

Czy nadszedł już czas na diagnostykę genetyczną w niewydolności serca?

Has the time come for genetic diagnostics in heart failure?

Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Akademia Medyczna, Poznań

Kardiol Pol 2007; 65: 63-70

Niewydolność serca (HF) to – w związku z systematycznym wzrostem występowania oraz towarzyszącą dużą chorobowością i umieralnością – istotny problem zdrowotny. Badania ostatnich lat wykazały istnienie podłoża genetycznego występowania i rozwoju HF zarówno z, jak i bez dysfunkcji skurczowej lewej komory (LV) oraz form rodzinnych, jak i niewystępujących rodzinnie. Do niedawna jedyną możliwością oceny udziału czynników genetycznych w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego były badania bliźniąt jedno- i dwujajowych oraz badania rodzinnego występowania danej patologii. Rozwój metod biologii molekularnej pozwala na precyzyjne badania struktury i funkcji genów. Wynikiem prowadzonych intensywnie badań nad sekwencją genów jest między innymi odkrycie licznych polimorfizmów wielu genów. Polimorfizm to, podobnie jak mutacja, zmienność w obrębie materiału genetycznego. Jednak w odróżnieniu od mutacji, które zdarzają się bardzo rzadko, polimorfizmy występują u co najmniej 1% populacji. Charakteryzuje je występowanie kilku odmian tego samego genu związanego z produkcją określonego białka, pełniącego lub mającego w założeniu pełnić tę samą funkcję. Badania epidemiologiczne dostarczają dowodów, że polimorfizm może być związany z różnym stopniem ryzyka rozwoju chorób. W wielu przypadkach nie są znane mechanizmy oddziaływania polimorfizmów genów i obecnie są one głównym tematem badań.

Najczęstszą przyczyną HF i kwalifikacji do przeszczepu serca jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM).

Jest to choroba niejednorodna zarówno pod względem klinicznym, jak i genetycznym.

Rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa

Ocenia się, że u co najmniej 25% chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową (iDCM) występuje postać jednogenna rodzinna [1, 2]. Rodzinna DCM także jest zespołem niejednorodnym, co jest uwarunkowane różnymi modelami dziedziczenia, różnymi fenotypami i mutacjami w obrębie różnych genów lub loci [3]. W większości rodzin stwierdzono autosomalny dominujący model dziedziczenia. Opisano również sposób dziedziczenia autosomalny recesywny, mitochondrialny oraz sprzężony z chromosomem X. Najczęściej występuje izolowana postać DCM, ale opisano też współistnienie z innymi nieprawidłowościami sercowymi (zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, bradykardia zatokowa, rodzinny prolaps mitralny) lub pozasercowymi (głuchota, miopatia, różnego stopnia dystrofia mięśniowa). Do tej pory określono 9 genów odpowiedzialnych za powstanie rodzinnej DCM [3, 4], kodujących białka strukturalne kardiomiocyta (dystrofinę, δ -sarkoglikan, desminę, sercową aktynę, titynę), białka kurczliwe (łańcuch ciężki β -miozyny sercowej, troponinę T, α -tropomiozyny) i laminy A/C oraz dodatkowo opisano kilkanaście loci chromosomalnych bez identyfikacji defektu genetycznego (Tabela I). Do potencjalnych mechanizmów, które mogą prowadzić do wystąpienia HF w przebiegu tych chorób, należą nieprawidłowości

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj, I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: ewa.migaj-straburzynska@sk1.am.poznan.pl

Praca wpłynęła: 31.07.2006. Zaakceptowana do druku 09.09.2006.

Tabela I. Geny w rodzinnej kardiomiopatii rozstrzeniowej (zmodyfikowano wg [3] i [4])

| Typ dziedziczenia | Locus | Gen | Rok opisania |
|---------------------------|----------|------------------------|--------------|
| autosomalny dominujący | 1q32 | troponina T | 2000 |
| | 2q14-q22 | ? | 1999 |
| | 2q31 | tityna | 2002 |
| | 2q35 | desmina | 1999 |
| | 5q33 | δ -sarkoglikan | 2000 |
| | 6q12-q16 | ? | 2001 |
| | 9q13-q22 | ? | 1995 |
| | 14q11-13 | β -miozyna | 2000 |
| | 15q14 | aktyna sercowa | 1998 |
| | 15q2 | α -tropomiozyna | 2001 |
| + prolaps mitralny | 10q21-23 | ? | 1996 |
| + zaburzenia przewodzenia | 1p1-q1 | lamina A/C | 1999 |
| + dystrofia mięśniowa | 6q23 | ? | 1997 |
| + głuchota | 6q23-q24 | ? | 2000 |
| autosomalny recesywny | ? | ? | 1993 |
| sprzężony z X | Xp21 | dystrofina | 1993 |

w przekazywaniu siły kurczliwej do zrębu komórkowego i macierzy pozakomórkowej, nieprawidłowości wytwarzania siły oraz brak stabilności błony jądrowej.

Czynniki genetyczne w kardiomiopatiach niewystępujących rodzinnie

Większość przypadków DCM jest uwarunkowana wieloczynnikowo, jest wynikiem nakładania się wpływu środowiska i predyspozycji genetycznych. Jak większość chorób przewlekłych, jest uwarunkowana wielogenowo. Na całym świecie prowadzone są badania mające na celu zidentyfikowanie genów odpowiedzialnych za występowanie DCM i HF. Szeroko stosowaną metodą jest badanie związków (*association studies*) z wykorzystaniem tzw. markerów genetycznych. Markerami genetycznymi stosowanymi w badaniach poligenowego podłoża HF są warianty polimorficzne genów, których produkty białkowe biorą udział w patogenezie tego zespołu i zwane są genami kandydatami. Geny zaangażowane w patofizjologię choroby, które wpływają na jej wystąpienie, to geny podatności (*susceptibility genes*), a geny potencjalnie związane z nasileniem choroby, wpływające na przebieg, gdy choroba już się ujawni, nazywane są genami modyfikującymi (*modifier genes*). Wśród genów kandydatów badanych w HF przedmiotem najliczniejszych prac są geny układu neurohormonalnego. Wiąże się to ze szczególną rolą, jaką system neurohormonalny odgrywa w rozwoju i progresji HF, a także z wykazaniem za pomocą liczy-

nych badań korzystnego efektu leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) i lekami β -adrenolitycznymi. Szczególną uwagę poświęcono wariantom polimorficznym genu konwertazy angiotensyny (ACE) [5]. Polimorfizm tego genu polega na obecności (insercja) lub braku (delecja) fragmentu zawierającego 287 par zasad (w 16. intronie 17. chromosomu). Wykazano, że istnieją 3 odmiany genotypów: homozygoty DD i II oraz heterozygoty ID [6]. Istotnym odkryciem było wykazanie, że gen ACE wpływa na poziom aktywności ACE, z największym poziomem (u białych Europejczyków) w grupie homozygot allele delecyjnego (genotyp DD), zarówno u osób zdrowych [6], jak i chorych z nadciśnieniem tętniczym [7] oraz chorych z HF [8]; zarówno w układzie krążenia, jak i tkankowego [6, 9, 10].

W ostatnich latach wykryto i opisano znaczenie kilku polimorfizmów w obrębie genów kodujących receptory β -adrenergiczne (β AR) [11, 12]. Określono 2 polimorfizmy o znaczeniu klinicznym w rejonie kodującym receptory β -1-adrenergiczne (β_1 AR) – w pozycji 49 skutkiem polimorfizmu może być zamiana aminokwasów w receptorze β_1 Ser \rightarrow Gly, a w pozycji 389 Gly \rightarrow Arg [13, 14]. Genotypy w pozycjach kwasów nukleinowych reprezentujące aminokwasy w ww. pozycjach, 49 lub 389, nazywane są allelami Gly49 lub Ser49 oraz Gly389 lub Arg389. Allel Gly49 wykazuje wzmożone działanie regulujące w dół (*down regulation*) pod wpływem agonistów, tym samym może być uważany za genotyp mający znaczenie ochronne. W badaniach *in vitro*

wykazano, że Arg389 wykazuje większą w porównaniu z Gly389 aktywność cyklazy adenylowej w warunkach podstawowych i pod wpływem agonistów oraz wywiera istotnie słabsze działanie regulujące w dół, może więc być uważany za allel przyspieszający progresję.

Polimorfizmy genu kodującego receptory β -2-adrenergiczne (β_2 AR) występują w pozycji aminokwasów 16, 27 i 164. Allele Arg16, Gln27 i Thr164 zwane są „dzikimi” (*wild type*). W porównaniu z „dzikimi”, receptory β_2 AR z zamienionym aminokwasem: Gly16, Glu27, Ile164, wykazują nieprawidłowe reakcje receptor-efektor lub cechy desensytyzacji [15, 16].

Geny podatności

Badania polegają na porównaniu częstości występowania markera genetycznego u osób chorych i w populacji ogólnej lub grupie kontrolnej. Jeśli badany marker występuje istotnie częściej w grupie chorych niż kontrolnej, można podejrzewać istnienie związku między danym markerem a chorobą. W pierwszych badaniach analizowano możliwy związek polimorfizmu I/D genu ACE z powstawaniem HF (Tabela II). Początkowo stwierdzono związek genotypu DD z występowaniem tego zespołu (częstość genotypu DD: 37,5% u chorych vs 24% w grupie kontrolnej; $p=0,008$) [17]. W kolejnych badaniach nie obserwowano istotnych różnic w rozkładzie genotypów w grupach chorych z iDCM [18, 19, 21]

i DCM [22, 23] w porównaniu z grupami kontrolnymi. Również duże badanie francuskie obejmujące ponad 400 chorych z iDCM nie potwierdziło związku iDCM z genotypem ACE, jak i z żadnym z badanych polimorfizmów 7 innych genów: kodujących angiotensynogen, receptor angiotensyny II typu 1, czynnik martwicy guzów α (TNF- α), śródbłonkową syntazę tlenku azotu (NOS 3), czynnik natriuretyczny typu B (BNP), czynnik transformacji wzrostu β_1 (TGF- β_1), syntazę aldosteronu [24]. Nie stwierdzono związku innych polimorfizmów genów kandydatów z HF: genów kodujących receptory β AR [13, 15], genów kodujących cząsteczki HLA [25]. Określono, że genetycznym czynnikiem ryzyka idiopatycznej HF u rasy kaukaskiej jest genotyp homozygotyczny dla allele T polimorfizmu genu receptora endoteliny typu A (+1363 C/T w eksonie 8) [26]. Polimorfizmy genów zaangażowanych w obronę przed stresem oksydacyjnym zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka występowania HF w populacji Japończyków [27].

Geny modyfikujące

Badania polegają na porównaniu parametrów oceny stopnia zaawansowania choroby pomiędzy genotypami polimorfizmu genu kandydata. Dla oceny rokowania w zależności od genotypu konstruowane są krzywe Kaplana-Meiera. Do badań tego typu należy np. analiza Anderssona i wsp. [18], którzy wykazali, że rokowanie

Tabela II. Geny podatności w niewydolności serca

| Liczba chorych | Gen | Polimorfizm | p | Źródło |
|------------------|--------------------------|---------------|--------|--------|
| 112 – ICM + iDCM | ACE | I/D | 0,008 | [17] |
| 99 – iDCM | ACE | I/D | NS | [21] |
| 88 – ICM + DCM | ACE | I/D | NS | [22] |
| 433 – iDCM | ACE | I/D | NS | [24] |
| | AGT | T174M, M235T | NS | |
| | AGTR1 | A-153G, A+39C | NS | |
| | CYP11B2 | T-344C | NS | |
| | TNF- α | G-308A | NS | |
| | TGF β 1 | R25P | NS | |
| | NOS3 | G+11/in23T | NS | |
| | BNP | C-1563T | NS | |
| 433 – iDCM | ET _A receptor | TT vs CT/CC | <0,006 | [26] |
| 259 – ICM + DCM | β_2 AR | Arg/Gly | NS | [15] |
| | | Gln/Glu | NS | |
| | | Thr/Ile | NS | |
| 184 – iDCM | β_1 AR | Ser/Gly | NS | [13] |
| 52 – DCM | HLA | DRB1* | NS | [25] |
| | | DQB1* | NS | |
| 86 – iDCM | SOD2 | Val16Ala | 0,01 | [27] |
| | HLA-DRB1 | DRB1*1401 | 0,001 | |

DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, ICM – kardiomiopatia niedokrwienno, iDCM – idiopatyczna DCM

chorych z genotypem DD polimorfizmu genu ACE było istotnie gorsze niż pozostałych w grupie 199 chorych z iDCM (przeżycie 5-letnie 49% vs 72%; OR 1,69; 95% CI 1,01–2,82). Podobnie wyniki 2 prac McNamary i wsp. [28, 29] badających 328 i 479 chorych wskazują na związek złego rokowania chorych z dysfunkcją skurczową LV, z których ok. 50% miało kardiomiopatię niedokrwinną (ICM) z genotypem DD. Genotyp DD był również wskaźnikiem złego rokowania w badaniach Cuoco i wsp. [20], jednak tylko u chorych >50. roku życia. Grupa badana obejmowała 333 chorych z HF w przebiegu: iDCM (37,6%), ICM (18,9%), choroby Chagasa (17,4%), kardiomiopatii nadciśnieniowej (12,3%), połogowej (3,3%) i w przebiegu choroby zastawkowej (3,3%), w wieku 13–68 lat. Odmienne wyniki przedstawił Montgomery i wsp. [21], jednak w pracy tej obserwacją objęto małą populację (99 chorych), a okres obserwacji był stosunkowo krótki – 28 mies. (Tabela III).

Wśród innych badanych genów należy wymienić geny receptorów β AR. Wykazano, że chorzy z kardiomiopatią niedokrwinną i rozstrzeniową (n=259), z genotypem Ile164 polimorfizmu genu receptora β_2 AR mieli istotnie gorsze rokowanie niż pozostali (przeżycie roczne wynosiło 42% vs 76%; p=0,019) [15]. Z kolei

w grupie chorych z DCM (n=184) wykazano istotnie lepsze rokowanie związane z wariantem Ser49Gly i Gly49Gly polimorfizmu genu receptora β_1 AR w porównaniu z homozygotami Ser49Ser (zgony lub hospitalizacje w okresie 5 lat: 39% vs 62%; p=0,005) [13]. Wskaźnikiem rokowniczym może być również allel T polimorfizmu genu receptora endoteliny-A [29]. Sprzeczne są wyniki badań oceniających związek polimorfizmu genu deaminazy adenozyliny monofosforanowej (AMPD-1) z rokowaniem chorych z HF. Loh i wsp. [31] opisali taki związek. Kolek i wsp. [32] nie potwierdzili tych wyników w grupie chorych badania BEST. Na możliwość wykorzystania oznaczania polimorfizmów genu kodującego metaloproteinazy w ocenie rokowania chorych z HF wskazują badania Mizon-Gerard i wsp. [33].

Jednym z podstawowych czynników wpływających na rokowanie chorych z HF jest tolerancja wysiłku. Jej uznaniem wskaźnikiem jest zużycie tlenu (*peak VO₂*) mierzone bezpośrednio podczas maksymalnego testu sercowo-płucnego. Wykazano związki zmniejszonej tolerancji wysiłku z genotypem DD polimorfizmu genu ACE [34], genotypem Gly389Gly i Ser49Ser polimorfizmu genu receptora β_1 AR [14] oraz Ile164, Gly16 i Gln27 polimorfizmu genu receptora β_2 AR [16] (Tabela IV).

Niekorzystny wpływ na przebieg HF ma wystąpie-

Tabela III. Rokowanie w niewydolności serca a polimorfizmy genów kandydatów

| Gen Etiologia HF | Wariant | Wskaźnik przeżycia | Źródło |
|--|--|--|--------|
| ACE; iDCM | DD vs ID+II | 49 vs 72% (5 lat); p=0,001 | [18] |
| ACE iDCM | DD/ID/II | 61/64/50% (28 m-cy); p=NS | [21] |
| ACE; ICM + DCM | DD/ID/II | 71/77/86% (1 rok) 59/66/79% (2 lata); p=0,03 | [28] |
| ACE; iDCM + ICM + ChagasDCM + inne | DD vs ID + II (>50. roku życia) | OR 4,5; p=0,003 | [20] |
| β_2 AR; ICM + DCM | Ile164Thr vs Thr164Thr Gly16Arg Glu27Gln | 42 vs 76% (1 rok); p <0,001 NS NS | [15] |
| β_1 AR; iDCM | Ser49Ser/Ser49Gly/ Gly49Gly | 54/77/80% (5 lat) p=0,004 | [13] |
| AMPD1; ICM + DCM | CC vs CT/TT | 84/86% (2 lata); p=NS | [32] |
| ET _A receptor; iDCM | TT/CT vs CC | OR 5,5 (95% CI 1,4–21,0; p=0,013) (2 lata) | [30] |
| MMP-3; ICM + DCM | 5A/5A vs 5A/6A+6A/6A | OR 2,92; p=0,01 – non-ICM p=NS – ICM | [33] |
| MMP-9 | TT+CT vs CC | OR 1,81; p=0,02 (mediana 717 dni) | |

Tabela IV. Tolerancja wysiłku a polimorfizmy genów kandydatów w niewydolności serca

| Gen Etiologia HF | Wariant | Peak VO ₂ | Źródło |
|----------------------------------|---|---|--------|
| ACE; ICM + DCM | II/ID/DD | 1,76/1,49/1,38 (l/min); p=0,04 | [34] |
| β ₂ AR; ICM + iDCM | Ile164Thr vs Thr164Thr Arg16Arg vs Gly16Gly Glu27Glu vs Gln27Gln | 15 vs 17,9 (ml/kg/min); p=0,00005; 15,6 vs 17 (ml/kg/min); p=0,03; p=NS | [16] |
| β ₁ AR; ICM + iDCM | Gly389Gly vs Arg389Arg Arg389Gly vs Arg389Arg Ser49Ser vs Ser49Gly + Gly49Gly | 14,5 vs 17,7 (ml/kg/min); p=0,006 16,9 vs 17,7 (ml/kg/min); p=0,04 16,6 vs 18,4 (ml/kg/min); p=0,02 | [14] |

DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, HF – niewydolność serca, ICM – kardiomiopatia niedokrwienna, iDCM – idiopatyczna DCM

nie migotania przedsionków (AF). W badaniach własnych wykazano związek genotypu DD konwertazy angiotensyny z utrwalonym AF u chorych z DCM [35]. Badania Cuoco i wsp. [20] wskazują na związek genotypu DD z wcześniejszym występowaniem objawów HF w przebiegu DCM alkoholowej i nadciśnieniowej. Również polimorfizmy genów receptorów βAR mogą wpływać na wystąpienie progresji do objawowej HF w DCM [36] (Tabela V).

Farmakogenetyka

Od kilku lat przedmiotem zainteresowania badaczy jest potencjalny wpływ podłoża genetycznego na efekty leczenia. Wstępne wyniki badań dotyczą genów kodujących czynniki zaangażowane w proces chorobowy, których modyfikacja stanowi cele leczenia: układu RAA (inibitory ACE) i układu współczulnego (blokery receptorów βAR).

Wpływ polimorfizmu I/D konwertazy angiotensyny na proces przebudowy LV po zawale serca (MI), kluczo- wy w zapoczątkowaniu i progresji HF, wykazano w badaniu CATS obejmującym 96 chorych [37]. Genotyp DD w porównaniu z pozostałymi genotypami był związany z istotnie większą rozstrze- nią LV po roku od zawału ściany przedniej. Co ciekawe, rozstrze- ni LV była mniejsza u chorych z genotypem DD leczonych ACEI, co su-

geruje, że leczenie ACEI może być szczególnie ważne w grupie pacjentów z genotypem DD.

W badaniu oceniającym wpływ polimorfizmu genu ACE na rokowanie i potencjalne interakcje farmakogenetyczne u chorych z HF (51,2% z ICM) stwierdzono, że genotyp DD związany był z istotnie zwiększonym ryzykiem śmierci lub transplantacji w okresie obserwacji, zarówno rocznej, jak i 2-letniej [28]. Związek ten był szczególnie zaznaczony u chorych, którzy nie byli leczeni β-adrenolitykami. U chorych leczonych β-adrenolitykami genotyp ACE nie miał wpływu na rokowanie. Badanie to sugeruje potencjalnie ważną farmakogenetyczną rolę polimorfizmu genu ACE w modulowaniu korzyści z leczenia β-adrenolitykami. Korzyść z leczenia β-adrenolitykami okazała się największa u chorych z genotypem DD. Obserwowany efekt był prawdopodobnie związany z większą aktywacją układu współczulnego u chorych z genotypem DD.

W kolejnym badaniu ta sama grupa badaczy [29] oceniała interakcje pomiędzy leczeniem ACEI i polimorfizmem I/D konwertazy angiotensyny oraz ich wpływ na rokowanie chorych z HF. Potwierdzono, że allel D był związany ze zwiększonym ryzykiem śmierci lub transplantacji w okresie obserwacji. Większe dawki ACEI zmniejszały wpływ allela D, a największe korzyści z leczenia β-adrenolitykami i dużymi dawkami ACEI odnie-

Tabela V. Przebieg niewydolności serca a polimorfizmy genów kandydatów

| Gen Etiologia HF | Przebieg choroby | Wariant | Źródło |
|---|--|---|--------|
| ACE; DCM | istotnie częstsze AF | DD vs ID + II | [35] |
| ACE; różna etiologia | większy wymiar LVESD; wcześniejsze objawy w DCM alkoholowej i nadciśnieniowej; wyższa śmiertelność >50. roku życia | DD vs ID + II | [20] |
| β ₁ AR, β ₂ AR; iDCM | progresja do objawowej HF | allel Gly49 oraz allele Arg16 i Gln27 mniejsze ryzyko | [36] |

AF – migotanie przedsionków, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, HF – niewydolność serca, iDCM – idiopatyczna DCM, LVESD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca

śli chorzy z genotypem DD. Potwierdza to w opinii autorów hipotezę, że polimorfizm I/D konwertazy angiotensyny moduluje efekty leczenia HF zgodnie ze znany wpływem allele D na stężenia ACE.

Tang i wsp. [38] badali hipotezę zakładającą, że wysokie dawki ACEI wykażą korzystne działanie hamujące odczyn neurohormonalny, zależnie od dawki, u chorych z genotypem DD. Analizą objęli 84 chorych z zaawansowaną HF (ok. 35% chorych z ICM). W przeciwieństwie do Cicoiry i wsp. [39] nie obserwowali związku supresji aldosteronu (*aldosteron escape*) pod wpływem ACEI z genotypem DD. Mimo zależnego od dawki zmniejszenia stężenia ACE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami o różnych genotypach ACE w supresji aldosteronu i angiotensyny II, niezależnie od dawki enalaprilu. Tak więc nie potwierdzono hipotezy, że korzyści leczenia dużymi dawkami ACEI u chorych z genotypem DD związane są z silniejszym hamowaniem ACE w surowicy i tkankach, co implikowały poprzednie badania.

Określanie genotypu może pomóc także w wyodrębnieniu chorych zagrożonych wystąpieniem objawów ubocznych podczas stosowanego leczenia. Wykazano związek polimorfizmu genu receptora bradykininy B2 (-58 T/C) z kaszlem występującym w przebiegu leczenia ACEI [40].

Przedmiotem badań ostatnich lat był związek polimorfizmu receptorów β_1 AR i przebudowy LV w odpowiedzi na leczenie β -adrenolitykami (metoprolol CR/XL) [41]. Stwierdzono istotny wzrost frakcji wyrzucania LV (LVEF) i zmniejszenie wymiarów końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego LV u chorych z genotypem Arg389Arg oraz istotne zmniejszenie wymiaru końcoworozkurczowego LV u chorych z allelem Gly49. Autorzy uważają, że wyniki te stanowią dowód, iż polimorfizmy w pozycji 49 i 389 są związane z wywołanym leczeniem β -adrenolitykami odwróceniem procesu przebudowy LV u chorych z HF. Rozbieżne wyniki przedstawili de Groot i wsp. [42], którzy badali związki pomiędzy polimorfizmem genów receptorów β AR a odpowiedzią na leczenie β -adrenolitykami w przewlekłej HF. Efektem leczenia było istotne zmniejszenie częstotliwości rytmu serca i istotne zwiększenie LVEF. Zmiana zarówno częstotliwości rytmu serca, jak i LVEF nie była związana z polimorfizmami genu receptora β_1 AR i β_2 AR.

Przedstawione wstępne wyniki badań farmakogenetycznych wskazują, że polimorfizmy genów kodujących ACE i receptory β AR mogą być wskaźnikami odpowiedzi na leczenie HF. Prawdopodobnie jednak, by ocenić prognozowaną odpowiedź na leczenie, trzeba będzie uwzględnić współdziałanie wielu genotypów. Dodatkowym czynnikiem, który może mieć znaczenie, są różnice w rozkładzie genotypów w zależności od rasy i pochodze-

nia etnicznego [43]. Przykładem może być badanie BEST, w którym oceniano leczenie HF bucindololem. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu stwierdzenia nieskuteczności tego leczenia [44]. Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała wzrost ryzyka zgonu u czarnoskórych chorych. Co ciekawe, we wcześniejszych publikacjach donoszono, że wariant Gly389 występował istotnie częściej w populacji Afroamerykanów w porównaniu z populacją kaukaską [45]. Dlatego wydaje się prawdopodobne, że polimorfizm genów układu β AR bierze udział w tym nieoczekiwanym, niekorzystnym wyniku [3]. Lanfear i wsp. [46] przeprowadzili analizę częstości występowania złożonych genotypów ACE i receptorów β_1 AR i β_2 AR w 2 grupach osób zdrowych: Afroamerykanów i Euroamerykanów. Stwierdzili, że w grupie Afroamerykanów istotnie rzadziej występują genotypy korzystne.

Podsumowanie

Niewątpliwie badania genetyczne w HF dopiero się zaczynają, a opublikowane dotąd wyniki należy traktować jako wstępne. Z przedstawionej analizy badań wynika, że podłoże genetyczne może wpływać na rozwój i/lub progresję kardiomiopatii i HF, ale nasza wiedza na temat genetycznych aspektów tej choroby jest nadal niepełna. Postęp w zrozumieniu znaczenia defektów genetycznych i związanych z nimi mechanizmów patogenetycznych stanowi punkt wyjścia rozwoju nowych metod leczenia związanych z określeniem nowych celów leczenia i/lub wykorzystaniem eksperymentalnych modeli choroby.

W rodzinnych DCM jest już możliwe wczesne diagnozowanie osób zagrożonych chorobą, zanim ujawni się ona fenotypowo (rozpoznanie przed wystąpieniem objawów), a w najbliższej przyszłości będzie najprawdopodobniej możliwe w wielogenowo uwarunkowanych formach choroby (przewidywanie) [3]. Jednak odkrycie i określenie mutacji genetycznych związanych z występowaniem rodzinnej DCM nie ma dotąd istotnego zastosowania klinicznego. Może wprawdzie pomóc w zrozumieniu mechanizmów patogenetycznych choroby i ewentualnie prowadzić do określenia celowanej terapii. Osoby z wczesnym rozpoznaniem będzie można poddać celowanemu działaniu prewencyjnemu. Choroby uwarunkowane jednogenerowo charakteryzują się wysokim stopniem penetracji, dlatego wydaje się niezwykle istotne, by osoby z rozpoznaniem defektu, bez objawów choroby, poddawać badaniom przesiewowym w celu wczesnego wykrycia objawów i/lub cech patologii w badaniach dodatkowych. Szczegółne znaczenie miałyby badania echokardiograficzne i EKG wykonywane okresowo, najlepiej raz w roku. Testy genetyczne mogłyby być wykonywane u członków rodzin z problemami kardiologicznymi o nieznanym przyczynie

i znaczeniu, a także w celu wykluczenia możliwości ujawnienia choroby u osób niedotkniętych mutacją. Ocenia się, że genotypowanie w rodzinnej DCM jest wykonywane u mniej niż 1% chorych. Wśród przyczyn takiego stanu wymienia się złożoność problemu, heterogenny charakter choroby, niewiedzę lekarzy, wysoki koszt genotypowania, niejasne korzyści dla chorych i przeszkody formalne.

Wśród korzyści płynących z badań genetycznych wymienia się możliwość określania, którzy chorzy są zagrożeni w wysokim stopniu zgonem, i kwalifikowania do leczenia inwazyjnego, takiego jak przeszczep serca w DCM czy wszczepienie kardiowertera-defibrylatora w kardiomiopatii przerostowej. Obiecującą perspektywą jest rozwój terapii opartej na rozpoznaniu określonego indywidualnie defektu molekularnego. W kontekście polifarmakoterapii stosowanej w HF, ważną sprawą jest określenie potencjalnych podgrup chorych, którzy dobrze reagują na różne leki. Prawdopodobnie w najbliższych latach farmakogenetyka chorób układu krążenia będzie się szybko rozwijać. Zanim jednak włączymy do praktyki klinicznej wyniki wstępnych obserwacji, konieczne jest ich potwierdzenie dalszymi badaniami obejmującymi duże populacje różnych pod względem etnicznym i rasowym badanych. Analiza musi dotyczyć zarówno interakcji gen-gen, jak i gen-środowisko.

Piśmiennictwo

1. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
2. Keeling PJ, Gang Y, Smith G, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 73: 417-21.
3. Charron P, Komajda M. Genes and their polymorphisms in mono- and multifactorial cardiomyopathies: towards pharmacogenomics in heart failure. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 367-78.
4. Hershberger RE, Hanson EL, Jakobs PM, et al. A novel lamin A/C mutation in a family with dilated cardiomyopathy, prominent conduction system disease, and need for permanent pacemaker implantation. *Am Heart J* 2002; 144: 1081-6.
5. Pilati M, Ciccoira M, Zanolla L, et al. The role of angiotensin-converting enzyme polymorphism in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 87-95.
6. Rigat B, Hubert C, Ahlenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
7. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, et al. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290: 33-40.
8. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-8.
9. Danser AH, Derx FH, Hense HW, et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998; 16: 1879-83.
10. Byrne J, Murdoch DR, Robb SD, et al. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene, and indices of left ventricular function following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl 2): 491A. Abstract.
11. Mahon NG, McKenna WJ. Genes and acquired disease: beta-adrenoceptor polymorphisms and heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1810-2.
12. Liggett SB. Polymorphisms of beta-adrenergic receptors in heart failure. *Am J Med* 2004; 117: 525-7.
13. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1853-8.
14. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, et al. Polymorphism of the beta(1)-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 840-6.
15. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, et al. The Ile164 beta(2)-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998; 102: 1534-9.
16. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, et al. Polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res* 2000; 86: 834-40.
17. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5.
18. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 162-7.
19. Candy GP, Skudicky D, Mueller UK, et al. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 740-4.
20. Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of the onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 99: 97-103.
21. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1627-31.
22. Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Chmara E, et al. Polimorfizm genu konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca. *Folia Cardiol* 2005; 2: 103-10.
23. Vancura V, Hubacek J, Malek I, et al. Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy? *Am J Cardiol* 1999; 83: 461-2.
24. Tiret L, Mallet C, Poirier O, et al. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic

- dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 29-35.
25. Bilińska ZT, Piątoś B, Kruk M, et al. Częstość występowania alleli DRB1* i DQB1* u chorych na kardiomiopatię rozstrzeniową. *Pol Merkur Lekarski* 2002; 13: 18-20.
 26. Charron P, Tesson F, Poirier O, et al. Identification of a genetic risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy: involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. CARDIGENE group. *Eur Heart J* 1999; 20: 1587-91.
 27. Hiroi S, Harada H, Nishi H, et al. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 332-9.
 28. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1644-8.
 29. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2019-26.
 30. Herrmann S, Schmidt-Petersen K, Pfeifer J, et al. A polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1948-53.
 31. Loh E, Rebbeck TR, Mahoney PD, et al. Common variant in AMPD 1 gene predicts improved clinical outcome in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1422-5.
 32. Kolek MJ, Carlquist JF, Thaneemit-Chen S, et al. The role of a common adenosine monophosphate deaminase (AMPD)-1 polymorphism in outcomes of ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 677-83.
 33. Mizon-Gerard F, de Groote P, Lamblin N, et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2004; 25: 688-93.
 34. Abraham MR, Olson LJ, Joyner MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1794-9.
 35. Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Chmara E, et al. Is ACE gene polymorphism associated with atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy? *Folia Cardiol* 2005; 12 (suppl. D): 466-9; www.fc.viamedica.pl
 36. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 117: 451-8.
 37. Pinto YM, van Gilst WH, Kingma JH, et al. Deletion-type allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. Captopril and Thrombolysis Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1622-6.
 38. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high- versus low-dose enalapril in advanced heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 889-94.
 39. Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1808-12.
 40. Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al. Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 2000; 36: 127-31.
 41. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 227-34.
 42. deGroote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 137-42.
 43. Sanderson JE, Yu CM, Young RP, et al. Influence of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on clinical outcome in heart failure among the Chinese. *Am Heart J* 1999; 137: 653-7.
 44. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
 45. Muszkat M, Stein CM. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 123-6.
 46. Lanfear DE, Marsh S, Cresci S, et al. Frequency of compound genotypes associated with beta-blocker efficacy in congestive heart failure. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 553-8.