

Kardiomiopatia przerostowa — genotyp choroby: nieustająca potrzeba badań

dr hab. n. med. Lidia Chojnowska

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa



Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest chorobą mięśnia sercowego o podłożu genetycznym. U ok. 70% osób za wystąpienie choroby są odpowiedzialne mutacje genów kodujących białka sarkomeru. Dotychczas zidentyfikowano ponad 900 mutacji 13 genów. U większości chorych dziedziczenie HCM ma charakter autosomalny

i dominujący, u pozostałych pacjentów występują sporadyczne mutacje. Jak dotąd udokumentowano związek HCM z występowaniem mutacji następujących genów: łańcucha ciężkiego β -miozyny (β -MHC), białka C wiążącego miozynę (cMYBPC), troponiny T (cTnT), α -tropomiozyny (α TM), łańcucha ciężkiego α -miozyny (α MHC), łańcucha lekkiego miozyny istotnego (MLC1), łańcucha lekkiego miozyny regulującego (MLC2), troponiny I (cTnI), aktyny sercowej α (ACTC), tityny (TTN), troponiny C (CTnC), telotoniny (TCAP), *muscle LIM protein* (CSRP3) [1].

Powyższe geny kodują białka kurczliwe i podporowe sarkomeru. Mimo zidentyfikowania 13 genów, których mutacje powodują rozwój HCM, nadal u znacznego odsetka osób nie zidentyfikowano mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie choroby, co jest powodem dalszych poszukiwań kolejnych genów, mogących mieć związek z rozwojem tego schorzenia.

Jednym z białek odgrywających istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego stężenia jonów wapnia w kardiomiocytach jest zależny od ATP kanał wapniowy siateczki retikularnej — SERCA. Aktywność SERCA podlega regulacji przez wpływ fosfolambanu, hormonów tarczycy, wapnia/kalmodulinozależnej kinazy czy obecności polimorfizmów genu ATP2A2 [2].

Fosfolamban (PLB) jest 52-aminokwasowym białkiem integralnym błony siateczki śródplazmatycznej. W swojej nieufosforylowanej formie hamuje aktywność pompy SERCA. Powoduje to zmniejszenie transportu jonów do siateczki i zwiększa stężenie jonów wapnia w cytoplazmie.

Wzrost stężenia Ca^{2+} jako następstwo upośledzenia procesów regulujących transport tych jonów stanowi coraz częściej cel badań nad mechanizmami rozwoju HCM. Gen kodujący fosfolamban stał się genem kandydującym w poszukiwaniu kolejnych mutacji patogennych dla HCM. W bada-

niu przeprowadzonym w populacji japońskiej dotyczącym różnych postaci kardiomiopatii oceniano związki między stwierdzonymi mutacjami genu PLB a HCM oraz DCM. Przebadano 87 chorych z HCM, 10 z DCM oraz 296 osób z grupy kontrolnej. W grupie z HCM wykazano obecność mutacji (-77) A>G w promotorze genu PLB, zwiększającą aktywność promotora tego genu z następczą zwiększoną ekspresją genu PLB [3]. Należy jednak podkreślić, że wyniki obserwacji klinicznych nad rolą zaburzonej funkcji fosfolambanu u pacjentów z HCM nie są jednoznaczne [4].

Petkow-Dimitrow i wsp. [5] szukali związków między mutacjami genu PLB u chorych z HCM zamieszkujących południową Polskę. U żadnego z badanych nie stwierdzono mutacji genu PLB. Wyniki tego badania potwierdziły niezwykle rzadki związek mutacji badanego genu z HCM, na co wskazywały również wcześniejsze badania populacji północnej Grecji [5]. Natomiast w Hiszpanii i Australii potwierdzono związek mutacji genu PLB z fenotypem HCM. Wydaje się, że kontynuowanie poszukiwań powyższych związków genotypowo-fenotypowych warto przeprowadzić w pozostałych rejonach Polski.

Komentowana praca wnosi istotny wkład w poznanie patogenezы HCM w zakresie badania podłoża genetycznego choroby.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 513–520.
2. Kieć-Wilk B, Petkow-Dimitrow P, Kwaśniak M, Dembińska-Kmieć A. Rola zaburzonej gospodarki jonami wapnia w etiopatogenezie rozwoju przerostu mięśnia sercowego. *Kardiolog Pol*, 2009; 67: 1396–1402.
3. Minamisawa S, Sato Y, Tatsuguchi Y et al. Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 304: 1–4.
4. Landstrom AP, Adekola BA, Bos JM, Ommen SR, Ackerman MJ. PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: summary of the literature and implications for genetic testing. *Am Heart J*, 2011; 161: 165–171.
5. Petkow-Dimitrow P, Kieć-Wilk B, Kwaśniak M, Mikołajczyk M, Dembińska-Kieć A. Phospholamban gene mutations are not associated with hypertrophic cardiomyopathy in patients from southern Poland. *Kardiolog Pol*, 2011; 69: 134–137.