

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Επιπτώσεις Μεταλλάξεων και Γενετική Επικάλυψη στα Κληρονομικά Αρρυθμιογόνα Σύνδρομα Μακρού QT και Brugada

ΧΡΙΣΤΙΝΑ-ΜΑΡΙΑ ΚΟΤΤΑ, ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ, ΧΡΙΣΤΟΛΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Μονάδα Κληρονομικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων – Ε.Κ.Κ.Α.Ν., Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
Φαινότυπος, διάλυοι  
ιόντων, γενετική,  
λειτουργία, SNPs.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
21 Αυγούστου 2010  
Ημερ. αποδοχής:  
15 Σεπτεμβρίου 2010

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Μαρία-Χριστίνα Κόττα

Παλιμπιότη 14,  
114 76 Αθήνα  
e-mail: [mckotta@hotmail.com](mailto:mckotta@hotmail.com)

**T**ο σύνδρομο μακρού QT (Long QT Syndrome, LQTS) είναι ένα κληρονομικό καρδιακό νόσημα που χαρακτηρίζεται από παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και σχετίζεται με συγχοπτικά επεισόδια, επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες τύπου *torsades des pointes* και υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε έδαφος δομικά φυσιολογικής καρδιάς.<sup>1</sup> Σήμερα γνωρίζουμε ότι το LQTS είναι ένα κληρονομικό αρρυθμιογόνο νόσημα, με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα, που προκαλείται από μεταλλάξεις των γονιδίων των καρδιακών διαύλων ιόντων και των βοηθητικών τους τμημάτων.<sup>2-5</sup> Αναλόγως το εμπλεκόμενο κάθε φορά γονίδιο, η ονομασία του συνδρόμου φέρει τα διακριτικά LQT1, LQT2 κ.ο.κ. (Πίνακας 1).

### Το σύνδρομο Brugada

Το σύνδρομο Brugada (BrS) είναι ένα κληρονομικό καρδιακό νόσημα που ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηρίζεται από ανύψωση του διαστήματος ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές V1-V3, με ή χωρίς αποκλεισμό δεξιού σκέλους, και σχετίζεται με συγχοπτικά επεισόδια και υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε έδαφος δομικά φυσιολογικής καρδιάς.<sup>6-9</sup> Το σύν-

δρομο κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο και εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 4% έως 12% του συνόλου των αιφνίδιων θανάτων, και για το έως και 20% των αιφνίδιων θανάτων με «φυσιολογική» καρδιά.<sup>8-10</sup> Επιπλέον, εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 40% έως 60% των περιπτώσεων κοιλιακής μαρμαρυγής που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθείς.<sup>11,12</sup> Έως σήμερα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου *SCN5A* που κωδικοποιεί τον καρδιακό δίαυλο ιόντων  $\text{Na}^+$  και συνιστά το ρεύμα  $\text{I}_{\text{Na}}$ , αποτελούν το κύριο γενετικό υπόστρωμα του συνδρόμου και ανιχνεύονται περίπου στο 18-30% των ασθενών, με υψηλότερο ποσοστό στις αμιγώς οικογενείς μορφές του συνδρόμου (Πίνακας 1).<sup>13-17</sup>

### Δομή των καρδιακών διαύλων ιόντων

Οι καρδιακοί δίαυλοι ιόντων αποτελούν μακρομοριακά πρωτεϊνικά σύμπλοκα της κυτταρικής μεμβράνης τα οποία αποκρινόμενα στις διαφορές του διαμεμβρανικού δυναμικού αλλάζουν τη στερεοχημική τους διάταξη. Οι στερεοχημικές αυτές μεταβολές, αν και μικρές, οδηγούν στο άνοιγμα πύλης απ' όπου σε κλάσματα του δευτερολέπτου εκατομμύρια ιόντα εισέρχονται ή εξέρχονται από το κύτταρο δημιουργώντας ένα ρεύμα μερικών πικοαμπέρ.<sup>18</sup> Η

Πίνακας 1. Τα κύρια γονίδια των LQTS και BrS.

Τύπος	Γονίδιο	Χρωμόσωμα	Πρωτεΐνη	Λειτουργία	Συχνότητα	Βιβλιογραφική αναφορά
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	K <sub>v</sub> 7.1 α	I <sub>Ks</sub> ↓	~30-35%	77
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35-36	K <sub>v</sub> 11.1 α	I <sub>Kr</sub> ↓	~25-30%	2
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21-23	Na <sub>v</sub> 1.5 α	I <sub>Na</sub> ↑	~5-7%	3
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1-22.2	minK β	I <sub>Ks</sub> ↓	~1%	80
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1-22.2	MiRP1 β	I <sub>Kr</sub> ↓	~1%	79
BrS1	<i>SCN5A</i>	3p21-23	Na <sub>v</sub> 1.5 α	I <sub>Na</sub> ↓	~18-30%	13

↑↓, Αύξηση ή μείωση του καρδιακού ρεύματος σε περίπτωση μετάλλαξης, αντίστοιχα.

διαδικασία της μυοκυτταρικής εκπόλωσης και επαναπόλωσης συντελείται μέσα από 4 διαδοχικά, διακριτά στάδια μεταβολών της στερεοχημικής κατάστασης των διαύλων, χαρακτηριστικά για κάθε διάλυλο.<sup>19</sup> Παρά ταύτα όλοι οι διάλυλοι που εξαρτώνται από το δυναμικό έχουν αρκετά κοινά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, όπως ο αισθητήρας του ηλεκτρικού πεδίου που αντιλαμβάνεται τις αλλαγές στο δυναμικό, ο πόρος, που ανταποκρινόμενος στον αισθητήρα, ανοίγει και κλείνει επιτρέποντας τη ροή ιόντων, και το φίλτρο επιλεκτικότητας των ιόντων.<sup>18,19</sup>

### Λειτουργικές επιπτώσεις των μεταλλάξεων

Τα λειτουργικά καρδιακά ρεύματα είναι το αποτέλεσμα του άριστου συντονισμού έκφρασης των βιοφυσικών, βιοχημικών και βιογενών ιδιοτήτων των διαύλων τους.<sup>20</sup> Είναι προφανές ότι έστω και μικρές αλλαγές των δομών των διαύλων μέσω μεταλλάξεων είναι ικανές να επηρεάσουν και να πλήξουν τις σύνθετες αυτές λειτουργικές τους ιδιότητες. Η επίρροια αυτή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη απώλεια λειτουργικότητας ή την απόδοση επιπλέον, πέραν του φυσιολογικού, λειτουργικότητας. Έτσι, σε μια πρώτη ανάγνωση, οι μεταλλάξεις κατηγοριοποιούνται σε αυτές που οδηγούν σε «επικερδή» λειτουργικότητα (*gain-of-function*) και σε αυτές που έχουν ως αποτέλεσμα «ζημιωμένη» λειτουργικότητα (*loss-of-function*).

### LQTS

Στο LQTS γνωρίζουμε ότι μεταλλάξεις των γονιδίων των διαύλων K<sup>+</sup> (LQT1,2,5,6) οδηγούν σε απώλεια λειτουργικότητας, μειώνοντας ουσιαστικά την ένταση των ρευμάτων I<sub>Kr</sub> και I<sub>Ks</sub>, και άρα το «απόθεμα επαναπόλωσης», ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου του διαύλου Na<sup>+</sup> (LQT3) οδηγούν σε επιπλέον λειτουργικότητα αυξάνοντας την ένταση του ρεύματος I<sub>Na</sub>, και άρα της εκπόλωσης.<sup>21</sup>

Στην περίπτωση μεταλλάξεων των καρδιακών διαύλων K<sup>+</sup> η παθολογική τους δράση ασκείται μέσω δύο κύριων μηχανισμών. Ο πρώτος αφορά στην ικανότητα των υπομονάδων να συναρμολογηθούν σε τετραμερές με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση (~50%) των διαθέσιμων λειτουργικών διαύλων και συνεπώς την αντίστοιχη δραματική μείωση του ρεύματος. Το φαινόμενο αυτό ορίζεται ως «απλοανεπάρκεια» (*haploinsufficiency*).<sup>22,23</sup> Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά σε μεταλλάξεις που οδηγούν σε δομικές ανωμαλίες των υπομονάδων, οι οποίες συνήθευτερα τροποποιούν την κινητική ή αγωγιμότητα του διαύλου. Ο μηχανισμός αυτός ορίζεται ως επικρατούσα αρνητική καταστολή (*dominant-negative suppression/effect*).<sup>24-28</sup>

Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις των καρδιακών διαύλων K<sup>+</sup>, οι μεταλλάξεις του γονιδίου *SCN5A* στο LQTS έχουν κοινό μηχανισμό και οδηγούν σε «επικερδή λειτουργικότητα» (*gain-of-function*) κυρίως μέσω της ατελούς αδρανοποίησης των διαύλων, της αποσταθεροποίησης της διαδικασίας αδρανοποίησης ή της επιβράδυνσής της.<sup>29</sup> Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα είναι η παρουσία όψιμων εσωμόλων εκπολωτικών ρευμάτων I<sub>Na</sub> στη φάση *plateau* του καρδιακού δυναμικού ενεργείας που, αν και μικρότερης έντασης, παρατείνουν τη διάρκεια του. Η παράταση αυτή οδηγεί στην εμφάνιση πρόωρων μετεκπολώσεων.<sup>30,31</sup>

### BrS

Στο BrS οι μεταλλάξεις του γονιδίου του διαύλου Na<sup>+</sup> (*SCN5A*) επιφέρουν μειωμένη λειτουργικότητα, και μείωση του ρεύματος I<sub>Na</sub>.<sup>32-35</sup> Κάποιες μεταλλάξεις οδηγούν σε πλήρως μη λειτουργικούς διαύλους, ενώ άλλες τροποποιούν τις βιοφυσικές τους ιδιότητες.<sup>35</sup> Πλαισιοτροπικές, ανερχόμενες και μεταλλάξεις ματίσματος οδηγούν σε πλήρως μη λειτουργικούς διαύλους, με αποτέλεσμα τη μείωση κατά το ήμισυ των διαθέσιμων λειτουργικών διαύλων (απλοανεπάρκεια).<sup>13,36,37</sup> Πολλές παρερμηνεύσιμες

μεταλλάξεις έχουν επίσης περιγραφεί που φαίνεται να μειώνουν τη διαπερατότητα και αγωγιμότητα του διαύλου για  $\text{Na}^+$  ή να οδηγούν σε διαύλους με τροποποιημένες βιοφυσικές ιδιότητες.<sup>38</sup> Το αποτέλεσμα σε κάθε περίπτωση είναι η μείωση του ρεύματος  $I_{\text{Na}}$  (Σχήμα 1).

### Κλινική σημασία του είδους των μεταλλάξεων

#### LQTS

Μεταλλάξεις που λόγω τοπολογίας (καρβόξυ-τελικό άκρο) σχετίζονται με ηπιότερο (“*forme fruste*”) φαινότυπο και κλινική πορεία έχουν περιγραφεί στους τύπους LQT1, LQT2, LQT5.<sup>39-41</sup> Πρόσφατη μελέτη ασθενών τύπου LQT1 έδειξε πως οι ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις διαμεμβρανικές (που κυρίως «πλήττουν» τον πόρο και τον αισθητήρα δυναμικού του διαύλου), παρερμηνεύσιμες (που οδηγούν σε διαύλους με τροποποιημένες βιοφυσικές ιδιότητες) ή επικρατούσας αρνητικής καταστολής, έχουν ανεξάρτητα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιακά συμβάματα παντός τύπου, σε σχέση με αυτούς που φέρουν μεταλλάξεις καρβόξυ-τελικές, μη παρερμηνεύσιμες ή απλοανεπάρκειας, αντίστοιχα.<sup>42</sup>

#### BrS

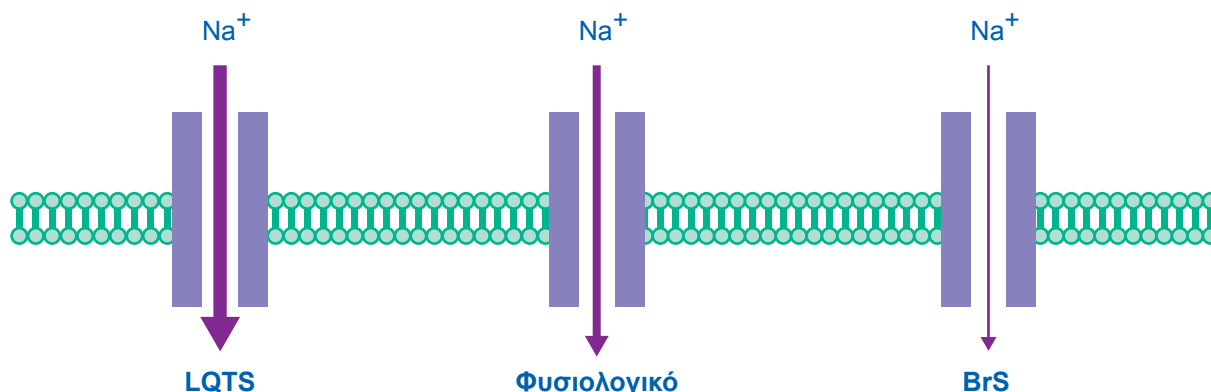
Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου *SCN5A* έδειξε ότι το επίπεδο απώλειας λειτουργικότητας που επιφέρει η κάθε μετάλλαξη αντανακλά εν μέρει στον κλινικό φαινότυπο.<sup>43</sup> Οι μεταλλάξεις που επιφέρουν πλήρη απώλεια λειτουργικό-

τητας (ανερμηνεύσιμες) βρέθηκε να σχετίζονται με σημαντικά αυξημένη συχνότητα συγκοπής και αυξημένο βαθμό διαταραχών της αγωγής (παράταση των QRS στην πρόκληση και PR στην πρόκληση και στην ηρεμία) σε σχέση με τις μεταλλάξεις που επιφέρουν μειωμένη λειτουργικότητα (αρκετές παρερμηνεύσιμες). Η έρευνα γύρω από το θέμα αυτό βρίσκεται σε εξέλιξη ώστε τα γενετικά δεδομένα να αποτελέσουν ένα νέο δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου στο μέλλον.

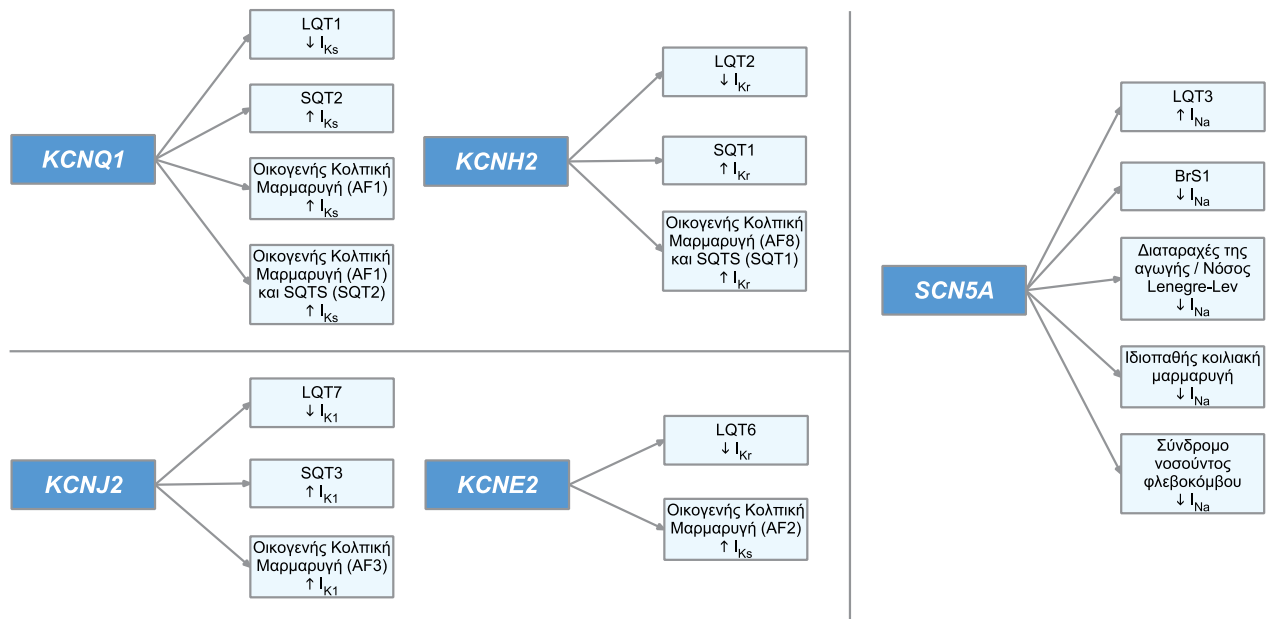
### Γενετική επικάλυψη με άλλα αρρυθμογόνα σύνδρομα

Διακριτές μεταλλάξεις των γονιδίων των καρδιακών διαύλων έχουν έως σήμερα περιγραφεί που, πλήττοντας με διαφορετικούς τρόπους τα επαναπολωτικά καρδιακά ρεύματα  $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{K1}}$  καθώς και το εκπολωτικό ρεύμα  $I_{\text{Na}}$ , συνιστούν το παθολογικό υπόστρωμα διακριτών συνδρόμων. Έτσι, μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών εμπλέκονται, πέραν του LQTS και του BrS, και στο σύνδρομο βραχέος QT (Short QT Syndrome, SQTs), σε μορφές οικογενούς κολπικής μαρμαρυγής, στη νόσο του συστήματος αγωγής, στην ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή και στο συγγενές σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (Σχήμα 2).<sup>44-55</sup>

Η αναγνώριση ότι μεταλλάξεις που επιφέρουν ζημιωμένη λειτουργικότητα των διαύλων  $\text{K}^+$  οδηγούν στον κλινικό φαινότυπο του LQTS, ενώ άλλες, που επιφέρουν επικερδή λειτουργικότητα, οδηγούν στον κλινικό φαινότυπο του SQTs, βγάζει σε πρώτη ανάγνωση νόημα.<sup>21,44-46</sup> Αντίστοιχα, είναι κατανοητό πως μεταλλάξεις που επιφέρουν ζημιωμένη λειτουργικότητα του διαύλου  $\text{Na}^+$  οδηγούν στον κλινικό φαινότυπο του BrS, ενώ άλλες, που επιφέρουν επικερ-



**Σχήμα 1.** Επικερδής και μειωμένη λειτουργικότητα των διαύλων  $\text{Na}^+$  στο LQTS και το BrS, με αύξηση και μείωση του καρδιακού ρεύματος  $I_{\text{Na}}$ , αντίστοιχα.



**Σχήμα 2.** Γενετική επικάλυψη των γονιδίων των καρδιακών διαύλων *KCNQ1*,<sup>77,44,47,48</sup> *KCNH2*,<sup>2,45,49</sup> *KCNJ2*,<sup>78,46,50</sup> *KCNE2*,<sup>79,51</sup> *SCN5A*.<sup>3,13,52-55</sup>

↑↓, Αύξηση ή μείωση του ρεύματος σε περίπτωση μετάλλαξης, αντίστοιχα.

δή λειτουργικότητα, οδηγούν στον κλινικό φαινότυπο του LQTS.<sup>21,33-35</sup> Αυτή η σχετικά απλή ερμηνεία, ισχύει μεν, αλλά υπό το φως και άλλων ευρημάτων, περιπλέκεται περαιτέρω.

Στο επίκεντρο του θέματος της γενετικής αλληλοεπικάλυψης βρίσκεται κυρίως το γονίδιο *SCN5A*. Διακριτές μεταλλάξεις του γονιδίου, οι περισσότερες εκ των οποίων επιφέρουν ζημιωμένη λειτουργικότητα, αποτελούν τον κοινό γενετικό παρονομαστή σε διαφορετικά σύνδρομα, αλλά επιπλέον, ίδιες τέτοιες μεταλλάξεις φαίνεται να οδηγούν σε κάποιες περιπτώσεις σε διαφορετικούς φαινοτύπους, οι οποίοι, ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια, μπορεί να παρουσιάζονται σε μικτή, συνδυασμένη ή αποκλειστική μορφή (Σχήμα 3).<sup>55-64</sup> Επιπρόσθετα, δεδομένα από πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούν υποκλινικές μεταλλάξεις του γονιδίου και στην κοιλιακή μαρμαρυγή κατά τις πρώτες ώρες του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>65,66</sup> Σε πολλές περιπτώσεις, ο λειτουργικός χαρακτηρισμός των μεταλλάξεων αυτών *in vitro* σε κυτταρικά συστήματα έκφρασης έχει δείξει ότι πλήττουν ταυτόχρονα ποικίλες βιοφυσικές ιδιότητες του διαύλου, με ταυτόχρονη πολυεπίπεδη απώλεια λειτουργικότητας, και με αποτέλεσμα διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Ενδεικτικά θα αναφέρουμε τη μετάλλαξη 1795 insD η οποία οδηγεί στην, σχεδόν

αδιανόητη σε κλινικό επίπεδο, συνύπαρξη του LQTS και του BrS.<sup>59</sup>

Παρά ταύτα, σε αυτό που οι λειτουργικές μελέτες δεν απαντούν είναι πώς μεταξύ ασθενών φορέων της ίδιας μετάλλαξης του γονιδίου *SCN5A* παρουσιάζονται διαφορετικοί συνδυασμοί μικτών ή αποκλειστικών φαινοτύπων. Το ίδιο ερώτημα ουσιαστικά αφορά και στην ποικίλη διεισδυτικότητα και εκδηλωτικότητα που οι νόσοι συχνά παρουσιάζουν μεταξύ ασθενών φορέων διακριτών μεταλλάξεων των υπόλοιπων γονιδίων των καρδιακών διαύλων, που οδηγούν σε κλασικές μορφές των συνδρόμων, χωρίς σημαντική γενετική αλληλοεπικάλυψη. Οι παράγοντες του φύλου και της ηλικίας, συχνά αναφέρονται να μην συνεισφέρουν στις διαφοροποιήσεις αυτές.<sup>62</sup> Η εικόνα λοιπόν που έντονα διαμορφώνεται είναι ότι το κύριο γενετικό υπόστρωμα αποτελεί τον κεντρικό άξονα ενός κλινικού αποτελέσματος, αλλά ο τρόπος και ο βαθμός με τον οποίο εκφράζεται υπόκειται σε σημαντικού βαθμού τροποποίηση από επιπλέον παράγοντες.<sup>67,68</sup>

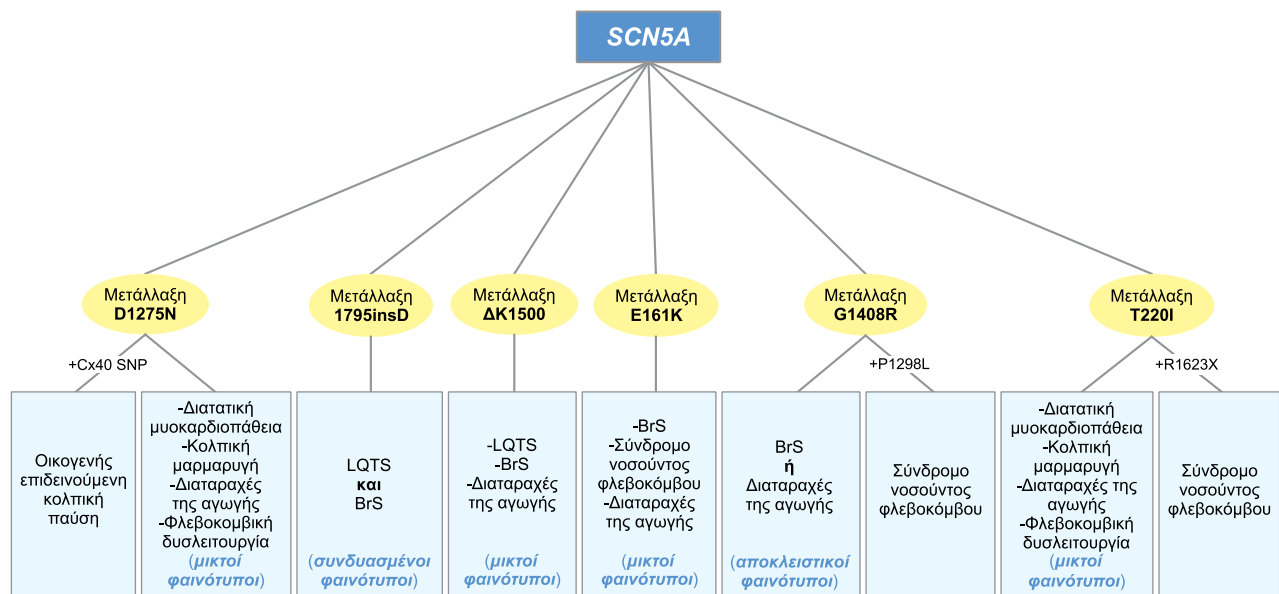
Με τον όρο «τροποποιητικοί παράγοντες» κυρίως αναφερόμαστε στους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες των οποίων οι επιδράσεις σχηματοποιούν το κλινικό αποτέλεσμα. Η άποψη που επικρατεί είναι ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες

πιθανώς κυρίως ευθύνονται για τις παροξυσμικές εκδηλώσεις των οικογενών συνδρόμων, ενώ οι γενετικοί παράγοντες κυρίως ενοχοποιούνται στη διαπρωσωπική ποικιλομορφία μεταξύ των ασθενών με κοινό κύριο παθολογικό υπόστρωμα.<sup>67</sup> Οι γενετικοί τροποποιητικοί παράγοντες αφορούν κυρίως τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) οι οποίοι και φυσιολογικά ευθύνονται για περίπου το 90% της γενετικής μας ποικιλομορφίας.<sup>68</sup>

Η γενετική τροποποίηση μέσω SNPs ασκείται είτε μέσω της αλληλεπίδρασης τους με το κύριο παθολογικό υπόστρωμα από το ίδιο γονίδιο, είτε από διαφορετικό γονίδιο, ενώ, ανά περίπτωση, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να παροξύνει την τελική παθολογική έκφραση ή να τη μετριάξει.<sup>68</sup> Ενδεικτικό παράδειγμα της άσκησης τροποποιητικής δράσης από το ίδιο γονίδιο είναι και ο SNP H558R του *SCN5A*, όπου η παρουσία του σε ομόζυγη μορφή (R558) σε συνδυασμό με οποιαδήποτε από τις μεταλλάξεις T512I, M1766L και R282H του *SCN5A*, μετριάξει σημαντικά την παθολογική τους έκφραση (λιγότερη απώλεια  $I_{Na}$ ).<sup>69-71</sup> Παρότι οι μοριακοί μηχανισμοί πίσω από τις δράσεις αυτές δεν είναι γνωστοί, τέτοιου τύπου φαινόμενα φαίνεται ότι συνεισφέρουν σημαντικά και στο βαθμό διεισδυτικότητας και στις εκλεκτικές φαινοτυπικές εκφράσεις των νοσημάτων.<sup>68</sup>

Η αναζήτηση γενετικής ποικιλομορφίας με τροποποιητική δράση πέραν του παθολογικού γονιδίου αναφοράς, ανοίγει μια πληθώρα πιθανοτήτων και οι γνώσεις μας γύρω από αυτό το θέμα είναι ακόμα πιο ελλιπείς. Για να σχηματίσουμε μια εικόνα, ενδεικτικά αναφέρουμε πρόσφατη μελέτη που έδειξε πως συγκεκριμένοι SNPs των γονιδίων των  $\alpha_2$  και  $\beta_1$  αδρενεργικών υποδοχέων σχετίζονται με αυξημένη συμπτωματολογία και κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων μεταξύ ασθενών με LQTS που φέρουν την ίδια παθολογική μετάλλαξη του LQT1.<sup>72</sup>

Η κατανόηση της φύσης των γενετικών τροποποιητικών παραγόντων είναι ο επόμενος κεντρικός στόχος στην κατανόηση των κληρονομικών αρρυθμιολογικών συνδρόμων. Για την εκπλήρωση του στόχου αυτού πιθανότερα να χρειαστεί η ματιά μας να είναι λιγότερο εστιασμένη. Ο ρόλος των μεταλλάξεων των καρδιακών διαύλων φαίνεται να εκτείνεται πέρα από τα μυοκύτταρα των κοιλιών και σε αυτά των κόλπων, στα εξειδικευμένα κύτταρα του συστήματος αγωγής, του φλεβοκόμβου και των ινών Purkinje, όπου ασκούν τη δράση τους μέσα από διαδικασίες αλληλεπίδρασης και ανάδρασης με δεκάδες άλλες πρωτεΐνες που συνθέτουν ένα πολύπλοκο, και κατά τόπους εξειδικευμένο, κυτταρικό περιβάλλον. Σε



**Σχήμα 3.** Γενετική επικάλυψη του γονιδίου *SCN5A* μέσω των μεταλλάξεων D1275N,<sup>56-58</sup> 1795insD,<sup>59-61</sup> ΔK1500,<sup>62</sup> E161K,<sup>63</sup> G1408R,<sup>64,55</sup> T220I.<sup>58,55</sup>

Μικτοί φαινότυποι = Ένα ή περισσότερα ή όλα τα παραπάνω. Συνδυασμένοι φαινότυποι = Όλα τα παραπάνω. Αποκλειστικοί φαινότυποι = Ένα από τα παραπάνω. +Cx40 SNP = Ο φαινότυπος εκδηλώνεται μόνο εφόσον συνυπάρχει συγκεκριμένος πολυμορφισμός του γονιδίου της κοννεξίνης 40. +P1298L/+R1623X = Ο φαινότυπος εκδηλώνεται μόνο εφόσον συνυπάρχουν και αυτές οι μεταλλάξεις (σύνθετη ετεροζυγωτία).

αυτή τη θεώρηση υπάρχει και μια ακόμα διάσταση, αυτή της πιθανής κυτταρικής επανασηματοποίησης που οι μεταλλάξεις των καρδιακών διαύλων μπορεί να επιφέρουν ως αποτέλεσμα της αθροιστικής παθολογικής τους δράσης. Τελευταία, εκφράζεται η άποψη πως οι μεταλλάξεις αυτές πιθανώς να διαταράσσουν και την αρχιτεκτονική του ενδοκυτταρικού περιβάλλοντος οδηγώντας τοπικά σε εστίες ίνωσης, απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου.<sup>67,73,74</sup> Αυτό φαίνεται να αφορά κυρίως τους διαύλους  $\text{Na}^+$  οι οποίοι έχουν σύνθετους φυσιολογικούς ρόλους στους κόλπους, τις κοιλίες και το σύστημα αγωγής.<sup>74</sup>

Μεταλλάξεις του γονιδίου *SCN5A* έχουν πρόσφατα εμπλακεί σε περιπτώσεις μικτών φαινοτύπων, με συνυπάρχουσα ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Σχήμα 3).<sup>57,58</sup> Επιπλέον, σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών με κλινικό φαινότυπο BrS, μερικοί εκ των οποίων ήταν φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου *SCN5A* και με «φυσιολογική» καρδιά κατά τον μη επεμβατικό κλινικό έλεγχο, ο ιστολογικός έλεγχος δειγμάτων ενδομυοκαρδιακών βιοψιών κατέγραψε δομικές αλλοιώσεις.<sup>75,76</sup> Το κατά πόσο το γενετικό αυτό υπόστρωμα συνεισφέρει στην ανάπτυξη δομικών αλλοιώσεων ή αυτά τα δύο συνυπάρχουν ανεξάρτητα και συνδυαστικά ευθύνονται για τον κλινικό φαινότυπο, απομένει να αποσαφηνιστεί.<sup>73</sup>

Η κλινική και βασική έρευνα των κληρονομικών καρδιακών νοσημάτων έχει να αντιμετωπίσει ακόμα πολλές προκλήσεις οι οποίες φαίνεται ότι θα χρειαστεί να απαντηθούν με συνδυαστικές προσεγγίσεις. Η συνεχής ανατροφοδότηση της πληροφορίας από την κλινική πράξη στην εργαστηριακή πρακτική, και πίσω, συγκροτεί μια συνεχή κυκλική συνεργασία που, ήδη σήμερα, οδηγεί στην παροχή καλύτερων υπηρεσιών υγείας και από την οποία κυρίως εξαρτάται η πρόοδος της κατανόησης των νοσημάτων αυτών. Με κάθε μας βήμα προς το μέλλον, η πληροφορία αυτή αποκτά συνεχώς προστιθέμενη αξία.

## Βιβλιογραφία

- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975; 89: 378-390.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80: 795-803.
- Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80: 805-811.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2*. *Circulation*. 2000; 102: 1178-1185.
- Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1-12.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391-1396.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998; 97: 457-460.
- Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death—the Brugada syndrome. *Europace*. 1999; 1: 156-166.
- Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V(1) to V(3) and sudden death. *Eur Heart J*. 2000; 21: 321-326.
- Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51: 1-22.
- Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 5-15.
- Grace AA. Brugada syndrome. *Lancet*. 1999; 354: 445-446.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392: 293-296.
- Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol*. 2005; 30: 9-54.
- Napolitano C, Priori SG. Brugada syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Sep 14; 1: 35.
- Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, et al. Sodium channel gene (*SCN5A*) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat*. 2003; 21: 651-652.
- Kotta CM, Anastasakis A, Gatzoulis K, Manolis AS, Stefanadis C. Novel sodium channel *SCN5A* mutations in Brugada syndrome patients from Greece. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 45-48.
- Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1575-1586.
- Sansom MS. Ion channels: structure of a molecular brake. *Curr Biol*. 1999; 9: R173-175.
- Delisle BP, Anson BD, Rajamani S, January CT. Biology of cardiac arrhythmias: ion channel protein trafficking. *Circ Res*. 2004; 94: 1418-1428.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation*. 1996; 94: 1996-2012.
- Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*. 2001; 104: 569-580.
- Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of  $\text{K}^+$  channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med*. 2001; 110: 50-59.
- Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of HERG  $\text{K}^+$ -channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 2208-2212.
- Wollnik B, Schroeder BC, Kubisch C, Esperer HD, Wieacker P, Jentsch TJ. Pathophysiological mechanisms of dominant

- and recessive KVLQT1 K<sup>+</sup> channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1943-1949.
26. Bianchi L, Shen Z, Dennis AT, et al. Cellular dysfunction of LQT5-minK mutants: abnormalities of IKs, IKr and trafficking in long QT syndrome. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1499-1507.
  27. Bianchi L, Priori SG, Napolitano C, et al. Mechanisms of I(Ks) suppression in LQT1 mutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279: H3003-3011.
  28. Brunner M, Peng X, Liu GX, et al. Mechanisms of cardiac arrhythmias and sudden death in transgenic rabbits with long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2246-59.
  29. Wang DW, Yazawa K, George AL Jr, Bennett PB. Characterization of human cardiac Na<sup>+</sup> channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 13200-13205.
  30. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest.* 2003; 112: 810-815.
  31. Grant AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med.* 2001; 110: 296-305.
  32. Tan HL, Bezzina CR, Smits JP, Verkerk AO, Wilde AA. Genetic control of sodium channel function. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 961-973.
  33. Bezzina CR, Rook MB, Wilde AA. Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovasc Res.* 2001; 49: 257-271.
  34. Balsler JR. Sodium «channelopathies» and sudden death: must you be so sensitive? *Circ Res.* 1999; 85: 872-874.
  35. Viswanathan PC, Balsler JR. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2004; 14: 28-35.
  36. Baroudi G, Napolitano C, Priori SG, Del Bufalo A, Chahine M. Loss of function associated with novel mutations of the SCN5A gene in patients with Brugada syndrome. *Can J Cardiol.* 2004; 20: 425-430.
  37. Keller DI, Barrane FZ, Gouas L, et al. A novel nonsense mutation in the SCN5A gene leads to Brugada syndrome and a silent gene mutation carrier state. *Can J Cardiol.* 2005; 21: 925-931.
  38. Vatta M, Dumaine R, Antzelevitch C, et al. Novel mutations in domain I of SCN5A cause Brugada syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002; 75: 317-324.
  39. Berthet M, Denjoy I, Donger C, Demay L, Hammoude H, Klug D, Schulze-Bahr E, Richard P, Funke H, Schwartz K, Coumel P, Hainque B, Guicheney P. C-terminal HERG mutations: the role of hypokalemia and a KCNQ1-associated mutation in cardiac event occurrence. *Circulation.* 1999 Mar 23; 99: 1464-1470.
  40. Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Benaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation.* 1997; 96: 2778-2781.
  41. Ohno S, Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Makiyama T, Itoh H, Akao M, Hancox JC, Kita T, Horie M. N- and C-terminal KCNE1 mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 332-340.
  42. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation.* 2007 May 15; 115: 2481-2489.
  43. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, Sacher F, Kyndt F, Schott JJ, Albuissou J, Mabo P, Bezzina CR, Le Marec H, Wilde AA. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 341-348.
  44. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004; 109: 2394-2397.
  45. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation.* 2004; 109: 30-35.
  46. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005; 96: 800-807.
  47. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003; 299: 251-254.
  48. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res.* 2005; 68: 433-440.
  49. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 394-396.
  50. Xia M, Jin Q, Bendahhou S, et al. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 332: 1012-1019.
  51. Yang Y, Xia M, Jin Q, et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 899-905.
  52. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet.* 1999; 23: 20-21.
  53. Probst V, Kyndt F, Potet F, et al. Haploinsufficiency in combination with aging causes SCN5A-linked hereditary Lenègre disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 643-652.
  54. Akai J, Makita N, Sakurada H, et al. A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Lett.* 2000; 479: 29-34.
  55. Benson DW, Wang DW, Dymont M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest.* 2003; 112: 1019-1028.
  56. Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res.* 2003; 92: 14-22.
  57. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation.* 2004; 110: 2163-2167.
  58. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 2005; 293: 447-454.
  59. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na<sup>(+)</sup> channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res.* 1999; 85: 1206-1213.
  60. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C, Baartscheer A, Wilde AA, Balsler JR. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na<sup>(+)</sup> channel. *Circ Res.* 2000; 86: E91-97.

61. Clancy CE, Rudy Y. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation*. 2002; 105: 1208-1213.
62. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1201-1209.
63. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 38: 969-981.
64. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001; 104: 3081-3086.
65. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Genetic predisposition and cellular basis for ischemia-induced ST-segment changes and arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2007; 40: S26-29.
66. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Novel mutation in the SCN5A gene associated with arrhythmic storm development during acute myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 1072-1080.
67. Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res*. 2004; 94: 140-145.
68. Scicluna BP, Wilde AA, Bezzina CR. The primary arrhythmia syndromes: same mutation, different manifestations. Are we starting to understand why? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 445-452.
69. Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest*. 2003; 111: 341-346.
70. Ye B, Valdivia CR, Ackerman MJ, Makielski JC. A common human SCN5A polymorphism modifies expression of an arrhythmia causing mutation. *Physiol Genomics*. 2003; 12: 187-193.
71. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation*. 2006; 114: 368-376.
72. Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L, et al. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 920-929.
73. Saffitz JE. Structural heart disease, SCN5A gene mutations, and Brugada syndrome: a complex ménage à trois. *Circulation*. 2005; 112: 3672-3674.
74. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007; 116: 2325-2345.
75. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 112: 3680-3687.
76. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005; 112: 2769-2777.
77. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996; 12: 17-23.
78. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001; 105: 511-519.
79. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 1999; 97: 175-187.
80. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet*. 1997; 17: 338-340.