

Rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa – poszukiwanie tożsamości

prof. dr hab. n. med. Michał Tendera

Klinika Kardiologii, III Katedra Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Do niedawna kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM) była postrzegana jako następstwo uszkodzenia mięśnia sercowego przez czynniki zapalne lub toksyczne. Obecnie jest oczywiste, że DCM jest zespołem chorób o różnorodnej patogenieze innej niż niedokrwienna, której wspólną cechą jest wzrost objętości kurczowej lewej komory i upośledzenie jej funkcji skurczowej. U znacznego odsetka chorych, ocenianego na 20–50% przypadków, istnieje tendencja do rodzinnego występowania choroby, wskazująca na uwarunkowania genetyczne [1].

Choć znanych jest obecnie ponad 20 mutacji odpowiedzialnych za powstawanie DCM, wiedza na ten temat jest ciągle niepełna [2]. Rodzinna DCM okazała się bowiem zespołem o wysokim stopniu różnorodności uwarunkowań genetycznych. Analizę utrudnia też niska i zależna od wieku penetracja, różnorodna ekspresja fenotypowa, a w niektórych formach choroby – niska przeżywalność nosicieli mutacji [2, 3].

Najbardziej typowe dla DCM są mutacje dotyczące białek szkieletu komórkowego i sarkolemy [1, 2, 4], zmiany mogą jednak dotyczyć też innych genów, w tym – kodujących białka kurczeniowe serca. Większość mutacji dziedziczy się w formie autosomalnej dominującej.

Znane są też formy choroby sprzężone z chromosomem X, mutacje dziedziczące się recesywnie, a także mutacje mitochondrialne [2].

Złożoność dziedzicznych form DCM sprawia, że poszukiwanie nowych uwarunkowań genetycznych DCM jest bardzo uzasadnione. Jednym z sugerowanych kierunków badawczych są polimorfizmy w zakresie genów kodujących receptory beta-adrenergiczne [5]. Pączkowska i wsp. [6] przeanalizowali ich występowanie w grupie 97 chorych z DCM, grupę kontrolną stanowiło 105 dawców krwi dobranych pod względem wieku. Badanie nie wykazało, aby w polskiej populacji analizowane polimorfizmy odgrywały rolę patogenną u chorych z DCM. Znaczenie samego badania wykracza jednak znacznie poza to stwierdzenie.

Grupa chorych będąca przedmiotem badania Pączkowskiej i wsp. [6] jest niewątpliwie największą polską populacją chorych z DCM poddaną analizie genetycznej. Z uwagi na to, że predyspozycja genetyczna dotyczy tylko części chorych, a heterogenność genetyczna jest bardzo znaczna, konieczne wydaje się stworzenie ogólnopolskiego rejestru chorych z DCM, który umożliwiłby zbadanie odpowiedniej liczby chorych i członków ich rodzin. Ponieważ badania tego typu toczą się już w niektórych krajach europejskich [7], wskazane byłoby też stworzenie ponadnarodowej bazy danych.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa jest jedną z istotnych przyczyn niewydolności serca, szczególnie w młodszych grupach wiekowych [4]. Dlatego też wszelkie poszukiwania czynników predysponujących i wczesnych markerów zagrożenia chorobą są bardzo ważne. Badania genetyczne stwarzają nadzieję na identyfikację takich markerów.

W praktyce analiza pojedynczych mutacji może okazać się niewystarczająca do osiągnięcia tego celu, ale zastosowanie mikromacierzy umożliwiających jednoczesne badanie ekspresji dużej liczby genów powinno dostarczyć cennych dodatkowych informacji.

Jestem przekonany, że przyszłość przyniesie fundamentalne zmiany paradygmatów postępowania diagnostycznego i leczniczego w chorobach serca, w którym znajomość uwarunkowań genetycznych będzie odgrywała podstawową rolę, umożliwiając wykrycie choroby w okresie przedklinicznym, co zagwarantuje możliwość wczesnej, a być może także specyficznej interwencji terapeutycznej. Do osiągnięcia tego celu musimy się zbliżyć, poznając mutacje warunkujące rozwój DCM, zależności między genotypem a fenotypem i wpływ czynników dziedzicznych na podatność na uszkodzenia mięśnia sercowego przez czynniki zewnętrzne.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa okazuje się chorobą bardziej skomplikowaną, niż się wydawało, wciąż poszukującą swojej tożsamości. Każde badanie genetyczne przybliży nas do jej ustalenia.

Piśmiennictwo

- Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 969-81.
- Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications. *Cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype. J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1251-64.
- Rankin J, Auer-Grumbach M, Bagg W, et al. Extreme phenotypic diversity and nonpenetrance in families with the LMNA gene mutation R644C. *Am J Med Genet* 2008; 164A: 1530-42.
- Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathies. *Heart* 2005; 91: 257-64.
- Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:887-905.
- Pączkowska A, Szperl M, Matek Ł, et al. Polymorphisms of the beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in Polish patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Kardiologia Pol* 2009; 67: 235-41.
- Martins E, Silva-Cardoso J, Bicho M, et al. Portuguese study of familial dilated cardiomyopathy: the FATIMA study. *Rev Port Cardiol* 2008; 27: 1029-42.