

Γενετική και κλινική πράξη στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Κάτι από το αύριο στο σήμερα

ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ MD, PHD

Μονάδα Κληρονομικών Παθήσεων Καρδιάς
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρητηρίου

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, γενετικά αίτια

Επικοινωνία

A. Αναστασάκης MD, PhD

Αναπληρωτής Διευθυντής,

Υπεύθυνος Μονάδας Κληρονομικών Παθήσεων Καρδιάς

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

anastasakis@ocsc.gr

Τις τελευταίες δεκαετίες είμαστε μάρτυρες ενός συγκλονιστικού ταξιδιού στο πεδίο των κληρονομικών μυοκαρδιοπαθειών, που ξεκίνησε το 1990 με την ανακάλυψη της πρώτης παθολογικής μετάλλαξης του γονιδίου της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Οι εξελίξεις στον τομέα των τεχνικών ανάλυσης της γενετικής αλληλουχίας εκτόξευσαν τη δυνατότητα ανακάλυψης μεταλλάξεων και τώρα μπορούμε να επιτύχουμε την ανάλυση του γονιδιώματος ενός ατόμου με μια μόνο εξέταση. Διαφοροποιήσεις σε εκατοντάδες γονίδια έχουν ανακαλυφθεί και η γενετική εξέταση έχει μετακινηθεί από το επίπεδο των ερευνητικών εργαστηρίων στην καθημερινή κλινική πράξη. Παράλληλα, με την τεχνολογική επανάσταση έχουμε τη δυνατότητα να εξελίξουμε την αντίληψή μας και να κατανοήσουμε καλύτερα την παθογένεια των μυοκαρδιοπαθειών.

Για πάνω από 50 χρόνια, ο όρος υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια διαταραχή του μυοκαρδίου που ορίζεται από ένα αυξημένο πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (LV), που δεν μπορεί να αποδοθεί σε μη φυσιολογικές συνθήκες φόρτισης.

Η οικογενειακή φύση της νόσου έχει αναγνωριστεί από τότε που περιγράφηκε για πρώτη φορά. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει ανιχνευθεί ένας μεγάλος αριθμός σπάνιων, αιτιολογικών γενετικών παραλλαγών, κυρίως αυτοσωματικού επικρατούντος τύπου (AD), με τη μεγαλύτερη υποομάδα να εμφανίζεται σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομερίου.

Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε σε διάφορες προσπάθειες να οριστεί η HCM αποκλειστικά ως ασθένεια του σαρκομερίου, αλλά το γεγονός ότι >50% των ασθενών με κλινική διάγνωση δεν έχουν εμφανή παραλλαγή σαρκομερικού γονιδίου έχει οδηγήσει στο να επικρατήσει η μορφολογική ορολογία για τη διαχείριση της νόσου.

Οι ραγδαίες εξελίξεις στα κλινικά διαγνωστικά εργαλεία και στους γενετικούς ελέγχους οδηγούν σε νέα προσέγγιση, στην οποία ο φαινότυπος του αυξημένου πάχους τοιχώματος της LV είναι μόνο το πρώτο βήμα προς μια αιτιολογική διάγνωση και στοχευμένη θεραπεία.

Γενετικά αίτια της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας

Το πρώτο γονίδιο που ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση μη συνδρομικού HCM ήταν το MYH7, που κωδικοποιεί τη βαριά αλυσίδα βήτα-μυοσίνης, το κύριο συστατικό του σαρκομερίου.

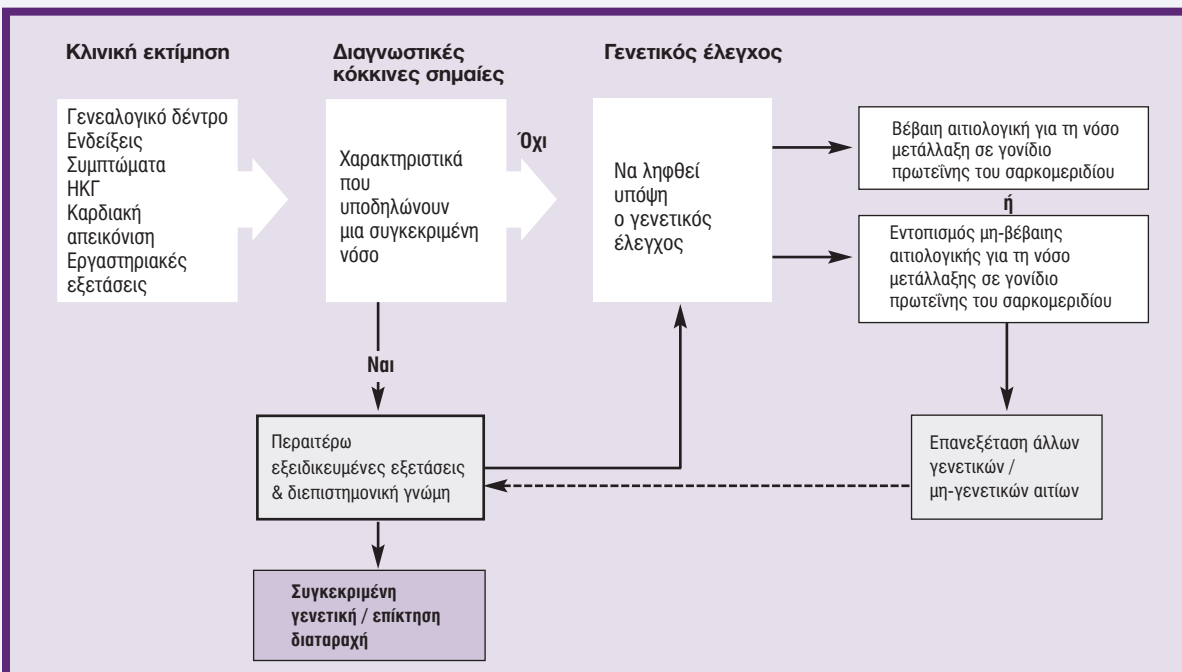
Πρόσθετες οικογενειακές μελέτες εντόπισαν παραλλαγές που προκαλούν νόσο σε γονίδια που κωδικοποιούν άλλα συστατικά σαρκομερίων, συμπεριλαμβανομένων MYBPC3 (πρωτεΐνη C που δεσμεύει τη μυοσίνη), TNNT2 (τροπονίνη T) και TNNI3 (τροπονίνη I).

Αυτές οι ανακαλύψεις καθιέρωσαν σταδιακά την έννοια της HCM ως ασθένεια του σαρκομερίου και τα πρώτα οκτώ γονίδια του σαρκομερίου που περιγράφησαν παραμένουν εκείνα με τα ισχυρότερα στοιχεία παθογένειας και αντιπροσωπεύουν πάνω από το 90% των θετικών σε γονότυπο κρουσμάτων.

Η εμφάνιση των τεχνικών αλληλουχίας υψηλής απόδοσης στα μέσα της δεκαετίας του 2000 διευκόλυνε προσεγγίσεις υποψήφιων γονιδίων σε μεγάλες ομάδες ασθενών. Αυτές οι προσεγγίσεις οδήγησαν στην ανακάλυψη παραλλαγών σε μη σαρκομερικά γονίδια με μέτρια έως ισχυρή συσχέτιση με HCM, συμπεριλαμβανομένων JPH2 (junctophilin), CSRP3 (κυστεΐνη και πρωτεΐνη πλούσια σε γλυκίνη 3), FHOD3 (τομέας ομολογίας 2 φορμίνης που περιέχει 3), ΑΛΠΚ3 (άλφα-πρωτεϊνική κινάση 3), TRIM63 [τριμερές μοτίβο που περιέχει 63, με αυτοσωμική υπολειπόμενη (AR) κληρονομικότητα], PLN (φωσφολαμβάνη) και FLNC (φιλαμίνη C).

Διάγνωση και οικογενειακός έλεγχος

Η διάγνωση της HCM βασίζεται στον εντοπισμό αυξημένου πάχους του τοιχώματος της LV με οποιαδήποτε μέθοδο απεικόνισης. Ο φαινότυπος όμως της νόσου περιλαμβάνει επίσης ίνωση του μυοκαρδίου, μορφολογικές ανωμαλίες της μιτροειδικής συσκευής, διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες.



Λόγω της διαφορετικής αιτιολογίας της νόσου, η ανίχνευση αυξημένου πάχους του τοιχώματος της LV που δεν οφείλεται σε συνθήκες φόρτισης, θα πρέπει να μας οδηγήσει σε μια συστηματική αναζήτηση της υποκείμενης αιτίας.

Η εύρεση μιας πιθανής παθογόνου/παθογόνου παραλλαγής σε γονίδια που είναι γνωστό ότι προκαλούν HCM βελτιώνει τη διαγνωστική βεβαιότητα. Ο γενετικός έλεγχος συνιστάται σε όλες τις διεθνείς οδηγίες για το σκοπό αυτό.

Η συχνότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου εξαρτάται από την ηλικία και θα πρέπει να είναι πιο συχνή (έως κάθε χρόνο) κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή και κάθε 3-5 χρόνια αργότερα, στην ενήλικη ζωή.

Διαφορική διάγνωση

Οι ειδικές κατηγορίες HCM που δεν προκαλούνται από καρδιακές μεταλλάξεις σαρκομερικών γονιδίων αναφέρονται συχνά ως «φαινοκόπιες» της HCM και περιλαμβάνουν διάφορες διαταραχές όπως διαταραχές αποθήκευσης γλυκογόνου, διαταραχές λυσοσωμικής αποθήκευσης, μιτοχονδριακές κυτταροπάθειες, καρδιακή αμυλοείδωση, διαταραχές του μεταβολισμού λιπαρών οξέων, νευρο-καρδιοπροσωπικά-δερματικά σύνδρομα ή RASopathies και νευρομυϊκές διαταραχές.

Παρά τις περισσότερες από έξι δεκαετίες έρευνας, οι υποτύποι της μυοκαρδιοπάθειας εξακολουθούν να ορίζονται από σχετικά απλά κλινικά χαρακτηριστικά και όχι από συγκεκριμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Στην περίπτωση της HCM, το καθοριστικό χαρακτηριστικό είναι η αύξηση του πάχους του κοιλιακού τοιχώματος της LV και όχι, όπως υποδηλώνει το όνομα, η οριστική απόδειξη της υπερτροφίας των καρδιομυοκυττάρων. Πραγματικά, αυτό σημαίνει ότι η διαφορική διάγνωση της HCM θα πρέπει να περιλαμβάνει άλλα κοινά και σπάνια γενετικά χαρακτηριστικά, καθώς και επίκτητες διαταραχές.

Γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με αυξημένο πάχος τοιχώματος της LV περιλαμβάνουν τη νόσο Anderson Fabry, την παραλλαγή TTR αμυ-

λοιδούς, το PRKAG2 σύνδρομο και τη νόσο Danon. Ένας αριθμός συνδυασμένων χαρακτηριστικών από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση μπορεί να υποδηλώνει μια συγκεκριμένη αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων των προτύπων κληρονομικότητας, της ηλικίας κατά την παρουσίαση και των εξωκαρδιακών εκδηλώσεων.

Η καθιέρωση μιας διάγνωσης έχει άμεσες κλινικές επιπτώσεις, καθώς ορισμένες από αυτές τις καταστάσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσαρμοσμένη θεραπεία. Οι ειδικές διαγνώσεις έχουν επίσης προγνωστική σημασία. Για παράδειγμα, η αμυλοείδωση, η νευρομυϊκή (π.χ. αταξία του Friedrich) και ορισμένες μεταβολικές καταστάσεις έχουν χειρότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με το σαρκομερικό HCM.

Η διαστρωμάτωση κινδύνου

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ESC 2023, AHA 2024 προτείνουν μια προσέγγιση του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου κατά την οποία λαμβάνεται υπόψη η παρουσία ενός ή περισσότερων κλινικών παραγόντων και ο calculator της ESC 2014 σε συνδυασμό και με τους νέους ανεξάρτητους δείκτες, όπως η ίνωση, το ανεύρυσμα κορυφής και η επηρεασμένη λειτουργικότητα της LV. Η μέθοδος αυτή δεν αφορά τις ειδικές μορφές (phenocopies).

Η προεμφυτευτική διάγνωση

Σε ένα πλαίσιο αναπαραγωγικής ιατρικής, ο εντοπισμός μιας παθογόνου παραλλαγής επιτρέπει τον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο (PGT). Σε αυτή τη διαδικασία, τα έμβρυα δημιουργούνται από in vitro γονιμοποίηση και όσα δεν φέρουν την παθογόνο παραλλαγή επιλέγονται για επακόλουθη εμφύτευση και εγκυμοσύνη.

Η θεραπεία της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας

Πέρα από τις κλασικές μεθόδους θεραπείας που χρησιμοποιούσαμε έως τώρα στην διαχείριση ασθενών με HCM όπως:

Συμβατικά Φάρμακα

- Β αναστολείς
- Αναστολείς του ασβεστίου (βεραπαμίλη)
- Διοσπυραμίδη
- Διουρητικά

Επεμβατικές Θεραπείες

- Εμφυτεύσιμοι απινιδωτές
- Μυεκτομή
- Septal ablation
- Ablation κολπικής μαρμαρυγής

Η Ιατρική ακριβείας

Ανατέλλει μια νέα εποχή με φάρμακα που παρεμβαίνουν με μεγαλύτερη ακρίβεια και συγκεκριμένη στόχευση στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Οι μικρομοριακοί αναστολείς αλλοστερικής καρδιακής μυοσίνης είναι οι πρώτες ειδικές για τη νόσο θεραπείες για την HCM. Αυτή η νέα κατηγορία φαρμάκων αναπτύχθηκε με βάση την καλύτερη μηχανιστική κατανόηση των παθολογικών παραλλαγών στη βαριά αλυσίδα της βήτα μυοσίνης.

Κοινά χαρακτηριστικά αυτών των γενετικών παραλλαγών ήταν η αυξημένη παραγωγική δύναμη, η υψηλότερη ταχύτητα αλληλεπίδρασης ακτίνης-μυοσίνης και η μεγαλύτερη κατανάλωση ενέργειας, με μειωμένο ποσοστό κεφαλών μυοσίνης σε υπερ-χαλαρή κατάσταση.

Ο πρώτος στην κατηγορία παράγοντας, το mavacamten, αυξάνει τον αριθμό των κεφαλών μυοσίνης σε μια εξαιρετικά χαλαρή κατάσταση και επομένως οδηγεί σε χαμηλότερη συσταλτική δύναμη ακτίνης-μυοσίνης και χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας. Σε μοντέλα ποντικών που φέρουν MYH6 παραλλαγές, το mavacamten εξασθένησε τη φαινοτυπική ανάπτυξη όταν χορηγήθηκε νωρίς, πριν από την ανάπτυξη της υπερτροφίας της LV.

Σε ασθενείς με συμπτωματική αποφρακτική HCM, μια δοκιμή Φάσης 3 ορόσημο (EXPLORER-HCM) έδειξε ότι το mavacamten βελτιώνει την ικανότητα άσκησης, τα συμπτώματα και τις δια-

βαθμίσεις LVOT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στη συνέχεια (VALOR-HCM) έδειξε σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών με ένδειξη για θεραπείες μείωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ένα άλλο μόριο αναστολέα καρδιακής μυοσίνης, το aficamten, ολοκλήρωσε πρόσφατα μια κλινική μελέτη Φάσης 3 (SEQUOIA-HCM) και έδειξε σημαντικό όφελος.

Θεραπείες που στοχεύουν τα γονίδια

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για τη δυνατότητα θεραπειών που στοχεύουν το υποκείμενο γενετικό ελάττωμα στις καρδιομυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένων μηχανισμών γονιδιακής επιδιόρθωσης μέσω CRISPR/cas9, διόρθωσης ματίσματος, αντικατάστασης γονιδίων και μεθόδων παρεμβολής RNA που οδηγούν σε γονιδιακή σίγηση.

... και στο μέλλον

Παρά τις σημαντικές προόδους στην κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του DNA, η πλήρης κατανόησή του παραμένει ένα έργο σε εξέλιξη. Οι κοινωνικές επιπτώσεις της νέας αυτής εποχής προκαλούν διάφορα σενάρια, μερικά αισιόδοξα και άλλα λιγότερο.

Το ερώτημα που τίθεται είναι αν μπορούμε να αξιοποιήσουμε αυτή τη δύναμη για το συλλογικό όφελος του ανθρώπινου είδους. Θα συμβάλει η γνώση που προσφέρει η δομή του DNA στην ενίσχυση των αδύναμων ή θα χρησιμοποιηθεί για να διευρύνει τις ανισότητες, ενισχύοντας περισσότερο όσους ήδη βρίσκονται σε ισχυρή θέση;

Αν και ο άνθρωπος συχνά λειτουργεί ανταγωνιστικά, παραμένει επίσης βαθιά κοινωνικό ον. Στην πορεία της ιστορίας, το είδος μας κατάφερε να επιβιώσει μέσα από τη συλλογικότητα και τη συνεργασία. Το μέλλον θα δείξει πώς θα διαχειριστούμε αυτή τη νέα πραγματικότητα.

Βιβλιογραφία

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023
3. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, Dearani JA, Epps KC, Evanovich L, Ferrari VA, Joglar JA, Khan SS, Kim JJ, Kittleson MM, Krittanawong C, Martinez MW, Mital S, Naidu SS, Saberi S, Semsarian C, Times S, Waldman CB; Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024