

Znaczenie identyfikacji genotypu oraz relacji genotypowo-fenotypowych u chorych z kardiomiopatią przerostową

dr hab. n. med. Lidia Chojnowska

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa



Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) jest najczęstszą chorobą o podłożu genetycznym wśród schorzeń serca i naczyń. Występuje u jednej na 500 osób w populacji ludzi dorosłych. U ok. 60–70% chorych HCM ma przebieg rodzinny. Dziedziczenie ma charakter autosomalny i dominujący. Kardiomiopatia

przerostowa jest najczęstszą przyczyną nagłych zgonów (ang. *sudden cardiac death*, SCD), szczególnie u młodych osób, w tym u sportowców. Nagły zgon może być pierwszą manifestacją kliniczną choroby [1]. Za wystąpienie choroby odpowiedzialne są najczęściej mutacje genów kodujących kurczliwe i podporowe białka sarkomeru. Do tej pory zidentyfikowano ok. 400 mutacji genów kodujących białka sarkomeru.

Wśród zbadanych dotąd rodzin najczęściej stwierdzano występowanie mutacji genu kodującego białko C wiążące się z miozyną – MyBP-C (u 20–42% badanych) oraz mutacji genu kodującego łańcuch ciężki beta-miozyny – β -MHC (u ok. 40% badanych). Rzadziej są to mutacje genów kodujących inne białka sarkomeru, w tym troponiny T, troponiny I, alfa-tropomiozyny, fityny [2]. Penetracja cech fenotypowych choroby jest bardzo zróżnicowana. Na podstawie prac przedstawiających obraz fenotypowy choroby można stwierdzić, że penetracja cech HCM jest zależna od wieku chorego. Szczególnie w rodzinach nosicieli mutacji genu *MyBP-C* widoczny jest wzrost penetracji cech choroby (możliwych do wykazania za pomocą rutynowych metod diagnostycznych) wraz z wiekiem chorych.

U nosicieli mutacji Arg820Gln tego genu wykazano, że u osób >50. roku życia penetracja cech choroby w ocenie echograficznej wynosi 70% i w EKG – 100%. Natomiast u nosicieli tej mutacji <50. roku życia penetracja wynosi odpowiednio 40% i 50%. Stwierdzono też, że u części starszych nosicieli tej mutacji występuje obraz kliniczny choroby analogiczny do obserwowanego w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. „*burnt-out*” *phase HCM*) [3]. Również Kubo i wsp. stwierdzili u starszych osób, nosicieli innej mutacji genu *MyBP-C* (V592fs/8), występowanie cech niewydolności skurczowej powiększonej lewej komory. Dotyczyło to 18% populacji nosicieli mutacji V592fs/8 genu *MyBP-C*. Autorzy badania określili tę postać choroby schyłkową (ang. „*end-stage*” *HCM*) [4]. Nie są to jedyne genotypy HCM, z któ-

rymi wiąże się powyższa postać choroby. Podobny przebieg obserwowano również u nosicieli mutacji genów kodujących inne białka sarkomeru – w tym łańcuch ciężki beta-miozyny i troponinę T. Rokowanie u chorych, u których dochodzi do rozstrzeni lewej komory i skurczowej niewydolności serca, jest poważne. Są oni potencjalnymi kandydatami do transplantacji serca, jeśli stosowanie klasycznej terapii niewydolności serca nie przynosi poprawy.

Poza opóźnionym występowaniem cech choroby u większości nosicieli mutacji genu *MyBP-C*, powyższy genotyp HCM wiąże się z mniejszą częstością powikłań w postaci nagłych zgonów. Nie jest to jednak regułą, tak jak nie jest regułą późna penetracja cech choroby u nosicieli mutacji genu *MyBP-C*. Opisano bowiem zarówno 16-letniego nosiciela mutacji tego genu, u którego stwierdzono typowe cechy fenotypowe HCM, jak również rodziny, w których występowały nagłe zgony mimo powyższego genotypu choroby [3].

Rezultatem mutacji genu *MyBP-C* jest powstanie zmutowanego białka C wiążącego się z miozyną i w efekcie zaburzenie strukturalnej integracji między jednostkami kurczliwymi (łańcuchem ciężkim β -miozyny) i podporowymi (tityną) sarkomeru, co zakłóca prawidłową funkcję skurczową sarkomeru. Zaburzenia funkcji sarkomeru prowadzą do obniżenia kurczliwości kardiomiocytów [5]. Udział innych czynników genetycznych, tzw. genów modyfikatorów, oraz wpływ czynników środowiskowych na obraz morfologiczny i przebieg kliniczny choroby u nosicieli mutacji genu *MyBP-C* oraz innych genotypów HCM wymaga dalszych badań.

Inna mutacja genu *MyBP-C* (2373insG) występowała aż u 60 z 259 przebadanych osób z HCM zamieszkujących północno-zachodnią część Holandii. Alders i wsp. (z Academic Medical Centre w Amsterdamie) postulują, że mutacja ta jest związana z zamieszkującą tę część kraju populacją Holendrów [6]. W związku z tak częstym występowaniem w Holandii mutacji genu *MyBP-C*, odsetek rodzin, w których przyczyną HCM są mutacje genu β -MHC oraz genu troponiny T, troponiny I oraz alfa-tropomiozyny jest niższy niż w innych krajach i wynosi odpowiednio 18% i 2–3%, jak wykazano w badaniach przeprowadzonych w Erasmus Medical Centre w Rotterdamie [2].

Jak bardzo zróżnicowany może być fenotyp choroby u nosicieli mutacji genu *MyBP-C*, wskazuje opis dwóch noworodków urodzonych z prawidłowych ciąż, u których roz-

poznano HCM. U pierwszego dziecka 3. dnia po porodzie stwierdzono w badaniu echokardiograficznym HCM z obniżoną funkcją skurczową obu komór serca oraz ciężką niewydolność serca. Dziecko zmarło w 5. tygodniu życia. Analiza DNA wykazała obecność 2 mutacji genu *MyBP-C*. Wykluczono choroby metaboliczne i kardiomiopatię mitochondrialną. U rodziców dziecka rozpoznano HCM na podstawie badania serca metodą rezonansu magnetycznego, również u ojca, uznawanego wcześniej za zdrowego. U drugiego noworodka stwierdzono HCM w 3. tygodniu po urodzeniu. Dziadek dziecka zmarł z powodu HCM w 52. roku życia. W badaniu echograficznym stwierdzono przerost mięśnia sercowego obu komór i obniżoną kurczliwość lewej komory. Dziecko zmarło z powodu objawów niewydolności serca w 6. tygodniu życia. Wykluczono choroby metaboliczne oraz kardiomiopatię mitochondrialną. Również u tego noworodka stwierdzono 2 mutacje genu *MyBP-C*. Dzieci te pochodzą z Holandii [7].

Ostatnio opublikowane prace, wskazujące na możliwość występowania u jednego chorego z HCM więcej niż jednej mutacji o udokumentowanym związku z tą chorobą, istotnie poszerzają spektrum genotypowe HCM [8]. Są to niezwykle ważne dane, ponieważ przebieg choroby jest u tych osób zwykle cięższy niż u nosicieli pojedynczych mutacji genowych.

Bardzo ważnym zagadnieniem jest znaczenie rokownicze mutacji odpowiedzialnych za rozwój HCM. Pomimo stwierdzenia korelacji między częstymi nagłymi zgonami u młodych osób i poszczególnymi patogennymi mutacjami genu kodującego troponinę T czy mutacją Arg403Glu genu β -MHC, znaczna zmienność fenotypu choroby wśród nosicieli tych samych mutacji, również wśród rodzeństw, wskazuje na wpływ różnych dodatkowych czynników na wykładniki morfologiczne oraz przebieg choroby. Są przesłanki wskazujące, że wpływ na fenotyp HCM mają też inne geny, zwane modyfikatorami, jak np. polimorfizm DD genu kodującego ACE, oraz czynniki środowiskowe [9].

Określenie genotypu u poszczególnych osób z HCM umożliwia ustalenie precyzyjnego rozpoznania choroby również u bezobjawowych członków rodzin z HCM. Jest to szczególnie ważne w przypadku mutacji, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nagłych zgonów u młodych osób, z niepełną penetracją cech fenotypowych choroby. Jest też pomocne w przewidywaniu dalszego przebiegu choroby, w tym rozwoju niewydolności skurczowej serca,

co udokumentowano w odniesieniu do opisanych wyżej mutacji genu *MyBP-C*.

Praca T. Rudzińskiego i wsp. przedstawia wyniki badań, których celem było ustalenie częstości występowania mutacji genu *MyBP-C* w grupie 118 chorych z HCM. Autorzy zidentyfikowali w badanej grupie chorych 5 mutacji genu *MyBP-C* patogennych dla HCM. Ponieważ poszukiwano tylko 14 spośród 150 opisanych mutacji tego genu, trudno jest określić, jaka jest częstość tego genotypu HCM w Polsce. Niemniej, przedstawiona praca stanowi istotny wkład do badań nad genotypem HCM. Interesujące byłoby przedstawienie przez Autorów pracy wyników badań związków fenotypowo-genotypowych również u krewnych I i II stopnia tych 6 chorych, u których zidentyfikowano mutacje genu *MyBP-C*.

Piśmiennictwo

1. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategy in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2125-32.
2. Michels M, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, et al. Familial screening and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the Rotterdam experience. *Neth Heart J* 2007; 15: 184-90.
3. Konno T, Shimizu M, Ino HI, et al. A novel missense mutation in the myosin binding protein-C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilatation in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 781-6.
4. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Lifelong left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy caused by a founder frameshift deletion mutation in the cardiac Myosin-binding protein C gene among Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1737-43.
5. 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.
6. Alders M, Jongbloed R, Deelen W, et al. The 2373insG mutation in the MYBPC3 gene is a founder mutation, which accounts for nearly one-fourth of the HCM cases in the Netherlands. *Eur Heart J* 2003; 24: 1848-53.
7. Lekanne Deprez RH, Muurling-Vlietman JJ, Hruda J, et al. Two cases of severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene. *J Med Genet* 2006; 43: 829-32.
8. Van Driest ST, Vasile ST, Ommen SR, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1903-10.
9. Ulanowska G, Domal-Kwiatkowska D, Smolik S, et al. Rodzinna kardiomiopatia przerostowa. Polimorfizm insercyjno-delecyjny genu konwertazy angiotensyny oraz receptora dla angiotensyny II. *Kardiologia Pol* 2005; 62: 445-8.