M, et al. Transcriptional deregulation and a missense mutation define ANKRD1 as a candidate gene for total anomalous pulmonary venous return. *Hum Mutat* 2008; 29: 468-74.
 94. Duboscq-Bidot L, Charron P, Ruppert V, et al. Mutations in the ANKRD1 gene encoding CARP are responsible for human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30: 2128-36.
 95. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 315-21.
 96. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-75.
 97. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(v)\beta(5)$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotoxic viral infections. *Circulation* 2001; 104: 275-80.
 98. Xiong D, Lee GH, Badorff C, et al. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 2002; 8: 872-7.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Zofia Teresa Bilińska,¹

prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski²

¹ Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Kardiologii, Warszawa

² Zakład Genetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

IDENTYFIKACJA MUTACJI GENU W KARDIOMIOPATIACH

Kardiomiopatie definiujemy jako choroby mięśnia sercowego, w których jest on strukturalnie i czynnościowo nieprawidłowy, a obserwowane nieprawidłowości nie wynikają z choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych i wrodzonych wad serca. W 2008 roku Grupa Robocza Chorób Mięśnia Sercowego i Osierdza ESC zaproponowała nową klasyfikację kardiomiopatii [1], opartą o dwa zasadnicze kryteria:

1. Identyfikacja typu morfologicznego/czynnościowego – kardiomiopatie podzielono na 5 typów morfologicznych i czynnościowych: kardiomiopatie przerostową (HCM), kardiomiopatie rozstrzeniową (DCM), arytmogenną kardiomiopatie prawej komory (ARVC), kardiomiopatie restrykcyjną (RCM) i kardiomiopatie niesklasyfikowane.

2. Określenie postaci choroby (rodzinna/nierodzinna) – w obu postaciach w dalszej kolejności wyodrębnia się kardiomiopatie o znanej przyczynie (np. zidentyfikowany defekt genetyczny, znana przyczyna kardiomiopatii sporadycznej, np. nadużywanie kokainy).

Postać rodzinna odnosi się do występowania u więcej niż jednego członka rodziny tej samej choroby lub fenotypu, który jest (lub mógłby być) spowodowany tą samą mutacją genetyczną.

Większość kardiomiopatii to choroby jednogene (tzn. defekt pojedynczego genu wystarcza do wystąpienia danej cechy). Warto pamiętać o tym, że kardiomiopatia jednogenna może być sporadyczna, kiedy wywołująca ją mutacja jest mutacją *de novo*, tzn. wystąpiła po raz pierwszy w danej rodzinie (lub na poziomie zarodkowym u jednego z rodziców).

Chorobą o najlepiej poznanym podłożu genetycznym jest najczęstsza kardiomiopatia – kardiomiopatia przerostowa [1-3]. U 2/3 chorych z kardiomiopatią przerostową identyfikuje się defekty genów kodujących białka sarkomerowe (2 najważniejsze geny to *MYH7*, kodujący łańcuch ciężki beta sercowej miozyny i *MYBPC3*, kodujący sercowe białko C wiążące miozynę). Obraz kliniczny u chorych z daną mutacją może być modyfikowany przez inne mutacje (ciężki przebieg choroby u chorego z dwoma mutacjami genów kodujących białka sarkomerowe, lżejszy u krewnych z mutacją jednego genu). Zmienna ekspresja w danej rodzinie może być także następstwem wpływu takich czynników, jak np. uprawianie sportu czy współistnienie nadciśnienia tętniczego.

Watkins i wsp. [2] w przystępnym napisanym artykule *Dziedziczne kardiomiopatie* zwracają uwagę na to, że kardiomiopatia przerostowa może być dziedziczona również w sposób niezgodny z regułą Mendla. Oznacza to z reguły sumujący się u danego pacjenta niekorzystny wpływ kilku genów, których łączna ekspresja może wywołać znaczny przerost mięśnia sercowego. Dziedziczą się one niezależnie od siebie i w związku z tym choroba najczęściej nie występuje w kolejnym pokoleniu. Pacjenci z kardiomiopatią przerostową, bez obciążającego wywiadu rodzinnego prawdopodobnie nie mają zatem patogenicznej mutacji sarkomerowej.

Kardiomiopatie przerostowa, rozstrzeniowa i restrykcyjna mogą być chorobami allelicznymi. Klasycznym przykładem mogą tu być mutacje genów kodujących białka sarkomeru. I tak mutacja Arg719Gln w *MYH7* wywołuje kardiomiopatię przerostową, a mutacja w innym miejscu tego samego genu, np. Ser532Pro, wywołuje kardiomiopatię rozstrzeniową [4]. Kolejną ważną informacją jest ta, że do tej pory nie opisano współistnienia kardiomiopatii przerostowej i rozstrzeniowej w jednej rodzinie, co może być następstwem przeciwstawnych mechanizmów prowadzących odpowiednio do kardiomiopatii przerostowej (nadmierna kurczliwość miofilamentów, nadmierne zużycie energii, zwiększona wrażliwość jednostki kurczliwej na wapń) i kardiomiopatii rozstrzeniowej (zmniejszenie kurczliwości miofilamentów, zmniejszona wrażliwość na wapń). W schyłkowej fazie choroby oczywiście kardiomiopatia przerostowa może prowadzić do rozstrzeni lewej komory i niewydolności serca.

Opisano natomiast współistnienie kardiomiopatii restrykcyjnej i przerostowej w jednej rodzinie u chorych z mutacjami w genie kodującym troponinę I [1,2], dlatego uważa się, że kardiomiopatia restrykcyjna występująca rodzinnie może być częścią spektrum sarkomerowej kardiomiopatii przerostowej.

W innych przypadkach rodzinna kardiomiopatia restrykcyjna może być związana z zaburzeniami przewodzenia – wtedy szukamy mutacji genu desminy (ze zwykle towarzyszącymi objawami miopatii mięśni szkieletowych).

Ważnym zagadnieniem, jest to, że dystrofie mięśniowe mogą być chorobami allelicznymi w stosunku do kardiomiopatii. Przykładem może tu być kardiomiopatia rozstrzeniowa. Powszechnie wiadomo, że w dystrofiach Duchenne’a i Beckera dochodzi do zajęcia mięśnia sercowego, ale mutacje w genie kodującym dystrofinę mogą również prowadzić do izolowanego zajęcia serca. Innym przykładem są laminopatie, których spektrum obejmuje zarówno dystrofię Emery-Dreifuss dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, dystrofię obręczowo-kończynową tyb 1B, a także izolowane zajęcie serca [5]. Możliwe jest też współistnienie tych typów laminopatii w jednej rodzinie. Brodsky i wsp. [6] opisali rodzinę, w której stwierdzono delecję jednego nukleotydu w 6 eksonie genu *LMNA* (960delT). W tej rodzinie stwierdzono następujące fenotypy: izolowana DCM, DCM z objawami dystrofii mięśniowej Emery-Dreifuss dziedzicznej w sposób autosomalny dominujący (EDMD) oraz DCM z objawami dystrofii obręczowo-kończynowej (LGMD), wykazując zmienność obrazu fenotypowego w jednej rodzinie.

W związku z tym u każdego chorego z kardiomiopatią trzeba zebrać wywiad rodzinny dotyczący nie tylko nagłych zgonów, niewydolności serca, konieczności wszczęcia ICD lub stymulatora, ale także wywiad w kierunku chorób mięśni szkieletowych, i obligatoryjnie oznaczyć stężenie CPK, które może być podwyższone bez żadnych objawów klinicznych. Ułatwi nam to rozpoznanie choroby, która może ogólnie dotyczyć mięśni prążkowanych, a w pierwszej kolejności manifestuje się objawami ze strony serca (np. laminopatie, desminopatie, emerynopatie).

Kolejnym interesującym zagadnieniem jest występowanie fenokopii kardiomiopatii. Dany typ morfologiczny/czynnościowy kardiomiopatii może być wywołany odrębnymi przyczynami, choroby mogą mieć różne sposoby dziedziczenia, a także odmienne sposoby leczenia. Takimi przykładami są fenokopie kardiomiopatii przerostowej, np. choroby dziedziczne w sposób sprzężony z chromosomem X (choroba Fabry’ego, choroba Danona), czy też glikogenoza związana z mutacjami genu *PRKAG2*, podjednostki γ -2 kinazy aktywowanej AMP.

Diagnostyka genetyczna kardiomiopatii jest utrudniona nie tylko przez dużo genów, których mutacje powodują podobny obraz kliniczny (w kardiomiopatii rozstrzeniowej – ponad 40). Obok mutacji

patogennych o udowodnionym związku z chorobą (modele doświadczalne, segregacja mutacji z chorobą w danej rodzinie) publikuje się coraz więcej tak zwanych wariantów o nieznanym znaczeniu (variant of unknown significance, VUS), które mogą przyczynić się do powstania choroby, ale także mogą być bardzo rzadko występującymi w społeczeństwie polimorfizmami.

Zidentyfikowanie mutacji/wariantów genów nie oznacza, że są one odpowiedzialne wyłącznie za rozwój kardiomiopatii i niewydolności serca. Warto tu zacytować pracę hiszpańskich badaczy Garcii i Monserrata [7], którzy przedstawili przypadek chorego ze znaczną rozstrzenią prawej komory (50 mm), diagnozowanego w kierunku kardiomiopatii rozstrzeniowej z dominującym zajęciem prawej komory. Wywiad rodzinny był obciążający w kierunku niewydolności serca. U chorego tego stwierdzono 4 warianty 3 genów kodujących białka desmosomalne, odpowiednio wariant o nieudowodnionej patogenności genu *DSG2* kodującego desmogleinę: I85N (g42507C>G lub Ile85Asn), wariant genu dla desmoplakiny *DSP* prawdopodobnie niepatogenny: A2294G (g42507C>G, Ala2294Gly) oraz 2 polimorfizmy w genie *PKP2* kodującym plakofilinę: L366P i IVS12+(13-14)insC.

Przyczyną powiększenia prawej komory i niewydolności serca u tego chorego był najprawdopodobniej częściowo nieprawidłowy spływ żylny, który spowodował przeciek krwi z prawego górnego płata płucnego do żyły głównej górnej, udokumentowany w badaniu angio-MR. To spowodowało wysoki rzut prawego serca, 8 l/min, wyliczony w badaniu MR. Zatem nawet obciążony wywiad rodzinny w kierunku niewydolności serca nie zwalnia nas z obowiązku poszukiwania znanych przyczyn niewydolności serca. Przyczyną uszkodzenia serca u ojca tego pacjenta, która doprowadziła do niewydolności serca,

mogło być nadciśnienie tętnicze i niedomykalność aortalna.

Znane są już sytuacje, w których badania genetyczne przynoszą konkretne korzyści kliniczne. Najlepszym przykładem tutaj jest poszukiwanie mutacji *LMNA* u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. U chorych z kardiolaminopatią jedynie profilaktyczne wszczępienie defibrylatora może zapobiec nagłemu zgonowi [5,8].

Piśmiennictwo

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 270-276.
2. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1643-56.
3. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2715-2726.
4. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343(23):1688-1696.
5. Bilińska ZT, Fidziańska A. Laminopatie – problem multidyscyplinarny. *Kardiologia Pol* 2008; 66(3): 335-339.
6. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101(5): 473-6.
7. Garcia DA, Monserrat L. A 46 year-old man with right ventricular dilatation. <http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/cmp/education/case/Pages/Case-of-the-month-August-2010.aspx>
8. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 209-210.



Komentarz

dr hab. n. med. Michał Plewka
Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

GENETYCZNE ASPEKTY KARDIOMIOPATII

Artykuł Watkinsa i wsp., opublikowany w jednym z ostatnich numerów *New England Journal of Medicine* [1], jest niezwykle cennym podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat genetycznych aspektów kardiomiopatii. Wyczerpująco przedstawiono w nim najnowsze odkrycia dotyczące złożonych mechanizmów patogenezy dotyczących kardiomiopatii rozstrzeniowej, przerostowej i restrykcyjnej, dostarczając informacji użytecznych w praktyce klinicznej. Przedstawiono także wyniki badań eksperymentalnych i niektórych prób klinicznych dotyczących terapii genowej.

By uzupełnić informacje zawarte w artykule, wspomnieć należy nieco szerzej o uwarunkowanej genetycznie rzadkiej kardiomiopatii, zwanej niescaleniem mięśnia lewej komory (left ventricular noncompaction, LVNC), według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) zaliczanej do tzw. kardiomiopatii niesklasyfikowanych [2].

Schorzenie to jest wynikiem zaburzenia morfogenezy endomiokardium. W warunkach prawidłowego rozwoju płodowego dochodzi do wygładzenia powierzchni wsierdzia, zaniku beleczek i zatok, służących odżywianiu mięśnia serca we wczesnych stadiach, gdy krążenie wieńcowe nie jest jeszcze rozwinięte. U osób z niescaleniem mięśnia dochodzi do zahamowania prawidłowej embriogenezy. Ustalono, że znaczenie w patogenezie ma gen *DTNA* (alfa-dystrobrowina) kodujący białko uczestniczące w kompleksie dystrofiny, gen *Cypher/ZASP* kodujący białko będące elementem prążka Z w mięśni sercowym oraz gen *G4.5* kodujący taffazynę [3].

W obrazie echokardiograficznym mięsień sercowy lewej komory charakteryzuje się dwuwarstwową budową ściany mięśnia sercowego: składa się ze scalonej warstwy nasierdziowej oraz podwsierdziowej niescalonej, o strukturze gąbczastej (stąd inna nazwa: kardiomiopatia gąbczasta) z wyraźnym beleczkowaniem oraz głębokimi zatokami.

Aktualne kryteria rozpoznania niescalenia lewej komory zaproponowali w 2001 roku Jenni i wsp. [4]. Stwierdzenie wszystkich trzech niżej wymienionych objawów w obrazie echokardiograficznym jest podstawą do rozpoznania LVNC:

1. obecność pogrubiałego mięśnia o strukturze dwuwarstwowej ze stosunkiem warstwy niescalonej do scalonej powyżej 2 w końcowej fazie skurczu,
2. obecność zatok w badaniu dopplerowskim kodowanym kolorem, komunikujących się z główną jamą lewej komory,
3. brak innych anomalii serca.

Choroba manifestuje się zwykle objawami niewydolności serca, zaburzeniami rytmu serca oraz powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Rzadziej stwierdza się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, głównie migotanie przedsionków, sporadycznie zespół Wolffa-Parkinsona-White'a i zaburzenia przewodzenia (LBBB).

Według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [5] (inaczej niż w klasyfikacji ESC) do kardiomiopatii zaliczono też tzw. kanałopatie: zespół wydłużonego odstępu QT (long QT syndrome, LQTS), zespół skróconego odstępu QT (short QT syndrome, SQTS), zespół Brugadów i polimorficzny katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy. Choroby te mają dobrze ustalone podłoże genetyczne.

Osiem dobrze poznanych różnych postaci klinicznych LQT (LQT1-8) związanych jest z genami kodującymi głównie pojedyncze kanały jonowych. Są to następujące geny: *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2), *SCN5A* (LQT3), *ANKB* (LQT4), *KCNE1* (LQT5), *KCNE2* (LQT6), *KCNJ2* (LQT7), *CACNA1C* (LQT8).

Ostatnio opisano mutację genu dla białka szkieletowego kaweoliny 3 (*CAV3*), zlokalizowanego na chromosomie 3p25, odpowiedzialną za typ LQT9. Warto pamiętać, że mutacje w genie *CAV3* są przyczyną przynajmniej pięciu różnych chorób: dystrofii obręczowo-kończynowej (LGMD 1C), miopatii od siebie, miopatii z falowaniem mięśni (rippling muscle disease, RMD), idiopatycznego wzrostu stężenia kinazy kreatyninowej i kardiomiopatii przerostowej.

W typie LQT10 (opisanym dotychczas tylko w jednej rodzinie) stwierdzono mutację genu *SCN4B* kodującego białko Navβ4. Typ LQT11 charakteryzuje rzadka mutacja genu *AKAP9* na chromosomie 7q21-q22 dla białka AKAP9/yotiao, zaś LQT12 gen *SNTA1* dla α₁-syntrofiny (chromosom 20q11).

Określenie genotypu zespołu LQT może mieć znaczenie w określaniu ryzyka nagłego zgonu sercowego i wyboru metody leczenia (w tym implantacji

kardiowertera-defibrylatora, ICD). Do najgorzej rokujących należą: pacjenci z odstępem QT >500 ms i genotypem LQT1 lub LQT2 oraz mężczyźni z genotypem LQT3. Mniejszym ryzykiem obarczeni są chorzy z odstępem QT >500 ms oraz genotypem LQT3 (u kobiet) i LQT2 (u mężczyzn) oraz kobiety z QT <500 ms i genotypem LQT2.

W zespole skróconego odstępu QT opisano mutację genu *KCNH2* kodującego białko HERG. Powoduje ona wzrost aktywności odśrodkowego prądu potasowego IKr. Inne geny związane z fenotypem SQT to: *KCNQ1* i *KCNJ2*.

Zespół Brugadów to wrodzona choroba arytmogenna, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. W około 20% przypadków podłożem molekularnym zespołu Brugadów jest mutacja w genie *SCN5A*, kodującym białko Nav1.5 – składową kanału sodowego. Inne opisane do tej pory mutacje dotyczą genów *GPDIL*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *KCNE3*, *SCN1B* i prowadzą do zmniejszenia prądu sodowego, ale też kanałów wapniowych oraz potasowych.

Kolejna kanałopatia, polimorficzny katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy, dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Związany jest on z mutacją genu *RyR2* – kodującego sercowy receptor rianodynowy. Mutacja ta prowadzi do nadmiernego uwalniania jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej podczas stymulacji adrenergicznej. Druga postać – dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, wynika z mutacji genu *CASQ2*, kodującego izoformę sercową kalsekwestryny. Mutacje w obrębie *CASQ2* zaburzają gromadzenie i uwalnianie jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej pod wpływem stymulacji współczulnej.

Na koniec warto wspomnieć o internetowej bazie zawierającej publikacje wyników badań wykonywanych technikami mikromacierzy w bardzo dużych populacjach metodą skanowania genomu (genome-wide association study, GWAS, www.genome.gov) [6]. Obecnie baza obejmuje 1212 badań dotyczących 210 chorób.

Przykładem może być opublikowane w czerwcu 2011 roku ciekawe badanie, w którym w grupie 1283 pacjentów z nagłym zgonem sercowym (i ponad 20 000 w grupie kontrolnej) metodą GWAS zidentyfikowano locus BAZ2B na chromosomie 2q24.2 związany z ryzykiem nagłego zgonu sercowego [7].

Piśmiennictwo

1. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1643-56.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-276.
3. Gruchała M, Sobiczewski W, Rynkiewicz A. Genetyczne aspekty kardiologii klinicznej – co nowego? [W:] Kasprzak JD, Plewka M (red). *Kardiologia – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2011: 131-133.
4. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-671.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups, and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
6. Hindorf LA, Junkins HA, Hall PN, et al. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. www.genome.gov/gwastudies. Accessed [3.08.2011]
7. Arking DE, Junttila MJ, Goyette P, et al. Identification of a Sudden Cardiac Death Susceptibility Locus at 2q24.2 through Genome-Wide Association in European Ancestry Individuals. *PLoS Genet* 2011; 7(6): e1002158.