

Migotanie przedsionków o podłożu genetycznym

dr hab. n. med. Rafał Baranowski

Instytut Kardiologii, Warszawa



Wśród arytmii najistotniejszym problemem w kardiologii są dwie, które mają w nazwie słowo migotanie. Oczywiście chodzi o migotanie komór i migotanie przedsionków. Druga z nich, łagodniejsza w swym przebiegu, jest jak wiadomo narastającym problemem diagnostycznym i terapeutycznym ze względu na starzenie się populacji. Migotanie przedsionków nie jest jednak arytmią występującą tylko u osób w wieku podeszłym. Różne czynniki, związane chociażby ze stylem życia lub współistniejącymi schorzeniami, mogą sprzyjać pojawianiu się tej arytmii również u osób młodych lub w tzw. wieku średnim. Jak wynika z obserwacji epidemiologicznych, u 30% pacjentów z migotaniem przedsionków arytmia ta występuje rodzinnie. Wywiad rodzinny migotania przedsionków zwiększa ryzyko jego wystąpienia o ponad 80% [1]. Oczywiście hasło *rodzinne* przekładane jest zazwyczaj na *uwarunkowane genetycznie*. Czy migotanie przedsionków jest chorobą genetyczną? Na pewno w części przypadków podłoże genetyczne musi być brane pod uwagę. Świadczą o tym wspomniane już wcześniej dane epidemiologiczne i możemy też łatwo wskazać teoretyczne miejsca działania wadliwych genów, np. kanały odpowiedzialne za repolaryzację przedsionków. Nadmierne skrócenie repolaryzacji, jej rozproszenie – to sprzyjające warunki dla wyzwalania tej arytmii. Należy się również zastanowić nad możliwym podłożem genetycznym występowania ognisk ektopii w żyłach płucnych.

Jaki jest obecny stan wiedzy w zakresie genetycznego podłoża migotania przedsionków?

Dotychczas opisano kilka mutacji i polimorfizmów związanych z tą arytmią. W piśmiennictwie można znaleźć opisy 7 lokalizacji w chromosomach, związanych z występowaniem migotania przedsionków (11p15.5; 21q22; 17q; 7q35-36; 5p13; 6q14-16 i 10q22). Dla czterech pierwszych zidentyfikowano geny – KCNQ1, KCNE2, KCNJ2 i KCNH2 oraz opisano rodzaje mutacji [2]. Mutację genu KCNH2 odkryto w rodzinie z zespołem skróconego QT, w której migotanie przedsionków rejestrowano u 3 osób. Wszystkie te geny kodują podjednostki kanałów potasowych. Każda z tych

mutacji prowadzi do wzmocnienia funkcji kanałów, czego efektem jest skrócenie czasu potencjału czynnościowego i refrakcji komórek przedsionków. Tak zmienione warunki elektrofizjologiczne sprzyjają wyzwalaniu i podtrzymywaniu migotania przedsionków. Można powiedzieć, że mamy dowody na to, że migotanie przedsionków w części przypadków można by określać mianem *kanalopatii*. Śledząc piśmiennictwo, nie można jednak nie zwrócić uwagi na to, że wyniki większości tych prac powstały na podstawie analizy genotypów pacjentów z Chin. Trzeba więc poczekać na ich potwierdzenie w innych populacjach. Badania na pewno są w toku, podobnie jak poszukiwania genów dla trzech ostatnich wyżej wspomnianych lokalizacji chromosomalnych. Dotyczy to również lokalizacji 10q22, a więc pierwszej opisanej lokalizacji związanej z występowaniem migotania przedsionków.

Z piśmiennictwa wynika też, że do występowania migotania przedsionków może predysponować również obecność określonych polimorfizmów. Można tu wspomnieć o polimorfizmach genu enzymu konwertującego angiotensynę (N235T, G-6A i G-217A) oraz ostatnio opisanych polimorfizmach genu syntazy tlenu azotu (786C) [3, 4]. Najobszerniejsze piśmiennictwo w tym zakresie dotyczy polimorfizmu genu MinK, dotyczącego białka podjednostki β kanału potasowego I_{Ks} . Kanał ten pełni istotną rolę podczas repolaryzacji. Jak wykazano – u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków ekspresja MinK mRNA jest istotnie zwiększona [5]. Rola polimorfizmu MinK, a dokładniej allelu 38G, została po raz pierwszy opisana w populacji chińskiej. Jego obecność zwiększała ryzyko arytmii 1,8 razy [6].

Problem wpływu polimorfizmu MinK na występowanie migotania przedsionków jest również przedmiotem komentowanej pracy. Jest to chyba pierwsza praca z ośrodka polskiego zajmująca się tym zagadnieniem, co należy uznać za sukces ośrodka. Badacze z Lublina, A. Prystupa i wsp., oceniali rolę tego polimorfizmu w patogenezie *samoistnego* migotania przedsionków. Ich obserwacje potwierdzają wcześniejsze wyniki cytowanej przez nich pracy Ling Ping Lai i wsp. z 2002 r. [6]. Ryzyko występowania migotania przedsionków przy obecności genotypu GG wzrasta aż 10-krotnie, co jest wartością

wyższą niż opisana w populacji chińskiej. Czy to może oznaczać, że ten polimorfizm wywiera w naszej populacji większy wpływ na wyzwalanie migotania przedsionków niż w Chinach? Takiego wniosku pośredniego na pewno nie można postawić. Jestem pewien, że prace badawcze nad wpływem polimorfizmu genu MinK na występowanie migotania przedsionków są przez badaczy z Lublina kontynuowane. Ich aktualne wyniki z punktu widzenia analizy genetycznej można uznać za *pilotażowe*, a współczynniki ryzyka traktować z rezerwą. Z czego to wynika? Z małej liczebności badanych grup (69 pacjentów i 61 osób w grupie kontrolnej). Badania oparte na analizach genetycznych zwykle obejmują kilkusetosobowe grupy pacjentów (najlepiej co najmniej 300-osobowe). W pracy zwraca uwagę rozkład częstości polimorfizmów w grupie kontrolnej – GG 4,92% (tylko 3 osoby!), GS 73,7% i SS 21,3%. W grupie z migotaniem przedsionków częstość polimorfizmu GG wynosiła 34,7% i z tego wynika tak wysoki współczynnik ryzyka. Autorzy nie wspominają, czy rozkłady polimorfizmów w badanej populacji spełniają warunki określone równaniem Hardy-Weinberga. W ostatnio opublikowanej pracy z ośrodka włoskiego, w której potwierdzono rolę polimorfizmu MinK w występowaniu migotania przedsionków, rozkład polimorfizmów w grupie kontrolnej (441 osób) był następujący: GG 26,3%, GS 46,9% i SS 26,8% [4]. Trzeba dodać, że grupa kontrolna w takich pracach (osoby bez wywiadu migotania przedsionków) zawsze pozostawia cień niepewności związany z występowaniem napadów migotania niemych klinicznie.

Tak więc liczne dowody wskazują na istotny związek pomiędzy polimorfizmem MinK a występowaniem migotania przedsionków zarówno w populacji chińskiej, jak i populacjach europejskich. Jaki jest potencjalny mechanizm wpływu tego polimorfizmu – to pytanie długo pozostawało bez odpowiedzi. W pracy eksperymentalnej, której wyniki opublikowano w 2005 r., wykazano, że obecność allelu 38G jest związana ze zmniejszeniem prądu potasowego przez kanał I_{Ks} [7]. Prowadzi to w efekcie do wydłużenia potencjału czynnościowego,

a ten mechanizm też może być odpowiedzialny za wyzwalanie arytmii przedsionkowej. Wskazuje to również na złożoność mechanizmów uwarunkowanych genetycznie, które mogą ułatwiać wyzwalanie migotania przedsionków. Innym dowodem są wyniki wspomnianej już pracy autorów włoskich, w której wykazano istotny wpływ równoczesnej obecności polimorfizmu MinK 38G i syntazy tlenu azotu $-786C$ [4]. Oznacza to, zgodnie z hipotezą autorów, że wydłużanie potencjału czynnościowego z jednej strony (MinK) oraz zmniejszenie dostępności tlenu azotu ($-786C$) – co poprzez kanały wapniowe typu L może wpływać na modulację autonomiczną właściwości elektrofizjologicznych komórki – może sprzyjać wyzwalaniu arytmii.

Migotanie przedsionków o podłożu genetycznym jest na pewno schorzeniem *wielogenowym*, w przyszłości nie oczekujemy raczej wskazywania tylko pojedynczych mutacji czy polimorfizmów, ale kombinacji genów lub haplotypów.

Piśmiennictwo

1. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851-5.
2. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 9-21.
3. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 1640-6.
4. Fatani C, Sticchi E, Genuardi M, et al. Analysis of minK and eNOS genes as candidate loci for predisposition to non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1712-8.
5. Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 471-81.
6. Lai LP, Su MJ, Yeh HM. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 144: 485-90.
7. Ehrlich JR, Zicha S, Couto P, et al. Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 520-8.