

Genetika kardiomyopatií

Pavol Tomašov

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

Tomašov P. **Genetika kardiomyopatií.** *Cor Vasa* 2010;52:399–402.

Kardiomyopatie jsou heterogenní skupinou onemocnění se strukturálním anebo funkčním postižením srdečního svalu při absenci ischemického anebo hemodynamického inzultu schopného způsobit toto postižení. Značná část kardiomyopatií je geneticky podmíněna, a má tudíž familiární výskyt. Dědičnost kardiomyopatií vykazuje velkou genotypovou i fenotypovou variabilitu a často neúplnou penetranci. Nové poznatky na poli genetiky kardiomyopatií pomohly částečně objasnit etiopatogenezi těchto chorob a staly se součástí nových klasifikačních schémat onemocnění myokardu. Nejdůležitější klinickou aplikací genetiky u pacientů s kardiomyopatiemi je vyšetřování jejich příbuzných. Výzvou genetického výzkumu do budoucna zůstává přesnější riziková stratifikace nemocných a zpřístupnění rutinní DNA diagnostiky.

Klíčová slova: Kardiomyopatie – Dědičná onemocnění – Genetické testování

Tomašov P. **The genetics of cardiomyopathies.** *Cor Vasa* 2010;52:399–402.

Cardiomyopathies make up a heterogeneous group of diseases with structural or functional myocardial impairment in the absence of an ischemic or hemodynamic insult capable of inducing this impairment. As a considerable proportion of cardiomyopathies is genetically mediated, they tend to occur more often in family members. The heritability of cardiomyopathy exhibits large genotype and phenotype variability and often incomplete penetrance. New concepts in the field of genetics of cardiomyopathies have helped to partly clarify the etiopathogenesis of these diseases and have become part of new classification systems of myocardial diseases. The most important clinical application of genetics in patients with cardiomyopathies is screening of their relatives. Future challenges of genetic research include more accurate risk stratification of patients and wider availability of routine DNA-based diagnosis.

Key words: Cardiomyopathies – Hereditary diseases – Genetic testing

Adresa: MUDr. Pavol Tomašov, Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: p.tomasov@seznam.cz

Úvod

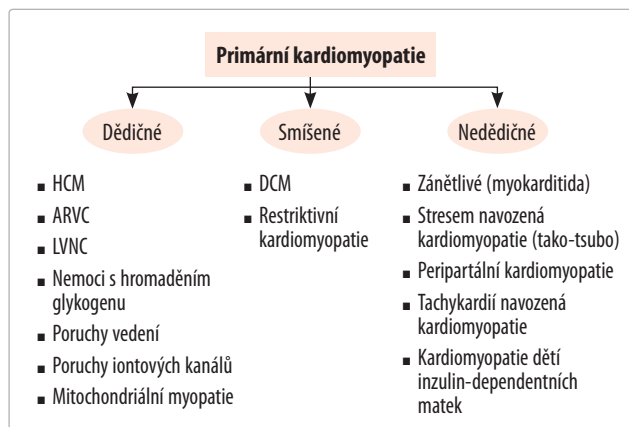
Onemocnění myokardu jsou heterogenní skupinou chorob, u kterých dochází k poškození struktury a funkce srdečního svalu při současné nepřítomnosti ischemie, hypertenze, chlopenní anebo vrozené srdeční vady schopné vyvolat toto poškození.

Značná část kardiomyopatií je způsobena mutacemi v genech pro různé proteiny kardiomyocytů, a má tudíž familiární výskyt. Genetický výzkum v posledních letech přispěl k objevení nových nosologických jednotek v rámci kardiomyopatií i k objasnění některých patogenetických mechanismů propojujících stovky možných příčinných mutací s několika málo morfologicko-funkčními obrazy postižení srdce. Nové genetické poznatky se staly i součástí nedávno publikovaných klasifikačních schémat, uveřejněných American Heart Association a European Society of Cardiology (obrázky 1, 2).^{1,2} Přes důraz kladený na genetické aspekty kardiomyopatií a další společné prvky obou klasifikací, obsahují tyto systémy některé odlišnosti, na kterých jejich

autoři trvají, a nadále tak způsobují jistou nejednoznačnost v nomenklatuře onemocnění myokardu.^{3,4}

Genetické základy kardiomyopatií

Obecně můžeme říci, že familiární kardiomyopatie jsou monogenně dědičná onemocnění. Způsob genetického přenosu (autosomálně dominantní, recesivní nebo gonosomálně recesivní) určuje riziko výskytu příčinné mutace pro příbuzné. Kardiomyopatie ale zpravidla nemívají úplnou penetranci – ne každý nositel mutace vyvine fenotyp onemocnění. Penetrance navíc může být závislá na věku. Kardiomyopatie se rovněž projevují velkou genotypovou, alelickou a fenotypovou variabilitou. Mutací způsobujících (dle klasifikačních schémat) stejné onemocnění je v některých případech i několik set, mnohé z nich nalézáme na rozdílných pozicích stejných genů a výsledný fenotypový obraz a klinické důsledky jsou často velice rozdílné. I toto velké množství již identifikovaných mutací dokáže vysvětlit



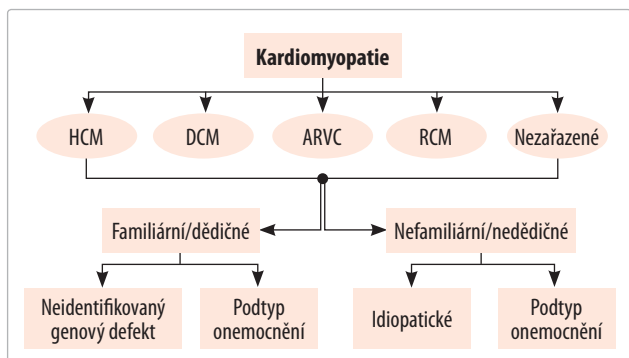
Obrázek 1 Klasifikace primárních kardiomyopatií dle American Heart Association¹

ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, DCM – dilatační kardiomyopatie, HCM – hypertrofická kardiomyopatie, LVNC – non-kompaktní kardiomyopatie

jenom část familiárních případů kardiomyopatií. Nadále proto pokračuje hledání nových genů a příčinných mutací. Některé práce se zaměřily na korelaci genotypu a fenotypu u konkrétních mutací se snahou identifikovat ty z nich, které mají speciální význam pro prognózu nebo léčbu pacientů, např. mutace způsobující rychlou progresi srdečního selhání nebo zvyšující riziko náhlé srdeční smrti. Navzdory některým pozitivním výsledkům není vztah genotypu a fenotypu úplně přímočarý. Někteří nemocní v rámci jedné rodiny (nositelé identické mutace i značné části genomu) mají zcela odlišný klinický obraz onemocnění, za který jsou zodpovědné modulující genetické faktory a snad i vlivy zevního prostředí.⁵

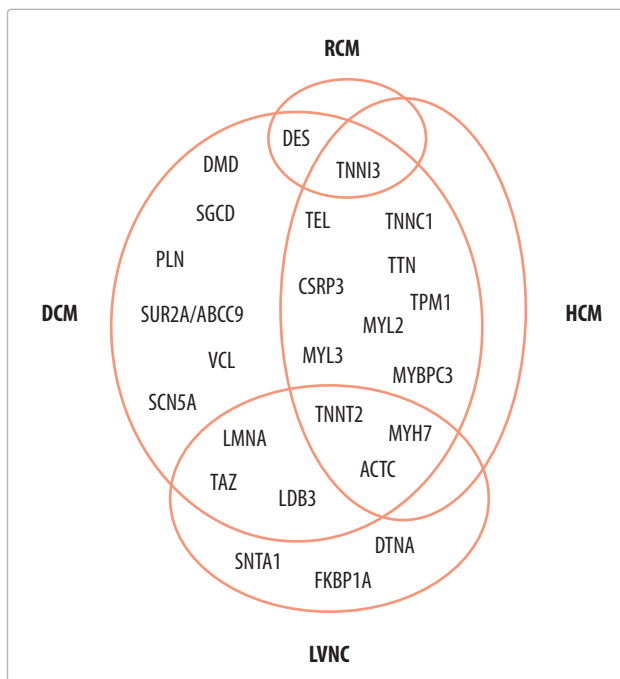
Dalším důležitým faktorem je genetická příbuznost jednotlivých kardiomyopatií. Mutace způsobující rozdílná onemocnění se také často nacházejí ve stejných genech, někdy jen několik nukleotidů od sebe. Vliv mutace na strukturu a funkci proteinů pak rozhodne, do jakého klinického obrazu se postižení vyvine. Mluvíme tedy o společném genetickém základu kardiomyopatií (obrázek 3).⁶

Nejdůležitější klinickou aplikací genetických poznatků je nutnost pravidelného vyšetřování příbuzných pacientů s kardiomyopatiemi. Toto pravidlo platí absolutně u pří-



Obrázek 2 Klasifikace kardiomyopatií dle European Society of Cardiology²

RCM – restriktivní kardiomyopatie



Obrázek 3 Překryv genů obsahujících příčinné mutace různých kardiomyopatií: desmin (DES), dystrofin (DMD), δ -sarkoglykan (SGCD), lamin A/C (LMNA), ATP-senzitivní draslíkový kanál (SUR2A/ABCC9), fosfolamban (PLN), metavinkulin (VCL), tafazzin (TAZ), srdeční sodíkový kanál (SCN5A), cypher/ZASP (LDB3), srdeční troponin I (TNNI3), srdeční troponin C (TNNC1), srdeční troponin T (TNNT2), teletonin (TEL), titin (TTN), α -tropomyosin (TPM1), svalový LIM protein (CSR3), myosin vazebný protein C (MYBPC3), těžký řetězec β -myosinu (MYH7), srdeční α -aktin (ACTC), regulační podjednotka lehkého řetězce myosinu (MYL2), esenciální podjednotka lehkého řetězce myosinu (MYL3), FK506 vazebný protein 1A (FKBP1A), α -syntrofin (SNTA1), α -dystrobrevin (DTNA)⁶

buzných prvního stupně a například u hypertrofické kardiomyopatie (HCM) i u závodně sportujících příbuzných druhého stupně.

Objevení příčinné mutace u probanda značně zjednodušuje identifikaci nositelů mutací v dané rodině pomocí DNA diagnostiky a vyřeší i problém neúplné a na věku závislé penetrance. Kompletní genetické vyšetření rodiny tak umožní upustit od opakovaných vyšetření příbuzných pacienta a snížit psychologickou zátěž osob s rizikem vývoje onemocnění. Problémem je ale náročnost rutinního genetického screeningu pacientů při nutnosti vyšetřit větší množství mnohdy rozsáhlých genů. V budoucnu bychom se ho ovšem při zlevnění a zefektivnění laboratorních metod měli dočkat. Již dnes existují návrhy na rutinní vyšetřování alespoň několika nejčastějších mutací například u HCM.^{7,8}

Hypertrofická kardiomyopatie

V případě HCM známe více než 400 mutací v alespoň 12 genech kódujících zejména proteiny sarkomery, které se přenáší jako autosomálně dominantní znak.⁵ Hypertrofickou kardiomyopatii v širším smyslu dle nové klasifikace mohou způsobit mutace až v 27 genech.⁸ Většina těchto

mutací se nachází v genech pro těžký řetězec β -myosinu, vazebný protein C pro myosin, troponin T a troponin I, mutace v ostatních genech jsou svou relativní četností velice vzácné. Tento značný počet objevených mutací vysvětluje pouze přibližně 60 % případů HCM.

Typ mutace do určité míry ovlivňuje fenotyp HCM. Díky některým korelacím genotypu a fenotypu víme, že se HCM může projevit téměř v jakémkoli věku, že neexistuje tloušťka stěny levé komory, která by vyloučila diagnózu HCM, a že identifikace některých mutací hraje roli ve zvažování prevence náhlé smrti. Pro rozvoj fenotypu HCM je příčinná mutace nezbytnou podmínkou, ale není jeho jediným určujícím faktorem. Modifikující vliv mají genetické polymorfismy v genech pro angiotensin konvertující enzym i ostatní složky renin-angiotensin-aldosteronového systému a v genech pro receptory pohlavních hormonů, dále vzájemná interakce genů i posttranslační úpravy proteinů.^{5,8}

V případě HCM je míra vyjádření fenotypu (hypertrofie myokardu a morfologie mezikomorového septa) rovněž faktorem určujícím pravděpodobnost pozitivního nálezu mutace u vyšetřovaných pacientů. Nejnížší výtěžnost (10%) DNA diagnostiky je u pacientů se septum sigmoideum, ta nejvyšší (80%) u pacientů s tzv. reverzním septem vyklenujícím se do dutiny levé komory s masivní hypertrofií.⁹

I další onemocnění, která vyvolávají obraz HCM, mohou být dědičná. Příkladem je defekt v genu pro $\gamma 2$ regulační podjednotku AMP-aktivované proteinkinázy, což je střádavé onemocnění s hromaděním glykogenu, vrozené syndromy Noonanové nebo LEOPARD, Friedreichova ataxie nebo mitochondriopatie (Kearnsův-Sayreův syndrom). Fabryho nemoc je střádavé onemocnění s defektem v genu pro α -galaktosidázu A, které se dědí jako autosomálně recesivní porucha.

Dilatační kardiomyopatie

Familiární dilatační kardiomyopatie (DCM) byla díky prvním objeveným mutacím původně označována za onemocnění cytoskeletálních proteinů. Dnes však víme, že DCM může být zapříčiněna širokou škálou genetických defektů mnoha různých srdečních bílkovin, které porušením stavby nebo funkce kardiomyocytu na různých úrovních vedou k poměrně uniformnímu konečnému vlivu.⁶ Většina mutací je přenášena jako autosomálně dominantní znak, možný je ale i autosomálně recesivní a gonosomálně recesivní přenos.

První byla objevena mutace v genu pro dystrofin, základní součást dystroglykanového komplexu, který propojuje extracelulární matrix a cytoskelet myocytů (i kosterních svalů). Onemocnění označované jako X-vázaná DCM je alelickou variantou svalových dystrofií Duchenneova a Beckerova typu s akcentovaným srdečním a potlačeným svalovým fenotypem. Typ přenosu je v tomto případě gonosomální. Příčinné mutace DCM byly objeveny i u dalších komponent dystroglykanového komplexu.

Některé mutace desminu, klíčového proteinu intermediárních filament, udržujícího správné uspořádání myofibril,

mohou způsobit kardiální poškození s obrazem DCM. Postižení genů pro bílkoviny jaderného obalu, lamin A/C a emerin, způsobuje autosomálně dominantně vázanou a X-vázanou formu Emeryovy-Dreifusovy muskulární dystrofie s různě vyjádřeným srdečním postižením, vyskytující se zpravidla společně s převodními poruchami.⁶ I geny pro iontové kanály mohou obsahovat mutace vyvolávající až obraz DCM spojené s elektrickými poruchami.

Sarkomerické proteiny hrají rovněž roli v etiologii DCM. Dopad mutací v těchto genech na funkci bílkovin je ale zpravidla odlišný od mutací způsobujících HCM. Příkladem jsou mutace v genech pro srdeční troponiny, které v případě DCM snižují senzitivitu troponinového komplexu k iontům kalcia, kdežto u HCM je tomu přesně naopak. Analogicky existují mutace fosfolambanu, bílkoviny regulující přesun iontů kalcia do sarkoplazmatického retikula, které v případě inhibice zpětného vychytávání vyústí v DCM, v případě jeho posílení v HCM.⁵

Restriktivní kardiomyopatie

Tato vzácná forma kardiomyopatií má v některých případech rovněž familiární výskyt. Jako příčinné byly například identifikovány mutace v genu pro troponin I, který svým inhibičním účinkem brání interakci aktinu a myosinu v situaci, kdy nejsou na troponin C navázány ionty kalcia. Porucha této inhibice může vést k diastolické dysfunkci až obrazu restriktivní kardiomyopatie. Další sarkomerické proteiny, které mohou být porušeny u restriktivní kardiomyopatie, jsou troponin T, esenciální lehký řetězec myosinu a těžký řetězec β -myosinu. Protein intermediárních filament desmin a jemu příbuzné proteiny, například α -B-krystalin a plectin, jsou rovněž dávány do souvislosti s restriktivní kardiomyopatií.⁵

Dědičná jsou samozřejmě i některá systémová onemocnění s kardiálním postižením splňujícím definici restriktivní kardiomyopatie, například hereditární formy amyloidózy (mutace v genu pro prealbumin), infiltrační a střádavá onemocnění, např. Gaucherova nemoc, hemochromatóza a v některých případech Fabryho nemoc.

Arytmogenní kardiomyopatie

Arytmogenní kardiomyopatie je dědičné onemocnění s obvykle autosomálně dominantním způsobem přenosu s neúplnou a variabilní penetrancí, které má ve 30–80 % případů familiární výskyt.¹⁰ Genetickým podkladem arytmiogenní kardiomyopatie jsou mutace v genech kódujících nejčastěji desmosomální proteiny plakophilin-2, desmoglein-2, desmocollin-2. Existují i varianty s autosomálně recesivním přenosem – „Naxos disease“, u které byla prokázána mutace v genu pro plakoglobin, a Carvajalův syndrom s mutací v genu pro desmoplakin.¹¹ Postižením struktury desmosomů dochází k porušení elektrického i mechanického propojení kardiomyocytů, což vede ke vzniku arytmii a poruchám kinetiky.

Další genetické poruchy vedoucí ke vzniku arytmiogenní kardiomyopatie byly identifikovány mimo oblast desmo-

somu. Jsou to mutace genu pro transformační růstový faktor-3, genu pro srdeční ryanodinový receptor a genu pro transmembránový protein 43.

Non-kompaktní kardiomyopatie

U non-kompaktní kardiomyopatie se navzdory malému počtu pacientů podařilo identifikovat příčinné mutace zejména v genech některých sarkomerických proteinů (těžký řetězec β -myosinu, srdeční aktin, troponin T), dále v genu pro lamin A/C (protein jaderného obalu), cypher/ZASP (strukturální protein Z disku sarkomery) nebo protein tafazzin⁵ s předpokládanou úlohou v mitochondriálním metabolismu fosfolipidů. Patogenetické mechanismy vedoucí od poruchy bílkovin kardiomyocytů k embryonální poruše kompakce myokardu levé komory nebyly zatím objasněny.

Závěr

Kardiomyopatie jsou rozmanitou skupinou srdečních onemocnění s rozsáhlou genetickou problematikou. Významný podíl familiárních onemocnění myokardu znamená nutnost vyšetřování příbuzných našich pacientů. Genetický výzkum by měl v budoucnu usnadnit vyšetřování postižených rodin prostřednictvím dostupné DNA diagnostiky a přinést pacientům další prospěch v podobě přesnější stratifikace jejich rizika a určení neúčinnější terapie.

Literatura

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association

scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–1816.

2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270–276.
3. Maron BJ. The 2006 American Heart Association Classification of cardiomyopathies is the gold standard. *Circ Heart Fail* 2008;1:72–76.
4. Elliott P. The 2006 American Heart Association Classification of cardiomyopathies is not the gold standard. *Circ Heart Fail* 2008;1:77–80.
5. 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;49:1251–1264.
6. Perrot A, Dietz R, Osterziel KJ. Is there a common genetic basis for all familial cardiomyopathies? *Eur J Heart Fail* 2007;9:4–6.
7. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:158–168.
8. Bos JM, Towbin JA, Ackermann MJ. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:201–211.
9. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc* 2006;81:459–467.
10. Vatta M, Marcus F, Towbin JA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a 'final common pathway' that defines clinical phenotype. *Eur Heart J* 2007;28:529–530.
11. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:76–80.

Došlo do redakce 3. 5. 2010

Přijato 1. 6. 2010