

Η γενετική στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Σύγχρονες προσεγγίσεις

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ

Πρόεδρος ΕΚΕ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) αποτελεί μια μυοκαρδιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένο πάχος τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, οφειλόμενο σε μεγάλο βαθμό σε παθολογικές διαφοροποιήσεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομεριδίου. Ο γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται για τη διαγνωστική επιβεβαίωση και τον οικογενειακό έλεγχο, καθώς και για τον εντοπισμό ασθενών που απαιτούν ξεχωριστή παρακολούθηση αλλά και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Νέα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ σπάνιων και συνηθών μορφών της νόσου και η εμφάνιση θεραπειών που στοχεύουν σε παθογόνους μηχανισμούς ειδικούς για τη νόσο, οδηγούν σε μια νέα εποχή γενετικών μελετών στην κλινική πράξη.¹ Το πρώτο γονίδιο που ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση ιδιοπαθούς HCM ήταν το MYH7, το οποίο κωδικοποιεί τη βαριά αλυσίδα βήτα-μυοσίνης. Οι τεχνικές προσδιορισμού αλληλουχίας υψηλής απόδοσης στα μέσα της δεκαετίας του 2000 διευκόλυναν την αξιολόγηση υποψηφίων γονιδίων σε μεγάλες ομάδες ασθενών και μελέτες ολόκληρων εξωμάτων, οδηγώντας στην ανακάλυψη παραλλαγών σε γονίδια μη σαρκομερίου με μέτρια έως ισχυρή συσχέτιση με τη HCM.²

Ο γενετικός έλεγχος συνιστάται στη διάγνωση και τον έλεγχο ασθενών με HCM. Η χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου είναι ακόμη μεγαλύτερη όταν υπάρχει προγνωστικό όφελος για την οικογένεια του ασθενούς και τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης HCM.³ Η συχνότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου εξαρτάται από την ηλικία και θα πρέπει να είναι πιο συχνή κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή και κάθε 3-5 χρόνια αργότερα στην ενήλικη ζωή. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη κούρπη που περιελάμβανε ενήλικες στην αρχή της παρακολούθησης, η διεπίδραση της νόσου σε χρονικό διάστημα 10-15 ετών ήταν σημαντική (46%), με το ανδρικό φύλο και το παθολογικό ΗΚΓ να σχετίζονται με υψηλότερη διεπίδραση.¹ Στο πλαίσιο αναπαραγωγικής ιατρικής, ο εντοπισμός μιας παθογόνου παραλλαγής επιτρέπει τον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο (PGT), με στόχο τη δημιουργία εμβρύων μέσω εξωσωματικής γο-

νιμοποίησης επιλέγοντας εκείνα που δεν φέρουν την παθογόνο παραλλαγή για επακόλουθη εμφύτευση και εγκυμοσύνη.⁴ Ο επιβεβαιωτικός γενετικός έλεγχος είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δειγματοληψία χοριακής λάχνης ή αμνιοπαρακέντηση) είτε μετά τον τοκετό συνιστάται συνήθως για την επιβεβαίωση του πραγματικού γονότυπου.

Ο γενετικός έλεγχος προσφέρει σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία στη διαχείριση της HCM, τόσο για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου αλλά και την εξατομίκευση των θεραπειών. Παράλληλα, οι νέες θεραπείες υπόσχονται μια νέα εποχή για την αντιμετώπιση της νόσου, ενώ η κατανόηση της αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων ανοίγει τον δρόμο για πιο σύνθετα μοντέλα πρόβλεψης.

Βιβλιογραφία

1. Luis R Lopes, Carolyn Y Ho, Perry M Elliott. *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 30, 7 August 2024, Pages 2727–2734, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae421>
2. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999–1006. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-1)
3. 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>
4. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, Michels M, Olivotto I, Day SM, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol* 2017; 2:1153–60. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2352>