

Genetyczne podstawy zaburzeń rytmu serca

Wojciech Krupa i Dariusz Kozłowski

II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Wstęp

Zaburzenia genetyczne są przyczyną wielu zespołów chorobowych. Poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za nieprawidłowe procesy dziedziczenia przyczyniło się do lepszego ich zrozumienia, a rozwój technik genetycznych daje nadzieję na możliwość zapobiegania tym zaburzeniom i ich leczenia. W piśmiennictwie pojawia się wiele doniesień na temat wykrywania mutacji odpowiedzialnych za liczne procesy patologiczne. Ten rozwój wiedzy kieruje zainteresowania nie tylko na choroby uwarunkowane defektami genetycznymi *per se*, ale także na mechanizmy modulowania procesów patologicznych przez czynniki genetyczne.

Genetyka w pewnym zakresie wiąże się z kardiologią. Wady wrodzone serca spotyka się w większości przypadków chromosomopatii, jak zespół Downa (trisomia 21), zespół Edwardsa (trisomia 18) zespół Turnera (45, X), Klinefeltera (47, XXY) czy też triploidia 69, XXX [1]. Z kolei choroby genetyczne dziedziczone zgodnie z zasadami genetyki mendelowskiej, jak zespół Noonana, Holta i Orama czy *keratosis palmoplantaris*, charakteryzują się częstymi patologiami układu sercowo-naczyniowego [1]. Rozwój inżynierii genetycznej i stworzenie białek rekombinowanych pozwolił na otrzymanie bardzo ważnych leków kardiologicznych, czego najlepszym przykładem może być tkankowy aktywator plazminogenu uzyskany na podstawie ludzkiego genu. Terapia genowa jest obecnie z całą pewnością jeszcze zbyt eksperymentalną metodą leczenia do wykorzystania przez klinicystów. Niemniej jednak szybki rozwój, duża liczba badań eksperymentalnych i pojawiające się pierwsze prace z jej wykorzystaniem u ludzi dają podstawy do uważnego przyglądania się tej nowej formie terapii [2]. W niniejszej pracy do-

konano przeglądu piśmiennictwa na temat dziedzicznie występujących zaburzeń rytmu, wykorzystania technik genetycznych w ich diagnostyce lub też prewencji nagłej śmierci sercowej. Ważna jest też próba przedstawienia danych na temat modulacji genetycznych w aspekcie nawracania bądź utrwalania „niedziedzicznych” arytmii, ze szczególnym uwzględnieniem migotania przedsionków.

Wrodzony zespół wydłużonego QT

Zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) można podzielić na wrodzony i nabyty [3, 4]. Klinicznie typowe objawy to omdlenia, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, napady padaczkowe, nagła śmierć sercowa [4, 5]. Wyróżnia się dwie dziedziczne formy LQTS — zespół Romano-Warda (RWLQTS) i zespół Jervell-Lange-Nielsona (JLNLQTS). Pierwszy z nich jest częściej występującą postacią wrodzonego LQTS, dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący, podczas gdy drugi — rzadszą, dziedziczoną autosomalnie recesywnie z współwystępującą głuchotą. U pacjentów chorych na JLNLQTS obserwuje się bardziej wydłużony odstęp QT niż w RWLQTS oraz bardziej złośliwy przebieg choroby [6].

Po raz pierwszy gen związany z LQTS został zlokalizowany w 1991 roku przez Keatinga i wsp. na chromosomie 11 (11p15.5) [7]. Następnie został on zidentyfikowany, oznaczony symbolem KVLQT1 (LQT1 gen), jako kodujący podjednostkę α zależnego od potencjału błonowego kanału potasowego, odpowiedzialnego za powstanie odśrodkowego prądu potasowego I_{Ks} (*slowly activating delayed rectifier potassium current*), wielkości ok. 400 kb (*kilobase*), zawierający 16 egzonów. Ekspresję genu wykazano w takich tkankach, jak serce, nerki, płuca, łożysko, trzustka oraz w uchu wewnętrznym [4], natomiast nie występuje ona w wątrobie, mięśniach szkieletowych czy mózgu. Wykryto 11 mutacji genu KVLQT1, z czego 10 to mutacje punktowe (substytucja jednego nukleotydu), zmieniające skład aminokwasowy kodowanego białka (*missense muta-*

Adres do korespondencji: Lek. med. Wojciech Krupa
 II Klinika Chorób Serca AMG
 ul. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
 Nadesłano: 4.09.2000 r. Przyjęto do druku: 10.10.2000 r.

tions) oraz 1 delecja składającego się z 3 par zasad fragmentu DNA [4, 6, 8]. Efekt mutacji przejawia się dwojako. Pierwszy efekt (*dominant-negative mechanism*) polega na tym, że produkty białkowe zmutowanego genu są pozbawione właściwości białka natywnego, a ponadto wpływają negatywnie na kinetykę „zdrowych” kanałów jonowych. Drugi mechanizm (*loss-of-function mechanism*) polega tylko na utracie właściwości elektrofizjologicznych zmutowanego białka i w konsekwencji całego kanału bez zmiany właściwości kanałów zbudowanych z białek natywnych [4, 6].

W obydwu przypadkach zahamowanie prądu odśrodkowego w czasie trwania potencjału czynnościowego wiąże się z wydłużeniem czasu jego trwania w okresie repolaryzacji, co manifestuje się wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym EKG. Pierwszy mechanizm (*dominant-negative*) może tłumaczyć autosomalny dominujący sposób dziedziczenia w przypadku RWLQTS [8]. Dotychczas znaleziono ok. 100 rodzin z mutacjami genu LQT1, co pozwala je uznać za najczęstszą przyczynę wrodzonego LQTS [4]. Ważnym aspektem praktycznym jest fakt, iż prąd I_{Ks} jest głównym prądem potasowym w sytuacji stymulacji układu współczulnego [9, 10]. U pacjentów z mutacją genu KVLQT1 istnieje więc ryzyko wystąpienia groźnych arytmii wywołanych wysiłkiem fizycznym. W praktyce oznaczałoby to zalecenie unikania wysiłków fizycznych u tych chorych, a w przyszłości być może terapię genową.

W toku prowadzonych badań naukowych zlokalizowano loci następnych genów związanych z LQTS. Dotychczas wykryto 5 kolejnych genów:

— HERG (LQT2 gen), gen zlokalizowany na chromosomie 7 (7q35-36), 16 egzonów, o wielkości 55 kb [11]. Gen koduje podjednostkę α kanału potasowego zależnego od potencjału błonowego. Kanał odpowiedzialny jest za powstanie odśrodkowego prądu potasowego I_{Kr} (*rapid activating delayed rectifier potassium current*). Dotychczas wykryto 10 mutacji HERG, z czego 3 to delecje, a 7 mutacje punktowe (5 *missense mutations*, 1 *splicing mutation*, 1 *nonsense mutation*) [4, 8]. Efekty mutacji są podobne jak w przypadku genu LQT1 — utrata funkcji białka (*loss of function mechanism*) lub utrata funkcji z jednoczesnym zaburzeniem funkcji kanałów natywnych (*dominant-negative mechanism*). Istnieją sugestie, że mutacje HERG mogą mieć również wpływ na występowanie nabytego LQTS u chorych z tzw. cichymi mutacjami (*silent mutations*) [9]. Nie powodują one wydłużenia QT w warunkach podstawowych, natomiast mogą je wywoływać w sytuacji przyjmowania leków wpływających na prąd potasowy. Jak wiadomo, I_{Kr} jest głównym prądem ha-

mowanym przez III klasę leków antyarytmicznych. Opisane w piśmiennictwie przypadki zidentyfikowania mutacji odpowiedzialnych za powstanie LQTS w sytuacji polekowego zespołu wydłużonego QT należą raczej do rzadkości i diagnostyka genetyczna chorych z polekowym LQTS nie jest zalecana (oczywiście przy braku innych czynników ryzyka, np. omdleń, nagłych zgonów w rodzinie, wyjściowego wydłużenia QT) [9]. Stwierdzono ponadto, że amplituda I_{Kr} wzrasta w sytuacji podwyższenia poziomu potasu w przestrzeni pozakomórkowej [9], co można wykorzystać u chorych z mutacjami genu HERG, np. suplementując potas w diecie.

— SCN5A (LQT3 gen), gen zlokalizowany na chromosomie 3 (3p21-24), 28 egzonów, o wielkości 80 kb [12]. Gen koduje podjednostkę α zależnego od potencjału błonowego kanału sodowego. Badania genetyczne rodzin wykazały 6 mutacji powodujących LQTS — 1 delecja, 5 mutacji punktowych typu *missense mutations* [13]. Ciekawy jest mechanizm, w jakim niektóre mutacje (delecja i 3 mutacje punktowe) wpływają na funkcję kanału, a mianowicie upośledzają one proces inaktywacji kanału. Zmutowany kanał pozostaje permanentnie aktywny w fazie plateau potencjału czynnościowego (*gain-of-function mechanism*), co zwiększa dośrodkowy prąd Na^+ , wydłużając czas trwania potencjału czynnościowego oraz QT. Ponadto poszczególne mutacje z różną siłą wpływają na proces zahamowania inaktywacji (najsilniej 3-nukleotydomowa delecja) [9]. Z powyższego faktu wynika bardzo ważna przesłanka kliniczna — możliwość zastosowania leków antyarytmicznych blokujących kanał sodowy (korzystny efekt wykazano dla lidokainy i meksyletyny) [9]. Kolejną ważną klinicznie kwestią występującą w przypadku mutacji genu SCN5A jest obecność większego wydłużenia QT w czasie odpoczynku czy snu w porównaniu np. z wysiłkiem fizycznym lub stresem [9].

— Gen LQT4, gen zlokalizowany na chromosomie 4 (4q25-27), wykryty jak dotąd w jednej rodzinie; wśród jej członków występowała wysoka częstość migotania przedsionków w połączeniu z LQTS. Dotychczas nie zidentyfikowano produktu białkowego tego genu [8].

— minK (LQT5 gen, KCNE1), gen zlokalizowany na chromosomie 21 (21q22.1) [14, 15], 3 egzony, o wielkości 40 kb. Gen koduje krótkie, 130-amino-kwasowe białko błonowe stanowiące podjednostkę β kanału potasowego odpowiedzialnego za powstanie potasowego prądu odśrodkowego I_{Ks} (podjednostkę α koduje gen LQT1). Obecność dwóch podjednostek α i β jest konieczna do prawidłowego funkcjonowania kanału. Podjednostka β nie może sama funkcjonować jako kanał, podczas gdy α tak, choć

wydajność kanału jest wtedy obniżona. Mutacje genu (dwie *missense mutations*) powodują zaburzenia w zależności od napięcia aktywacji kanału oraz przyspieszają jego dezaktywację [6].

— MiRP1 (LQT6 gen, KCNE2), zlokalizowany na chromosomie 21, w bezpośrednim sąsiedztwie *minK*. Gen koduje podjednostkę β kanału potasowego (123 aminokwasy) odpowiedzialnego za powstanie potasowego prądu odśrodkowego I_{Kr} (podjednostkę α koduje gen LQT2). Trzy wykryte mutacje punktowe powodują powolne otwieranie się kanału i jego szybkie zamykanie [6]. Stwierdzono, że jedna z tych mutacji (zamiana cytozyny na guaninę w 25 nukleotydzie powodująca zastąpienie glutaminy kwasem glutaminowym w zewnątrzkomórkowej domenie białka MiRP1) prowadzi do powstania VT *torsade de pointes* i VF w następstwie dożylnego podania klarytromycyny [16]. Jest to kolejne doniesienie o modulacji genetycznej nabytego LQTS.

Obecność 6 genów związanych z LQTS prawdopodobnie wiąże się z występowaniem różnych form choroby, zarówno pod względem klinicznym, jak i rokowniczym. Jest to z pewnością ważny aspekt zastosowania genetyki w praktyce klinicznej. Badania dowiodły, że za powstanie zespołu JLNLQTS są odpowiedzialne mutacje w genach KVLQT1 i *minK*. Cechą różniącą powyższe mutacje od mutacji w RWLQTS jest ich homozygotyczność, dotyczą obydwu alleli (mutacje w RWLQTS są heterozygotyczne) [4, 6]. Głuchota współwystępująca w JLNLQTS związana jest z całkowitym brakiem czynnych kanałów potasowych I_{Ks} w uchu wewnętrznym w przypadku mutacji homozygotycznych. W mutacjach heterozygotycznych (RWLQTS), mimo mechanizmu *dominant-negative*, w przątku naczyniowym ucha wewnętrznego jest obecna pewna ilość czynnych kanałów potasowych, dlatego chorzy na RWLQTS mają zachowany słuch. Istnieją doniesienia na temat korelacji genotypu z fenotypem pacjenta. Zaręba i wsp. pokazują, że mutacje w LQT1 i LQT2 wiążą się z szybszym występowaniem objawów klinicznych (np. omdlenia) i relatywnie niskim ryzykiem nagłej śmierci sercowej (SCD, *sudden cardiac death*) w porównaniu z mutacjami genu LQT3 — skąpoobjawowy przebieg + \uparrow ryzyka SCD [17].

W 1999 roku opublikowano wytyczne do spraw diagnostyki genetycznej w zaburzeniach rytmu (opracowane przez *Study Group on Molecular Basis of Arrhythmias of the Working Group on Arrhythmias ESC*) [9]. W przypadku LQTS obejmują one 3 sytuacje: pierwsza — pewna diagnoza LQTS na podstawie kryteriów klinicznych. W tej sytuacji badania genetyczne nie są konieczne, jednak mogą być przydatne, np. w modyfikacji leczenia (LQT3 — włącze-

nie meksyletyny; LQT1 — unikanie stresów i wysiłków fizycznych, LQT2 — suplementacja potasu). Autorzy podkreślają, że leczenia β -adrenolitycznego nie powinno opóźniać oczekiwania na wynik testów genetycznych. Drugą sytuację stanowią przypadki podejrzenia LQTS bądź rozpoznania niepewnego LQTS na podstawie kryteriów klinicznych, a trzecią — diagnostyka bezobjawowych krewnych chorego na LQTS. W obydwu sytuacjach diagnostyka genetyczna jest bardzo pomocna i zalecana ze względu na możliwości rozpoznania przypadków wątpliwych czy też działania profilaktycznego w stosunku do krewnych chorego.

Zespół Brugadów

Uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1-V3, obecność morfologii RBBB oraz nagła śmierć sercowa u dotychczas zdrowych młodych osób to główne kryteria zespołu Brugadów. Choć opisywano je już wcześniej, w 1992 roku zostały po raz pierwszy scharakteryzowane jako odrębny zespół kliniczny i elektrokardiograficzny [4, 6]. Problem ten najczęściej dotyczy mężczyzn z rejonów Azji Południowo-Wschodniej i Japonii [6]. Wśród tachyarytmii komorowych odpowiedzialnych za śmierć w zespole Brugadów zdecydowanie najczęściej występuje migotanie komór (idiopatyczne migotanie komór — IVF). Badania rodzin z IVF i elektrokardiograficznym obrazem zespołu Brugadów jak dotąd ujawniły 3 mutacje dotyczące genu SCN5A kodującego kanał sodowy zależny od potencjału błonowego [18]. Pierwsza z nich to mutacja punktowa, której efektem jest przyspieszenie przejścia kanału sodowego ze stanu inaktywacji do spoczynkowego (zmutowany kanał szybciej odzyskuje zdolność kolejnego pobudzenia, co wiąże się ze skróceniem czasu płynięcia dośrodkowego prądu sodowego, a przez to również jego amplitudy). Obecność w tej samej tkance zarówno kanałów zmutowanych, jak i prawidłowych powoduje heterogenność okresów refrakcji, co umożliwia powstanie fali reentry. Dwie kolejne mutacje to 1-nukleotydomowa delecja i 2-nukleotydomowa insercja, które powodują utratę funkcji kanałów (*loss-of-function mechanism*) i spadek prądu sodowego przepływającego przez te kanały. Zahamowanie dośrodkowego prądu sodowego sprawia, że równowaga przesuwana jest na korzyść odśrodkowego prądu I_{to} , co wywołuje skrócenie czasu trwania fazy *plateau* potencjału czynnościowego. W związku z tym, że udział prądu I_{to} jest większy w *epicardium* niż *endocardium* prowadzi to do śródściennej dyspersji repolaryzacji prawej komory, co z kolei przyczynia się do powstania fali krążącego pobudzenia,

a także do obserwowanego uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V1-V3 [18, 19]. Ciekawa obserwacja dodatkowo dotyczy pierwszej wymienionej mutacji punktowej [19]. Mianowicie jej wpływ na dysfunkcję kanału sodowego jest silniejszy w temperaturze 32°C niż w temperaturze pokojowej, zwykle stosowanej w warunkach laboratoryjnych. Może to po części tłumaczyć częstsze występowanie zespołu Brugadów w Japonii i Azji Południowo-Wschodniej oraz stanowić bardzo ważną przesłankę do unikania np. gorączki lub stanów przegrzania u ludzi chorych na ten zespół. Jest to ponadto pierwsze doniesienie o wpływie temperatury na arytmogenną jakiegokolwiek mutacji genetycznej. Analiza genetyczna wykazała obecność mutacji tylko na jednym chromosomie 3, co sugeruje autosomalnie dominujący charakter dziedziczenia [4, 6]. Istnieją dowody, że nie wszyscy pacjenci z zespołem Brugadów mają defekt genu kanału sodowego, a to wskazuje na heterogenność genetyczną zespołu (typową np. dla LQTS) [9]. To oczywiście również znacznie utrudnia zastosowanie diagnostyki genetycznej dla wykrywania osób przed klinicznym ujawnieniem się choroby.

Poznanie genetycznych i molekularnych podstaw zespołu Brugadów i LQTS ukazało w nowym aspekcie choroby serca przebiegające z zaburzeniami rytmu. Wynikające z defektów genetycznych zmiany funkcji kanałów jonowych (a nawet tego samego kanału jonowego, jak w wypadku kanału sodowego) — „kanałopatie” (*channelopathies*) mogą klinicznie objawiać się dwoma różnymi zespołami chorobowymi o innych, a nawet przeciwstawnych (skrócenie albo wydłużenie potencjału czynnościowego) mechanizmach patofizjologicznych. Jest to element teorii, gdzie za przyczynę niektórych chorób serca można uznać defekty niektórych białek: kanałów jonowych (LQTS, zespół Brugadów), białek sarkomeru (kardiomiopatia przerostowa) lub białek cytoszkieletu (kardiomiopatia rozstrzeniowa) [20]. Taki pogląd pozwala na lepsze zrozumienie podstaw pewnych schorzeń oraz poszukiwanie lepszych sposobów terapii.

Arytmogenna dysplazja prawej komory

Arytmogenna dysplazja prawej komory (ARVD) jest chorobą charakteryzującą się występowaniem w prawej komorze zmian o charakterze tłuszczowym i włóknistym oraz towarzyszącymi groźnymi tachyarytmiami komorowymi wywodzącymi się z prawej komory [9, 21]. Opisuje się także przypadki obukomorowej dysplazji oraz poszerzenia przed-

sionków [9, 21]. Największą częstość choroby rejestruje się w północno-wschodnich Włoszech (1:1000) z dziedziczeniem autosomalnie dominującym. Istnieje również forma ARVD dziedziczona autosomalnie recesywnie, związana z bardzo charakterystycznym fenotypem — *wooly hair and palmoplantar keratoderma*, występująca u ludności greckiej wyspy Naxos (choroba z Naxos) [22]. Po raz pierwszy locus genu związanego z ARVD znaleziono w 1994 roku na chromosomie 14 (14q23–24). Dotychczas zmapowano następujące loci, a mianowicie: 14q12-q22, 1q42-q43, 2q32,1-q32,2 i 10p12-p14. Ostatni z odkrytych loci został zmapowany po raz pierwszy w amerykańskiej rodzinie, podczas gdy wszystkie poprzednie pochodziły z rodzin włoskich [23]. Jak dotąd nie ustalono produktów białkowych kodowanych przez te geny. Locus genu związanego z chorobą z Naxos znajduje się na chromosomie 17 (17q21). Istnieje kilka genów zlokalizowanych w tym miejscu i podejrzanych o rozwój choroby; bierze się pod uwagę zwłaszcza gen keratyny 9 [22]. Wobec braku znajomości genów i ich defektów odpowiedzialnych za ARVD nie ma obecnie możliwości diagnostyki genetycznej.

Kardiomiopatia przerostowa

Rodzinną kardiomiopatią przerostową z autosomalnym dominującym sposobem dziedziczenia występuje w ok. 50% przypadków kardiomiopatii przerostowej [24]. Przypadki kardiomiopatii bez tła rodzinnego są także w części wynikiem mutacji *de novo* [25]. Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą bardzo niejednorodną zarówno pod względem samego przerostu (jego nasilenia, lokalizacji), jak również konsekwencji hemodynamicznych bądź elektrofizjologicznych, objawów klinicznych czy rokowania. Również jej tło genetyczne jest zróżnicowane. Jak dotąd wykryto 85 mutacji (najczęstsze to mutacje punktowe), dotyczących 7 genów kodujących białka tworzące elementy kurczliwe komórki mięśniowej serca. Pierwszym i, jak się później okazało, najczęściej odpowiedzialnym za chorobę był gen kodujący podjednostkę β łańcucha ciężkiego miozyny. Pozostałe defekty dotyczą genów tropomiozyny, sercowego łańcucha lekkiego miozyny, sercowego troponiny T oraz I, sercowego białka C wiążącego miozynę oraz sercowego białka regulatorowego dla lekkiego łańcucha miozyny [9]. Ponadto zlokalizowano locus na chromosomie 7 (7q3) występujący w dużej rodzinie z współwystępującymi zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a oraz kardiomiopatią przerostową. Problem nagłej śmierci sercowej jest

bardziej złożony niż np. w LQTS. Mogą się nań składać zarówno tachyarytmie komorowe, jak i przedsionkowe (co może mieć duże znaczenie przy współwystępowaniu zespołu WPW), ale również bradyarytmie oraz niedokrwienie *miocardium*. Z całą pewnością procesy włóknienia oraz bezładne ułożenie miocytów obecne w przerośniętym mięśniu sercowym są zależne do objętego mutacją genu (najbardziej nasilone w chorobach związanych z troponiną), zatem procesy arytmogenne są prawdopodobnie szczególnie nasilone w tych przypadkach [9]. Diagnostyka genetyczna w rodzinnej kardiomiopatii przerostowej ma zastosowanie w sytuacjach wystąpienia zaburzeń rytmu, które zagrażają życiu, podczas gdy kliniczne i przede wszystkim echokardiograficzne kryteria rozpoznania nie zostały spełnione. Ponadto zdrowi członkowie rodziny osób z dziedziczną postacią kardiomiopatii powinni być przebadani pod kątem mutacji w genach obciążonych ryzykiem wystąpienia arytmii, tj. genu troponiny T oraz podjednostki β łańcucha ciężkiego miozyny [9].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Wśród przypadków kardiomiopatii rozstrzeniowej jej postać rodzinna stanowi 7–30% [1]. Opiswane są różne formy dziedziczenia: autosomalny dominujący i recesywny, sprzężony z płcią oraz dziedziczenie związane z DNA mitochondrialnym [9]. Dotychczas najlepiej poznane są geny i ich mutacje związane z chromosomem X. Należy do nich gen kodujący białko: dystrofinę (białko cytoszkieletu) oraz tafazynę (funkcja białka nieznana). Mutacje pierwszego z nich są odpowiedzialne za powstanie dystrofii mięśniowej typu Duchenna i Beckera, a np. delecja w egzonie 49 predysponuje do rozwoju kardiomiopatii. Z kolei mutacje genu tafazyny wywołują bardzo rzadki zespół Bartha [9]. Geny odpowiedzialne za formy dziedziczone autosomalnie dominująco są rozmieszczone w następujący sposób: 1q32, 2p31, 9q13, 10q21-q23 — odpowiedzialne za czystą postać kardiomiopatii rozstrzeniowej, zaś *loci* 1p1-1q1 oraz 3p22-p25 — związane z współwystępującymi zaburzeniami przewodnictwa. Z *locus* 1p1-1q1 jest związany najprawdopodobniej gen kodujący koneksynę — białko wchodzące w skład złącza szczelinowego (*gap junction*), choć nie zidentyfikowano jeszcze tego genu [26]. Diagnostyka genetyczna jest polecana w przypadkach kardiomiopatii sprzężonej z płcią w związku z dobrą znajomością zmutowanych genów i ich skutków. W innych postaciach w związku z nieznanymi genami powodującymi chorobę nie ma ona racji bytu [9].

Migotanie przedsionków

Wprowadzenie technik biologii molekularnej do kardiologii pozwoliło lepiej zrozumieć procesy patofizjologiczne leżące u podstaw wielu jednostek chorobowych, w tym również migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). W przypadku AF badania nad molekularnymi aspektami tej arytmii są skupione na czterech głównych problemach:

- znalezienie defektów genetycznych odpowiedzialnych za rodzinną postać AF;
- wykrycie predyspozycji do zmian strukturalnych w obrębie przedsionków w wyniku migotania;
- zmiany elektrofizjologiczne na poziomie komórkowym warunkujące powstanie i podtrzymywanie arytmii;
- zmiany w białkach tworzących koneksyny odpowiedzialne za propagację impulsu [27].

Ostatnie trzy zagadnienia są próbą znalezienia ewentualnych czynników wywołujących lub podtrzymujących arytmie, jednak trudno dowiedzieć, czy stwierdzone zmiany molekularne są przyczyną, czy skutkiem migotania przedsionków. Z całą pewnością badania nad rodzinną postacią AF pomogą odróżnić zmiany będące pierwotnymi i wtórnymi w stosunku do arytmii.

Rodzinne migotanie przedsionków stwierdzono u ponad 30 rodzin, wykazując dziedziczenie autosomalnie dominujące. Użycie technik genetycznych pozwoliło w przybliżeniu określić *locus*, a mianowicie 10q22-23 [28]. Jednakże określenie genu, jego mutacji i wpływu na komórkę oraz serce (przedsionki) nie są wykryte. Analiza fenotypowa osobników, członków wykrytych rodzin pokazuje, że rodzinne migotanie przedsionków jest heterogenną jednostką chorobową, prawdopodobnie spowodowaną defektem kilku genów [29]. Nowe przypadki rodzinnego AF mogą świadczyć o częstszym jego występowaniu, być może stanowiąc przyczynę samoistnego AF (*lone AF*) [27]. Należy również pamiętać o tych przypadkach AF związanego z innymi genetycznymi chorobami serca, np. z LQT4 (który wiąże się z wolniejszą akcją serca w porównaniu z innymi typami LQTS) lub z rodzinną kardiomiopatią rozstrzeniową, w której jeden z *locus* (10q21-24) znajduje się bardzo blisko *locus* odpowiedzialnego za rodzinną formę AF [28].

Niezmiernie ważny i ciekawy jest problem podtrzymywania arytmii i przechodzenia jej w formę utrwaloną. Pojęcie przebudowy w AF odnosi się do zmian molekularnych, strukturalnych i elektrofizjologicznych w mięśniu przedsionków wywołanych

przez arytmie, a powodujących jej utrwalanie. W piśmiennictwie autorzy stawiają hipotezę, że ekspresja genetyczna pewnych białek może być zmieniana w trakcie trwania lub nawracania AF. To z kolei może mieć wpływ na zmiany morfologiczne lub elektrofizjologiczne wywoływane przez samą arytmie [28]. Opisywane są zmiany w syntezie lub rozmieszczeniu kanałów potasowych w przedsionkach, które są zależne od częstości akcji serca w trakcie AF. Fakt ten jest prawdopodobnie związany z możliwością syntetyzowania przez komórkę bogatej gamy kanałów potasowych przy użyciu różnych podjednostek (*mixing and matching mechanism*), które kodowane są przez dużą rodzinę genów kanałów potasowych [9, 28]. Praca nad elektrofizjologicznymi zmianami na poziomie komórkowym w przebiegu utrwalonej tachykardii przedsionkowej u psów wykazała redukcję prądu I_{to} oraz prądu wapniowego związanego z kanałami typu L [30]. W konsekwencji dochodzi do skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego i progresji czasu trwania AF w badaniu eksperymentalnym. Van Wagoner i wsp. stwierdzili zmniejszoną o ponad 50% ekspresję białka Kv 1.5 (białko tworzące kanał potasowy, odpowiedzialny za powstanie prądu I_{Kur}) u pacjentów z przewlekłym AF w porównaniu z rytmem zatokowym [31]. Obecność AF wpływa również na rozkład białek wchodzących w skład złącza szczelinowego, w literaturze pojawia się nawet termin *gap junction remodeling* (zmiany w rozmieszczeniu, wewnątrzkomórkowej orientacji i ekspresji białek tworzących te połączenia) [32]. Na modelu zwierzęcym van der Velden i wsp. wykazali znaczną heterogenność rozmieszczenia koneksyny 40, która wykazywała zależność od czasu trwania AF oraz od obecnych zmian strukturalnych w miocytach przedsionków (mioliza). Nie stwierdzono takiej zmienności w stosunku do koneksyny 43, a także

zmian na poziomie mRNA zarówno koneksyny 40, jak i 43 [32].

Rodzinnie występujący zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Rodzinna postać WPW jest rzadko spotykana. Jak wspomniano istnieje związek między rodzinną kardiomiopatią przerostową a WPW (*locus 7q3*). Jednak dotychczas nie wyjaśniono, czy pojedynczy defekt genetyczny powoduje obie patologie, czy też dwa geny znajdują się w bardzo bliskiej odległości. Ponadto opisywane są przypadki innych relacji genetycznych związanych z koincydencją kardiomiopatii przerostowej i WPW (np. mutacja genu tropoiny I na chromosomie 19) [9].

Podsumowanie

Rozwój wiedzy na temat genetycznych aspektów zaburzeń rytmu przyniósł wiele interesujących danych na temat mechanizmów i ewentualnych przyszłych skutków terapeutycznych. Fakt wystąpienia mutacji jednego genu, powodujących odmienne manifestacje elektrokardiograficzne (LQTS i zespół Brugadów w przypadku mutacji genu SCN5A), ukazał w nowym świetle procesy elektrofizjologiczne leżące u ich podstaw. Zmiana ekspresji niektórych białek pod wpływem arytmii niezwiązanych z rodzinnym występowaniem (migotanie przedsionków) pozwala wnioskować o potencjalnej roli mechanizmów genetycznych jako modulatorów procesów utrwalania i podtrzymywania arytmii. Terapia genowa jest z pewnością przyszłościową metodą, której wykorzystanie w chorobach dziedzicznych przebiegających z zaburzeniami rytmu serca może diametralnie poprawić rokowanie pacjentów zagrożonych nagłą śmiercią sercową i zmienić sposoby leczenia.

Piśmiennictwo

1. Pyeritz R.E. Genetics and cardiovascular disease. W: Braunwald E. red. Heart disease. W.B. Saunders, Philadelphia 1997; 1650–1686.
2. Sinnaeve P, Varenne O., Collen D., Janssens S. Gene therapy in the cardiovascular system: an update. Cardiovasc. Res. 1999; 44: 498–506.
3. Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. W: Braunwald E. red. Heart disease. W.B. Saunders, Philadelphia 1997; 640–704.
4. Towbin J.A., Vatta M. The genetics of cardiac arrhythmias PACE 2000; 23: 106–119.
5. Ratshin R.A., Hunt D., Russell R.O.Jr, Rackley C.E. QT-interval prolongation, paroxysmal ventricular arrhythmia and convulsive syncope. Ann. Intern. Med. 1971; 75: 19–24.
6. Vatta M., Li H., Towbin J.A. Molecular biology of arrhythmic syndromes. Curr. Opin. Cardiol. 2000; 15: 12–22.
7. Keating M.T., Atkinson D., Dunn C., Timothy K., Vincent G.M., Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. Science 1991; 252: 704–706.

8. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., Schwartz P.J., Towbin J., Vincent M. Multiple mechanisms in the Long-QT Syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996–2012.
9. Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.N., Haverkamp W., Jongsma H.J., Kleber A.G., McKenna W.J., Roden D.M., Rudy Y., Schwartz K., Schwartz P.J., Towbin J.A., Wilde A. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 174–195.
10. Kass R.S., Davies M.P. The roles of ion channels in an inherited heart disease: molecular genetics of the long QT syndrome. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 443–454.
11. Towbin J.A., Pagotto L., Siu B. Romano-Ward long QT syndrome (RWLQTS): evidence of genetic heterogeneity. *Pediatr. Res.* 1992; 31: 23A.
12. Jiang C., Atkinson D., Towbin J.A., Splawski I., Lehmann M.H., Li H., Timothy K., Taggart R.T., Schwartz P.J., Vincent G.M. Two long QT syndrome loci map to chromosome 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat. Genet.* 1994; 8: 141–147.
13. Deschenes I., Baroudi G., Berthet M., Barde I., Chalvidan T., Denjoy I., Guicheney P., Chahine M. Electrophysiological characterisation of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 55–65.
14. Barhanin J., Lesage F., Guillemare E., Finc M., Lazdunski M., Romey G. KVLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the IKs cardiac potassium current. *Nature* 1996; 384: 78–80.
15. Sanguinetti M.C., Curran M.E., Zou A., Shen J., Spector P.S., Atkinson D.L., Keating M.T. Coassembly of KVLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac Iks potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80–83.
16. Abbot G.W., Sesti F., Splawski I. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175–187.
17. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J., Vincent G.M., Robinson J.L., Priori S.G., Benhorin J., Locati E.H., Towbin J.A., Keating M.T., Lehmann M.H., Hall W.J. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 960–965.
18. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D., Brugada R., Brugada J., Brugada P., Potenza D., Moya A., Borggrefe M., Breithardt G., Ortiz-Lopez R., Wang Z., Antzelevitch C., O'Brien R.E., Schulze-Bahr E., Keating M.T., Towbin J.A., Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
19. Dumaine R., Towbin J.A., Brugada P., Vatta M., Neserenco D.V., Nesterenko V.V., Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ. Res.* 1999; 85: 803–809.
20. Towbin J.A., Bowles K.R., Bowles N.E. Etiology of cardiomyopathy and heart failure. *Nat. Med.* 1999; 5: 266–267.
21. Pinamonti B., Sinagra G., Camerini F. Clinical relevance of right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart* 2000; 83: 9–11.
22. Coonar A.S., Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Nredham E.W.A., Houlston R.S., Cliff S., Otter M.I., Murday V.A., Matty R.K., McKenna J. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to chromosome 17q21. *Circulation* 1998; 97: 2049–2058.
23. Li D., Ahmad F., Gardner M.J., Weilbaecher D., Hill R., Karibe A., Gonzalez O., Tapscott T., Sharratt G.P., Bachinski L.L., Roberts R. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterised by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 148–156.
24. Wynne J., Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. W: Braunwald E. red. *Heart disease.* WB Saunders, Philadelphia 1997; 1404–1463.
25. Watkins H., Thierfelder L., Hwang D.S. i wsp. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1666–1671.
26. Kass S., McRae C., Graber H.I. i wsp. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nature Genet.* 1994; 7: 546.
27. Brugada R., Roberts R. Molecular biology and atrial fibrillation. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 269–273.
28. Priori S.G., Crotti L. Molecular basis of atrial fibrillation. Proceedings International meeting atrial fibrillation 2000. Centro Editoriale Pubblicitario Italiano, Rome 1999; 73–77.
29. Brugada R., Bachinski L., Hill R., Roberts R. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 349A.
30. Yue L., Feng J., Gaspo R., Li G.R., Wang Z., Nattel S. Ionic remodelling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ. Res.* 1997; 81: 512–525.
31. Van Wagoner D.R., Ponnad A.L., McCarthy P.M., Trimmer J.S., Nerbonne J.M. Outward K⁺ current densities and Kv 1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ. Res.* 1997; 80: 772–781.
32. van der Velden H.M., Ausma J., Rook M.B., Hellemons A.J., van Veen T.A., Allessie M.A., Jongsma H.J. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 476–486.

