

# Genetika kardiomiopatija

---

**Marunica, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:857489>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Antonio Marunica  
Genetika kardiomiopatija  
Diplomski rad

Rijeka 2024

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Antonio Marunica  
Genetika kardiomiopatija  
Diplomski rad

Rijeka 2024

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. Prof.dr.sc. Saša Ostojić, dr. med.
2. Izv. prof. dr.sc. Lara Batičić, dipl. sanit. ing.
3. Doc. Dr. sc. Sanja Dević-Pavlić, dipl. sanit. ing.

Rad sadrži \_\_\_\_\_ 50 \_\_\_\_\_ stranica, \_\_1\_\_ sliku, \_\_\_\_1\_\_\_\_ tablicu, \_\_16\_\_ literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Nini Perezi, dr. med. na strpljenju, stručnim savjetima i vodstvu kroz oblikovanje ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj majci Danijeli na nepresušnoj potpori i ljubavi svih ovih godina, a bez koje ja ne bih bio ovo što sam danas i kojoj dugujem sve ono što ću i biti jednog dana.

Zagledajmo se unutra. Unutra je temelj svega dobroga i ono će uvijek bujati, samo ako budeš kopao.

Marko Aurelije

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija i klasifikacija .....	1
2. SVRHA RADA .....	5
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	6
3.1. Anatomsko-fiziološki-molekularni pregled .....	6
3.1.1. Dilatativna kardiomiopatija .....	6
3.1.2. Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) .....	8
3.1.3. Restriktivna kardiomiopatija (RCM).....	10
3.1.4. Aritmogena kardiomiopatija (ACM).....	12
3.1.5. Neklasificirane kardiomiopatije .....	14
3.2. Ehokardiografska analiza .....	16
3.3. Molekularna osnova .....	18
3.4. Genetičko testiranje i kliničke implikacije .....	33
3.4.1. Uloga genetičkog testiranja u dijagnozi i prognozi .....	33
3.4.2. Izazovi i ograničenja.....	34
3.5. Terapijske mogućnosti: genska terapija i personalizirana medicina .....	37
4. Rasprava .....	43
5. Zaključak.....	44
6. Sažetak .....	45

7. Summary .....	46
8. Literatura .....	48
9. Životopis.....	50

## POPIS KRATICA

AAV – adeno-asocirani virus (eng. adeno-associated virus)

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *angiotensin-converting enzyme*)

ACM – aritmogena kardiomiopatija (eng. *arrhythmogenic cardiomyopathy*)

ACMG – Američko društvo za medicinsku genetiku (eng. *American College of Medical Genetics*)

AD – autosomno dominantno

AHA – Američko kardiološko društvo (eng. *American Heart Association*)

AR – autosomno recesivno

ARVC – aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula (eng. *arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy*)

DCM – dilatativna kardiomiopatija (eng. *dilatative cardiomyopathy*)

ESC – europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*)

GRT – genska nadomjesna terapija (eng. *gene replacement therapy*)

GST – terapija utišavanja gena (eng. *gene silencing therapy*)

HCM – hipertrofična kardiomiopatija (eng. *hypertrophic cardiomyopathy*)

HF – zatajivanje srca (eng. *heart failure*)

ICD – implantabilni kardioverter defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*)

LNP – nanočestice lipida (eng. *lipid nanoparticles*)

LV – lijevi ventrikul

LVH – hipertrofija lijeve klijetke (eng. *left ventricular hypertrophy*)

LVNC – nekompaktna kardiomiopatija lijeve klijetke (eng. *left ventricular non-compaction*)

NGS – sekvencioniranje sljedeće generacije (eng. *next generation sequencing*)

RCM – restriktivna kardiomiopatija (eng. *restrictive cardiomyopathy*)

SCD – iznenadna srčana smrt (eng. *sudden cardiac death*)



SNP – polimorfizam jednog nukleotida (eng. *single nucleotide polymorphism*)

VT – ventrikularna tahikardija

VUS – varijanta nepoznatog značaja (eng. *variant of unknown significance*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

## 1. UVOD

Kardiomiopatije su primarne bolesti srca (1). Suvremena definicija kardiomiopatija definira ih kao poremećaj miokarda u kojem je srčani mišić strukturno i funkcionalno abnormalan u odsutnosti bolesti koronarnih arterija, hipertenzije, valvularne bolesti srca i prirođene srčane bolesti koji bi bili dovoljni da objasne uočenu abnormalnost miokarda (2). One uključuju niz poremećaja miokarda koji se manifestiraju različitim strukturalnim i funkcionalnim fenotipovima i često su genetički uvjetovani. Iako su ranije definirane kao bolesti koje također uključuju bolest miokarda uzrokovanu poznatim kardiovaskularnim uzrocima (kao što je hipertenzija, ishemijska bolest srca ili valvularna bolest), trenutne definicije kardioloških društava isključuju srčanu bolest koja je sekundarna takvim kardiovaskularnim poremećajima.

### 1.1 Definicija i klasifikacija

SZO je 1980. godine definirala kardiomiopatije kao "bolesti srčanog mišića nepoznatog uzroka" kako bi ih razlikovala od srčane disfunkcije uzrokovane poznatim kardiovaskularnim entitetima kao što su hipertenzija, ishemijska bolest srca ili valvularna bolest. Međutim, u kliničkoj praksi izraz "kardiomiopatija" također se primjenjuje za bolesti poznatog kardiovaskularnog uzroka (npr. "ishemična kardiomiopatija" i "hipertenzivna kardiomiopatija"). Kao rezultat toga, 1995. godine WHO/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) proširili su klasifikaciju, koja od tada uključuje sve bolesti koje zahvaćaju srčani mišić, i uzeli u obzir etiologiju, kao i dominantnu patofiziologiju. U ovoj

klasifikaciji iz 1995. kardiomiopatije su definirane kao "bolesti miokarda povezane sa srčanom disfunkcijom" (1). Klasificirane su prema anatomiji i fiziologiji u sljedeće vrste, od kojih svaka ima više različitih uzroka: dilatativna kardiomiopatija (DCM), hipertrofična kardiomiopatija (HCM), restriktivna kardiomiopatija (RCM), aritmogena kardiomiopatija/displazija desne klijetke (ARNC/D) te još postoji i skupina neklasificiranih kardiomiopatija (3).

Kardiomiopatije koje su povezane sa specifičnim srčanim ili sistemskim poremećajima općenito spadaju u jedan ili više gore navedenih morfoloških tipova. Ove kategorije uključene su u naknadne klasifikacijske sustave Američke udruge za srce/Europskog kardiološkog društva (AHA/ESC). Etiologije uključuju mnoštvo genetičkih, upalnih, metaboličkih, toksičnih i drugih bolesti. Klasifikacijski sustav WHO/ISFC iz 1995. uključio je ishemijsku, valvularnu i hipertenzivnu bolest među uzroke kardiomiopatije. AHA je 2006. godine predložila suvremenu definiciju i klasifikaciju kardiomiopatija. Predložene su sljedeće definicije: "Kardiomiopatije su heterogena skupina bolesti miokarda povezanih s mehaničkom i/ili električnom disfunkcijom koje obično (ali ne uvijek) pokazuju neodgovarajuću ventrikularnu hipertrofiju ili dilataciju i uzrokovane su nizom uzroka koji su često genetičke prirode. (4) Ove bolesti su ili ograničene na srce ili su dio generaliziranih sistemskih poremećaja, često dovodeći do kardiovaskularne smrti ili progresivnog invaliditeta povezanog sa zatajenjem srca" (1). Kardiomiopatije se kategoriziraju u dvije skupine: primarne kardiomiopatije (pretežno zahvaćaju srce) i sekundarne kardiomiopatije (popraćene zahvaćenošću drugih organskih sustava). Primarne kardiomiopatije dalje se dijele na one koje su genetičke, mješovite (pretežno negenetičke) ili stečene. Genetičke kardiomiopatije uključuju HCM, aritmogenu kardiomiopatiju (ACM; uključujući ARVC), nekompaktnu kardiomiopatiju lijeve klijetke, PRKAG2, bolesti skladištenja glikogena lamina i danona, poremećaje provođenja,

mitohondrijske miopatije i poremećaje ionskih kanala. (1) Mješovite kardiomiopatije uključuju DCM i RCM. Stečene kardiomiopatije uključuju miokarditis induciran stresom (takotsubo), povezan s peripartalnim razdobljem, induciran tahikardijom i u dojenčadi majki s o inzulinu ovisnim dijabetesom. Glavno odstupanje predložene definicije kardiomiopatija u odnosu na prethodne klasifikacije je uključivanje ionskih kanalopatija kao primarnih kardiomiopatija, unatoč odsutnosti većih strukturnih abnormalnosti (5). Geni koji doprinose pojavi HCM-a češće se identificiraju nego geni koji doprinose razvitku DCM-a ili RCM-a. (2) Međutim, dostupni podaci sugeriraju da mali dio kardiomiopatija klasificiranih kao stečene u AHA shemi, uključujući miokarditis, imaju genetički doprinos (3). Godine 2008. radna skupina ESC-a za bolesti miokarda i perikarda predstavila je ažuriranu klasifikaciju WHO/ISFC u kojoj je kardiomiopatija definirana kao: "poremećaj miokarda u kojem je srčani mišić strukturno i funkcionalno abnormalan u odsutnosti bolesti koronarnih arterija, hipertenzije, valvularne bolesti srca i kongenitalne srčane bolesti koja je dovoljna da objasni uočenu abnormalnost miokarda" (3). ESC klasifikacija trebala bi biti posebno korisna u svakodnevnoj kliničkoj praksi (6). Klasifikacijski sustavi AHA i ESC razlikuju se od ranije WHO/ISFC klasifikacije u naglašavanju razlike između obiteljskih/genetičkih i neobiteljskih/negenetičkih uzroka kardiomiopatije i isključivanju bolesti srca izazvane bolestima koronarnih arterija, valvularnim ili kongenitalnim srčanim poremećajima (7). ESC klasifikacija razlikuje se od AHA klasifikacije po tome što također isključuje ionske kanalopatije (4). MOGE(S) klasifikaciju za nomenklaturu kardiomiopatije temeljenu na fenotipu i fenotipu odobrila je Svjetska kardiološka federacija 2013. godine (8). Ovaj predloženi sustav inspiriran je TNM klasifikacijom malignih tumora i ne uključuje ionske kanalopatije. Klinička primjenjivost ovog sustava još nije u potpunosti jasna. Ovaj sustav uključuje bilježenje pet atributa: Morfofunkcionalna (M) oznaka

označava deskriptivnu fenotipsku dijagnozu (npr. MD = DCM); oznaka zahvaćenosti organa (O) označava je li prisutna srčana i/ili ekstrakardijalna zahvaćenost povezana s primarnim uzrokom bolesti srca (npr. OH+K = zahvaćenost srca i bubrega); oznaka genetičkog ili obiteljskog nasljeđa (G) označava prirodu genetičkog prijenosa (npr. GAD =autosomno dominantno); etiološka napomena (E) pruža opis specifičnog uzroka (npr. specifični gen i mutacija kao u EG-MYH7[p.Arg403Glu]) te naposljetku fakultativno dodavanje pojma funkcionalnog statusa (S) - (npr. SC-II = stadij C bolesti prema New York Heart Association [NYHA], funkcionalna klasa II (9). MOGE(S) sustav bodovanja u rasponu od 0 do 4 (dodjeljujući jedan bod za svaki atribut, tj. ekstrakardijalnu zahvaćenost, genetičku predispoziciju, okolišne čimbenike, NYHA klasifikaciju  $\geq$ III) pokazao je da je rezultat  $\geq 2$  bio je povezan s lošijim ishodom u bolesnika s DCM-om, podupirući ovu klasifikaciju za predviđanje rizika od kardiovaskularnih događaja (4). Opisani sustavi klasifikacije temelje se na dominantnim kliničkim, morfološkim i funkcionalnim karakteristikama koje se očituju na pacijentu individualno. Iako su simptomi ograničenja tjelesne aktivnosti, zatajenje srca i aritmija obilježje svih kardiomiopatija, postoje određene specifičnosti koje će biti spomenute.

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je na temelju dostupne znanstvene literature dati pregled različitih vrsta kardiomiopatija, kao i opisati njihovu genetičku podlogu u etiološkom kontekstu. Cilj je prikazati patofiziološke mehanizme, posljedice navedenih poremećaja na rad srca, kao i na cijeli organizam te potomke/srodnike pacijenata. Također, fokus će biti stavljen i na moderne terapijske mogućnosti u sklopu koncepta personalizirane medicine.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Anatomsko-fiziološki-molekularni pregled

##### 3.1.1. Dilatativna kardiomiopatija

Dilatativna kardiomiopatija bolest je koja se javlja najčešće u odrasloj dobi između 40. i 60. godine života iako se može javiti i u djetinjstvu, a u kojoj dolazi do postepene dilatacije srca, što je popraćeno slabljenjem kontraktilne snage miokarda, odnosno sistoličkom disfunkcijom (1). U etiologiji se spominju miokarditis, bolest koronarnih arterija, određene sistemske i metaboličke bolesti kao i toksini. Prevalencija idiopatske DCM je 35-40 na 100 000 u općoj populaciji. Ove brojke ne prikazuju vjerodostojno učestalost poremećaja jer podosta pacijenata ima nepotpunu ekspresiju bolesti, koja ostaje neprepoznata. (2) Nalazi EKG-a i ehokardiograma 767 rođaka 189 probanda s DCM-om otkrila je neprepoznatu bolest u 4,6 % osoba u srodstvu (3). Također, sistolička disfunkcija LV-a može biti učestalija nego što se prethodno procjenjivalo, kao što je sugeriralo istraživanje koje je otkrilo da 14 posto srednjovječnih i starijih odraslih osoba u populaciji ima asimptomatsku sistoličku disfunkciju lijeve klijetke (LV) (4). Ova bolest manifestira se kao sporo napredujuće kongestivno srčano zatajivanje s time da bolesnici mogu naglo progredirati u srčanu dekompenzaciju (5). Etiološki, DCM može biti sindromska, nesindromska i stečena (3). Nastaje kao posljedica mnogobrojnih oštećenja srca. Budući da se nerijetko dijagnosticira u kasnijim stadijima, često je nemoguće odrediti prirodu bolesti ili oštećenje koje je primarno uzrokovalo takve promjene. Zbog svega navedenog, otprilike 50 % bolesnika umire u razdoblju od dvije godine, a tek rijetki prežive

dulje od 5 godina (9). Uzroci nastanka ovog tipa kardiomiopatije su u 45% slučajeva idiopatski, a u tom spektru potrebno je spomenuti peripartalnu kardiomiopatiju koja se pojavljuje u kasnoj trudnoći ili nekoliko tjedana ili mjeseci postpartalno. Uzrok je i dalje nepoznat, a najvjerojatnije je multifaktorijalan. Na drugom mjestu je miokarditis uzrokovan mnogobrojnim uzrocima od čega su najčešće virusne upale (Coxsackie B, enterovirusi), ali ih je teško dijagnosticirati i dokazati te se učestalost virusnih bolesti srca može samo okvirno procjenjivati i nagađati (2). Endomiokardijalne biopsije u ranim stadijima bolesti mogu pomoći u dijagnozi, no u kasnijim stadijima fibroza, kao reakcija na upalu, nadomjesti upalne filtrate i znakovi virusne upale ne mogu se vidjeti jasno (3). Miokarditis može također biti imunološki posredovan, u sklopu nekih autoimunskih bolesti ili pak u sklopu sarkoidoze koja može zahvatiti i srce. Nadalje, na trećem mjestu, u otprilike 15% slučajeva, toksički su uzroci. Tu se primarno misli na alkohol te medikamente koji se koriste u liječenju malignoma, a čije se nuspojave mogu očitovati na srcu. Alkoholikari pate od hipovitaminoze vitamina B1 te se u njih razvija beriberi srce, uz hipertrofiju i dilataciju obaju ventrikula (7). Alkohol i njegov metabolit acetaldehid imaju izravni toksični učinak na miokard. Usprkos tome, nije i dalje dokazan neposredni uzročno-posljedični odnos s alkoholom te nema morfoloških obilježja na temelju kojih bi se alkoholna kardiomiopatija mogla razlikovati od drugih dilatiranih kardiomiopatija. Antraciklinski citostatici danorubicin i doksorubicin mogu potencijalno prouzročiti citotoksično oštećenje miokarda s posljedičnom fibrozom miokarda. Na četvrtom mjestu su genski uzroci koji se mogu otkriti u oko 40% bolesnika, posebice ako je zahvaćeno više članova iste obitelji (4).

DCM je genetički heterogena bolest (lokusno i alelna), ali gotovo uvijek prati obrazac AD nasljeđivanja, iako su opisani i autosomno recesivni, X-vezani i mitohondrijski oblici



nasljeđivanja (8). Mutacije gena identificirane su u >100 gena koji kodiraju proteine različitih staničnih odjeljaka, uključujući sarkomere, interkalirane diskove (ICD), kostamere, SR, mitohondrije, sarkoleme i jezgre kardiomiocita (10). Za razliku od HCM-a, smanjena osjetljivost miofilamenta na kalcij obično je povezana s DCM-om. Nadalje, molekularni mehanizmi povezani s DCM-om uključuju poremećeno stvaranje i prijenos impulsa, promijenjenu spregu kalcija s miofilamentima, disfunkciju ionskih kanala, neispravan proces mehanosenzacije, deficit energije miokarda i strukturne promjene u samoj sarkomeri, citoskeletu i/ili jezgri. Osim što su genetički heterogene, AD DCM su nepotpuno penetrabilne pa tako u istoj obitelji aficirani članovi mogu izražavati znakove i simptome u ranom djetinjstvu na blažem kraju spektra, a na drugom kraju, mogu se početi pojavljivati tek u kasnijoj odrasloj dobi. Kao i s HCM-om, mnogi geni i njihovi lokusi se povezuju i s DCM, a najčešći od njih (u oko 20% slučajeva) je gen TTN (2q31), koji kodira protein titin, čija mutacija također može dovesti do pojave tzv. generalizirane proksimalne miopatije (8). Spominje se i mutacija gena za lamin A/C, LMNA, čiji su plejotropni efekti poznati. Genetička proučavanja obiteljskih slučajeva još ukazuju na delecije mitohondrijskih gena koji, tako promijenjeni, posljedično dovode do poremećaja u oksidativnoj fosforilaciji. Također, dokazane su i mutacije gena koji kodiraju enzime u ključene u proces beta oksidacije masnih kiselina, ali puno rjeđe.

### 3.1.2. Hipertrofična kardiomiopatija (HCM)

Hipetrofična kardiomiopatija, druga po učestalosti među kardiomiopatijama i najčešća nasljedna bolest srca, učestalosti 1:500 u općoj populaciji (ako izuzmemo HCM uzrokovan stanjima kao što su sistemska arterijska hipertenzija i aortalna stenoza), genetički je

heterogena bolest koja se primarno prezentira endogenom hipertrofijom srčanog mišića s posljedičnim izostajanjem dilatacije klijetki u fazi punjenja srca, tj. dijastoli (4). To dovodi do smanjenja volumena klijetki i slabe popustljivosti srca. Uslijed jako hipertrofiranog lijevog ventrikula dolazi do smanjenja udarnog volumena tijekom sistole. Karakteristična je i tzv. neproporcionalna hipertrofija ventrikularnog septuma, posebice u subaortalnom dijelu što dovodi do toga da na prerezu srce nema pravilan okrugli oblik, već poprima stisnuti oblik, poput banane upravo zbog izbočivanja samog septuma u lumen. Taj patofiziološki mehanizam za posljedicu ima otežan ulazak krvi u aortu i njeno pražnjenje tijekom faze sistole. Dakle, glavna obilježja ove skupine bolesti jesu asimetrična septalna hipertrofija, hipertrofična subaortalna stenoza i ventrikularna hipertrofija (11). Kao i DCM, HCM se dijeli na izolirane i sindromske. Sindromski oblici uključuju različita stanja kao što su Fabryjeva bolest, Noonanov sindrom i Friedrichova ataksija (12). Prema dostupnim podacima, u oko 70 % bolesnika bolest je genetički uvjetovana, a nasljeđuje se pretežno autosomno dominantno s varijabilnom ekspresivnošću i penetrabilnošću (4). Uobičajeni molekularni mehanizam koji dovodi do HCM-a je povećana osjetljivost na kalcij i povišen afinitet miofilamenata kao i neučinkovito iskorištavanje ATP-a za stvaranje i održavanje napetosti, što rezultira većom potrebom za energijom i posljedičnom energetsom neučinkovitošću. Varijante sekvence u dva najčešća gena koja se povezuju s ovom bolesti jesu MYH7 (14q11) i MYBPC3 (11p11) koji kodiraju srčani teški lanac za beta-miozin i miozin vezajući protein C-kardijalni podtip. Ostali geni uključuju TNNT2 (1q32) i TNNT3 (19q13), koji kodiraju „T“ i „I“ izoforme srčanog troponina i još neki drugi, vrlo rijetki geni. Osjetljivost detekcije ove bolesti je približno 60 % u slučajevima obiteljskog HCM-a (7). Specifično, HCM povezan s mutacijom TNNT2 obično ima subklinički tijek s minimalnim znacima ventrikularne i septalne hipertrofije, ali bez obzira

na to nosi visoku incidenciju iznenadne srčane smrti. Mutacije u prethodno navedenim genima se povezuju i s DCM-om, lijevom ventrikularnom nekompakcijskom kardiomiopatijom i sekundarnim aritmijama. Bitno je napomenuti da je ova bolest jedan od najčešćih uzroka iznenadne smrti u sportaša, poglavito uslijed pojave malignih aritmija, ali i fibrilacije atrijske stvaranjem muralnih tromba i tromboembolijskih incidenata (5). Od drugih uzroka hipertrofije miokarda, bitno je spomenuti „atletsko srce“, koje se javlja kao odgovor na intenzivan trening u sportaša, kada može doći do fiziološkog povećanja debljine stijenke LV-a, kao i njegove mase. Također se u takvih osoba, uslijed opisanih promjena, pojavljuju brojne aritmije iako obično benigne prirode. Kod sportaša je moguće razlikovanje fiziološke hipertrofije LV-a od HCM-a (7). U osoba s atletskim srcem, hipertrofirani miokard je općenito simetričan, a debljina stijenke je  $\leq 12$  mm; međutim, kod nekih sportaša debljina stijenke LV-a doseže 14 do 16 mm (8). Etničke razlike također utječu na stupanj LVH i ehokardiografskih abnormalnosti. Primjera radi, sportašice afroameričkog porijekla imaju veći stupanj LVH i repolarizacijskih abnormalnosti od bijelih sportašica (10). Oslanjanje samo na debljinu stijenke LV kao vodeći parametar u distinkciji dvaju entiteta može biti problematično, a dijagnostičke procjene sportaša sa sumnjom na kardiovaskularnu bolest trebale bi uključivati još obiteljsku anamnezu, 12-kanalni EKG i ehokardiografsku procjenu razlikovnih obilježja srca sportaša u odnosu na HCM. Američka i Europska kardiovaskularna društva razlikuju se u svojim preporukama za probir prije sudjelovanja na velikim natjecanjima (13).

### 3.1.3. Restriktivna kardiomiopatija (RCM)

Restriktivna kardiomiopatija označava skupinu rijetkih primarnih srčanih bolesti

raznovrsne etiologije u kojoj je miokard infiltriran spojivima koji onemogućavaju ili otežavaju širenje ventrikula u dijastoli (3). Prevalencija nije poznata, ali se procjenjuje da čini tek <5% kardiomiopatija (4). Može imati težu kliničku sliku, posebice u djece, gdje smrtnost iznosi čak 50% unutar prve 2 godine od postavljanja dijagnoze (5). Karakteriziraju je nedilatirani ventrikuli s poremećajem punjenja. Hipertrofija obično izostaje, iako infiltrativna bolest, kao što je npr. amiloidoza, ili pak bolest skladištenja (primjerice Fabryjeva bolest) mogu uzrokovati povećanje debljine stijenke LV-a. Sistolička funkcija obično ostaje normalna, barem u ranoj fazi bolesti. Na 2D ehokardiogramu, RCM je karakterizirana nedilatiranim, nehipertrofiranim ventrikulima s umjerenim do izraženim biatrijskim povećanjem, koje je sekundarno s obzirom na povišene teledijastoličke tlakove u ventrikulima. Međutim, fiziološku abnormalnost RCM (oštećeno ventrikularno punjenje) teško je razaznati dvodimenzionalno. Stoga je dopplerska procjena dijastoličkog transmitalnog protoka osjetljivija za otkrivanje abnormalnosti punjenja; tkivni doppler ehokardiogram također je učinkovit dijagnostički alat. Postoji idiopatski tip ove bolesti, ali može se i pojaviti uslijed određenih stanja kao što su sistemska amiloidoza, radijacijska fibroza, sarkoidoza, endomiokardijalna fibroelastoza, endomiokardijalna fibroza, Loefflerov sindrom, infiltracije metastazama tumora ili pak u sklopu prirođenih grešaka metabolizma. Dakle, postoji nekoliko oblika ovog bolesti i možemo etiološki govoriti o obiteljskom neinfiltrativnom obliku, obiteljskom infiltrativnom obliku, bolestima skladištenja kao primarnim uzrocima nastanka bolesti te ostalim poremećajima (npr. dijabetička kardiomiopatija, sistemska skleroderma, endomiokardijalna fibroza) (7). Genetički RCM uglavnom je uzrokovan autosomno dominantnim mutacijama u genima koji kodiraju sarkomerne proteine i proteine povezane sa sarkomerom. Mnoge mutacije povezane s RCM-om povezane su s povećanom osjetljivošću miofilamenata na kalcij, što rezultira odgođenim

opuštanjem i povećanom potrošnjom energije, dok druge mutacije uzrokuju agregaciju proteina, vjerojatno kao rezultat poremećene kontrole kvalitete proteina (14). RCM je puno rjeđi od DCM-a ili HCM-a izvan tropskih krajeva, ali je čest uzrok smrti u Africi, Indiji, Južnoj i Srednjoj Americi i Aziji, prvenstveno zbog visoke učestalosti endomiokardijalne fibroze u tim područjima (1).

Endomiokardijalna fibroza (EMF) javlja se uglavnom kod djece i adolescenata upravo u navedenim tropskim krajevima. Uzrok i dalje ostaje nepoznat, ali uočeni čimbenici koji doprinose uključuju infekciju, izloženost okolišnim faktorima, imunološku podlogu i genetičku predispoziciju (6). U nekih je bolesnika povezana s teškom hipereozinofilijom u ranim stadijima bolesti. Progresija bolesti uključuje endokardijalnu fibrozu i trombozu, osobito zahvaćajući apikalne dijelove ventrikula i subvalvularni dio srca. U kasnijim stadijima izražena je kardijalna patologija u vidu restrikcije, sa srčanom insuficijencijom i regurgitacijom u području atrioventrikularnog zaliska.

#### 3.1.4. Aritmogena kardiomiopatija (ACM)

ACM se definira kao aritmogeni poremećaj srca sa strukturnim abnormalnostima miokarda i kliničkom prezentacijom koja se ne može objasniti ishemijskom, hipertenzivnom ili valvularnom bolešću srca (3). ACM prvenstveno zahvaća desnu klijetku (RV), ali budući da su se sve više registrirali slučajevi s biventrikularnim zahvaćenjem ili pak primarnom afekcijom lijevog ventrikula, bolest je preimenovana iz aritmogene desne ventrikularne kardiomiopatije (ARNC) ili displazije (ARVD) u širi pojam ACM (9). Klinička prezentacija može biti s dokumentiranom aritmijom (npr. fibrilacija atrijska, poremećaj provođenja, ventrikularna

tahikardija) ili pak samo sa simptomima aritmije. Etiologija ACM može biti genetička (npr. dezmosomska ili aritmogena kardiomiopatija lijeve klijetke [ANVC], mutacije u genima lamin A/C, filamin C, fosfolamban, TMEM43) ili kao dio sistemskog poremećaja (npr. sarkoidoza, amiloidoza), kao dio naizgled izoliranog srčanog poremećaja (npr. miokarditisa) ili kao posljedica kronične infekcije srca (npr. Chagasova bolest). Aritmogena displazija desnog ventrikula, ARNC, bio je prvi i najbolje okarakteriziran ACM s obzirom na dijagnozu, liječenje i ishod. Prati AD obrazac nasljeđivanja, a karakterizirana je lokaliziranom ili pak difuznom atrofijom i masnom infiltracijom miokarda desnog ventrikula s raštrkanim rezidualnim stanicama miokarda (15). Funkcija desne klijetke je abnormalna, s regionalnom akinezijom ili diskinezijom i, u teškim slučajevima, globalnom dilatacijom i disfunkcijom desne klijetke. Može rezultirati pojavom VT-a i iznenadne srčane smrti u mlađih ljudi, osobito sportaša, s naizgled zdravim srcem. EKG pokazuje znakove T inverzije u desnim prekordijalnim odvodima kao i prolongaciju QRS kompleksa (10). Ova bolest je izvrstan primjer znatne genetičke heterogenosti s dosad barem 13 identificiranih gena, od kojih je i jedan JUP (junction plakoglobin), čija se mutacija povezuje s rijetkim recesivnim oblikom ove bolesti pronađene na grčkom otoku Naxosu (3). Mutacije u dezmosomskim genima uzrokuju bolest u 40 do 60 % slučajeva, a uzrokuju i ALVC sa sličnim aritmičkim i patološkim manifestacijama. Kao i u slučaju CPVT (katekoloaminergična polimorfna VT), mutacija u RYR2 genu odgovorna je za udio slučajeva nastanka bolesti (tip 2), ali najveći udio se ipak povezuje s PKP2 genom, koji pokazuje značajnu geografsku varijabilnost. Izuzev mutacija u genima koji kodiraju proteine dezmosoma, rjeđe identificirane su one u genima koji kodiraju sarkomerne, ICD, SR i proteine nuklearne ovojnice ili faktore rasta. Smatra se da je uobičajeni molekularni mehanizam u podlozi ACM-a remodeliranje ICD-a zbog mutacija u dezmosomskim proteinima, što dovodi

do poremećaja adhezije kardiomiocita i posljedične apoptoze ili nekroze kardiomiocita, što rezultira gubitkom kardiomiocita i zamjenom normalnog tkiva fibroznim. Genetičko testiranje je dio rutinske obrade pacijenta, ali genetička heterogenost otežava detekcijsku sposobnost svih patogenih varijanti koje se mogu pojaviti i procjenjuje se na otprilike 50 % (1). Također, smatra se da ova bolest prati i obrazac tzv. digenskog nasljeđivanja (nasuprot monogenskoj teoriji nasljeđivanja genetičkih bolesti), a procjene variraju (7). Kod sumnje na ovu bolest, treba također učiniti obradu najbližih članova obitelji, a indicirani su EKG, ehokardiografija i MRI srca (8).

### 3.1.5. Neklasificirane kardiomiopatije

Ovaj izraz uključen je u klasifikacijski sustav ESC-a 2008. god. kako bi se opisali poremećaji ovog tipa koji se ne uklapaju ni u jednu od gore navedenih fenotipskih kategorija. Navedeni primjeri uključuju nekompaktnu lijevu klijetku i kardiomiopatiju izazvanu stresom (takotsubo) (7).

Nekompaktna lijeva klijetka (NLK/LVNC)), koja se još naziva i izolirana nekompakcija miokarda, rijetka je neklasificirana kardiomiopatija s alteriranom stijenkom miokarda zbog embriološki zaustavljenog procesa pretvorbe endomiokarda iz mreže isprepletenih mišićnih vlakana u zreli kompaktni miokard. No danas se zna da veća prevalencija LVNC-a u trudnica i sportaša sugerira da se ipak može pojaviti i kao fiziološka prilagodba na preopterećenje čak i u zdravih odraslih osoba (8). Prevalencija LVNC-a ostaje nejasna, budući da postoji velika varijacija u prijavljenoj prevalenciji, djelomično zbog nepostojanja specifičnih dijagnostičkih kriterija ili "zlatnog standarda" kao i zbog upotrebe različitih slikovnih tehnika

u dijagnostici. Konkretno, u meta analizi studija o prevalenciji LVNC-a u odraslih osoba, ukupna prevalencija procijenjena je na 1,28 % kada se dijagnoza postavljala ehokardiografski u odnosu na 14,79 % kada se ista temeljila na magnetskoj rezonanciji srca. (16) Morfološki se ova bolest odlikuje jedinstvenom dvoslojnom strukturom miokarda koju čine unutrašnji hipertrofirani nekompaktni i subepikardijalni tanki kompaktni sloj, najčešće u inferolateralnim i apikalnim segmentima LV-a. Postoji kontinuitet između šupljine LV-a i dubokih intratrabekularnih recesusa koji su ispunjeni krvlju iz ventrikularne šupljine bez dokaza komunikacije s epikardijalnim arterijskim sustavom (9). Može se postaviti dijagnoza ehokardiografski već u infantilnom dobu, ali nerijetko se otkrije tek u adultnom obliku. Po određenim studijama, oko 50 % slučajeva su genetičke prirode i najčešće su uzrokovani mutacijama u sarkomernim proteinima, ali također mogu biti uzrokovani mutacijama u proteinima jezgrine ovojnice, citoskeletnim i mitohondrijskim proteinima, faktorima transkripcije i ionskim kanalima (7). Prenosi se AD, spolno vezano ili se pak javlja sporadično. Prepoznavanje je bitno zbog visokog pobola i smrtnosti i to onda kada su morfološke promjene teške. U kasnijim stadijima može biti povezana sa srčanom insuficijencijom, tromboembolijom i ventrikularnim aritmijama (5).

Kardiomiopatija izazvana stresom, koja se naziva i sindrom apikalnog baloniranja, sindrom slomljenog srca i takotsubo kardiomiopatija, sindrom je koji se sve češće prijavljuje, a općenito je karakteriziran prolaznom sistoličkom disfunkcijom apikalnog i/ili srednjeg segmenta LV-a koji je često izazvan stresom. (3) Opisane su bazalne i druge morfološke varijante.



### 3.2. Ehokardiografska analiza

Prepoznavanje različitih fenotipova kardiomiopatije primarno se bazira na ehokardiografskoj analizi i evaulaciji. 2D i doppler ehokardiografija mogu većinski definirati anatomske i funkcionalne karakteristike srca koje su dijagnostičke za DCM, HCM, ARVC ili RCM (3). U određenim slučajevima, MR srca ili CT mogu biti korisni za identifikaciju i lokalizaciju masti, željeza ili pak amiloidnih infiltrata u miokardu; upale, ožiljaka/fibroze, žarišne hipertrofije, apikalne aneurizme u području LV kao i za procjenu strukture i funkcije DV-a (16).

Sistolička disfunkcija - karakterizira je smanjenje u vidu kontraktilnosti miokarda. Kada se kontraktilna snaga miokarda globalno smanji, dolazi do smanjenja ejeckijske frakcije LV (LVEF). Iako su dostupni različiti pristupi za kvantitativno mjerenje sistoličke funkcije LV, LVEF se često procjenjuje kvalitativno. Kada nastupi sistolička disfunkcija, minutni volumen srca se, po već utvrđenim fiziološkim zakonitostima, u početku održava na dva načina: povećanjem, odnosno hipertrofijom LV-a, što rezultira većim udarnim volumenom i tzv. Frank-Starlingovim zakonom po kojem dolazi do povećanja kontraktilnosti kao odgovor na povećano istežanje srca (4). Međutim, ti kompenzacijski mehanizmi se na kraju iscrpe i postaju nedovoljni što posljedično dovodi do smanjenja MV srca što rezultira fiziološkim manifestacijama srčanog zatajivanja. Sistolička disfunkcija karakteristična je za DCM. Također se može vidjeti kod nekih pacijenata s HCM-om koji razvijaju progresivno stanjivanje stijenke LV-a, malo povećanje dijastoličkih dimenzija i smanjenje LVEF-e (5).

Dijastolička disfunkcija — odnosi se na srčanu disfunkciju u kojoj je relaksacija i punjenje LV-a abnormalno i karakterizirano povišenim tlakom punjenja (12). Može se pojaviti

izolirano ili s pridruženom sistoličkom disfunkcijom. Ali kada je prisutna sistolička disfunkcija, prisutna je i dijastolička disfunkcija. U bolesnika koji su srčano dekompenzirani, ali bez sistoličke disfunkcije, dijastolička disfunkcija jedan je od mogućih uzroka. Uzroci srčanog zatajivanja s normalnom ili gotovo normalnom LVEF-om uključuju kardiomiopatije s očuvanom ejskijskom frakcijom (npr. HCM, RCM, nekompakcijska kardiomiopatija LV-a), valvularnu bolest srca, bolesti perikarda, desnostrano srčano zatajivanje kao i ono s očuvanom ejskijskom frakcijom (HFpEF). HFpEF je klinički sindrom srčanog zatajivanja u bolesnika s LVEF-om  $\geq 50\%$  i dokazanom srčanom disfunkcijom kao primarnim uzrokom simptoma (9). Dijagnoza pak zahtijeva isključivanje drugih uzroka HF-a, uključujući prethodno opisane kardiomiopatije. Fiziološki, dijastola LV-a uključuje dvije komponente: relaksacija LV-a je dinamički proces koji se odvija tijekom izovolumne relaksacije (razdoblje između zatvaranja aortalnog zaliska i otvaranja mitralnog zaliska), a zatim tijekom ranog brzog punjenja ventrikula. Kasnije u dijastoli, nakon što je faza relaksacije završila, daljnje punjenje LV-a je pasivan proces koji ovisi o popustljivosti ili rastezljivosti miokarda i završava u fazi punjenja atrijsa. U bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom može biti poremećena aktivna relaksacija ili pasivna popustljivost ili pak oboje. Dijastoličku disfunkciju teže je prepoznati i kvantificirati ehokardiografski nego sistoličku disfunkciju te se u mnogim slučajevima može predvidjeti. Ehokardiografska procjena dijastoličke disfunkcije LV-a uključuje pouzdane neinvazivne metode kao što su dopplerska procjena transmitralnog protoka i protoka u plućnim venama, kao i tkivni doppler. Za kraj, bitno je reći da je dijastolička disfunkcija karakteristična i za HCM i za RCM (7).

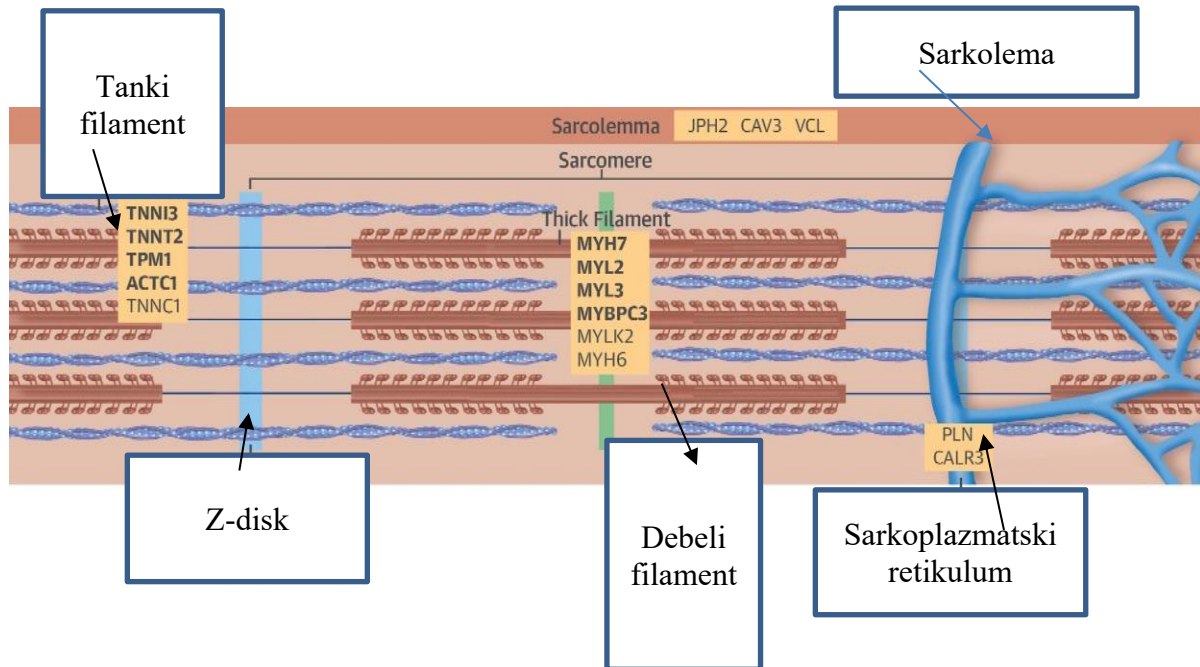
Od ostalih uzroka hipertrofije neizostavno je spomenuti druge, genetički determinirane, sindrome (npr. Noonan), metaboličke bolesti (npr. Friedreichovu ataksiju, Pompeovu, AMP-kinazu), mitohondrijske bolesti i Fabryjevu bolest, X-vezani poremećaj

odlaganja (6). Iako je klasična multisistemska Fabryjeva bolest rijetka, izolirana zahvaćenost srca može biti relativno česta u bolesnika s inače neobjašnjivim koncentričnim LVH-om.

### 3.3. Molekularna osnova

Srce je kompleksan organ sastavljen primarno od srčanih stanica, kardiomiocita, kao i drugih tipova stanica kao što su endotelne stanice, vaskularne glatke mišićne stanice, fibroblasti, periciti te stanice imunološkog sustava. Kardiomiociti su kontraktilne stanice miokarda koje omogućuju srcu da pumpa krv. Strukturna histološka organizacija kardiomiocita prikazana je na slici 1. Osnovna kontraktilna jedinica je sarkomera, koja se sastoji od debelih i tankih filamenata koji klize jedni preko drugih tijekom kontrakcije. Sarkomere su dalje organizirane u miofilamente, koji su funkcionalno povezani na interkaliranim diskovima koji povezuju pojedinačne kardiomiocite zajedno, dopuštajući kardiomiocitima da se kontrahiraju kao jedinstvena cjelina i dopuštaju mehaničko-električnu harmoniju između stanica (8). Sarkolema, tj. plazma membrana kardiomiocita, sadrži duboke invaginacije koje se nazivaju T-cijevi (poprečni tubuli), koje omogućuju brz prijenos akcijskog potencijala u unutrašnjost stanice kako bi se potaknula kontrakcija mišića u procesu koji se naziva ekscitacijsko-kontrakcijska sprega. Akcijski potencijal induciraju stanice pacemakera u sinoatrijskim (SA) i atrioventrikularnim (AV) čvorovima, što uzrokuje utok kalcija kroz kalcijeve kanale u T-tubulima, pokrećući sinkronizirano otpuštanje kalcija iz obližnjeg sarkoplazmatskog retikuluma (SR), organela za pohranu kalcija u stanici što pak služi za poticanje kontrakcije mišića. Citosolni kalcij se nakon toga pumpa natrag u SR, uzrokujući relaksaciju miokarda (13). Kako bi se zadovoljile velike energetske potrebe kardiomiocita koji se neprestano kontrahiraju, oni

sadrže velik broj mitohondrija. Mreža mikrotubula, intermedijarnih filamenata i nesarkomernog aktina lateralno povezuje susjedne miofibrile, povezuje jezgre sa sarkomerom i povezuje miofibrile sa sarkolemom i izvanstaničnim matriksom na kostameri, osiguravajući strukturni okvir za stanicu.



Slika 1: Shematski prikaz strukture kardiomiocita s naglaskom na ključne proteine uključene u patogenezu kardiomiopatija (Izvor 1)

Nadalje, citoskeletna mreža posreduje u transportu proteina i funkciji organela te igra važnu ulogu u mehanosenzaciji i prijenosu signala. Mutacije u strukturnim ili regulatornim proteinima kardiomiocita mogu dovesti do nastanka kardiomiopatije (11). Takvi, s kardiomiopatijom povezani proteini, nalaze se u različitim odjeljcima kardiomiocita, uključujući sarkomere, interkalirane diskove (ICD), sarkoplazmatski retikulum (SR), sarkomere, jezgra i citosol, što će biti malo detaljnije opisano u nastavku.

**Sarkomera** – najmanja je kontraktilna jedinica srčanog mišića u kojoj isprepleteni debeli miozinski filamenti i tanki aktinski filamenti kližu jedni preko drugih tijekom procesa kontrakcije i opuštanja mišića (4). Treći filament tvori titin, tzv. najveći dosad poznati protein

u kralježnjaka (3–3,7 MDa), koji se proteže preko 1  $\mu\text{m}$  od Z-linije do M-linije. On djeluje kao svojevrsna molekularna opruga odgovorna za pasivnu krutost poprečno-prugastih mišića kroz mehanička svojstva njegovih sastavnica. Štoviše, važan je za razne procese, uključujući sastavljanje i organizaciju sarkomera, prijenos sile i funkcioniranje procesa mehanosenzacije. Mutacije u sarkomernim proteinima povezane su sa širokim rasponom kardiomiopatija, uključujući HCM, DCM, RCM i LVNC. U nastavku će biti opisani različiti dijelovi sarkomera i njihov, dosad poznati, proteini povezani s prirođenim kardiomiopatijama.

Z-linija – kompleksan je sofisticiran multiproteinski kompleks na granici između sarkomera u kojem su aktinski i titinski filamenti iz susjednih sarkomera usidreni i umreženi  $\alpha$ -aktininom.  $\alpha$ -aktinin igra središnju ulogu u povezivanju proteina na Z-liniji i također je u interakciji s mnoštvom drugih proteina Z-linije, od kojih je najbitnije spomenuti CapZ, nebulette, PDZ-LIM protein i članove obitelji paladin/miopalladin/miotilin. Z-linije su bočno poravnate preko povezanosti s intermedijarnim filamentom dezminom i povezuju miofibrile sa sarkolemom i izvanstaničnim matriksom preko kostamere. Dakle, uz naglašenu ulogu u pružanju strukturne stabilnosti, Z-linija je neophodna za učinkovitu proizvodnju i prijenos sile u procesu kontrakcije. Nadalje, igra bitnu ulogu u mehanosenzaciji i prijenosu biomehaničkih signala. Posljedično, mutacije u velikom broju proteina Z-linije i proteina povezanih sa Z-linijom povezane su s kardiomiopatijama (11).

Geni koji kodiraju proteine Z-linije povezane s DCM-om uključuju LDB3 (cypher/ZASP), CSRP3 (protein LIM mišića, MLP), TCAP (titin cap/telethonin), ACTN2 ( $\alpha$ -actinin 2), MYPN (myopalladin), NEBL (nebulette), i PDLIM3 (PDZ i LIM domena 3/lim protein povezan s aktininom, ALP). Nadalje, mnogi proteini Z-linije povezani su s HCM-om, uključujući MYOZ2 (miozenin-2/kalsarcin-1), LDB3, CSRP3, TCAP, ACTN2 i MYPN.

MYPN mutacije također su povezane s RCM, LDB3 i ACTN2 mutacije s LVNC, a LDB3 mutacije s ACM. Mutacije smještene unutar NH<sub>2</sub>-terminalnog dijela Z-linije titina također su povezane s DCM-om i u rijetkim slučajevima s HCM-om i LVNC-om (12).

Tanki filamenti – aktin je glavna komponenta tankih filamenata sarkomera. Sačinjavaju ga dva lanca polimeriziranih globularnih aktinskih monomera, tzv. G-aktina, umreženih jedni oko drugih tvoreći dvostruku spiralu u obliku filamenata (F-aktin). Polimerizacija F-aktina popraćena je hidrolizom ATP-a, a aktinski filamenti podliježu neprestanoj polimerizaciji i depolimerizaciji F-aktina. Jedan, onaj zašiljeni kraj aktina, usidren je na Z-liniji i prekriven CapZ-om, dok njegov drugi bodljikavi kraj doseže A-traku, gdje je u interakciji s tropomodulinom. Duž aktinskog filameta, aktin se veže na dimere tropomiozina, od kojih svaki obuhvaća sedam aktinskih podjedinica i povezan je s jednim kompleksom troponina koji se sastoji od tri podjedinice T, I i C, nazvanih po njihovim aktivnostima vezanja tropomiozina, inhibicije i vezanja kalcija tijekom mišićne kontrakcije (14). U nedostatku kalcija, tropomiozin alosterički sprječava interakciju aktina s miozinom. Nakon otpuštanja kalcija iz SR nakon ekscitacije, kalcij se veže za troponin, uzrokujući kretanje tropomiozina po površini aktina, otkrivajući mjesta vezanja miozina na aktinskom filamentu. Glave miozina debelog filameta tada se mogu vezati za podjedinice aktina i formirati miozinske poprečne mostove, omogućujući proizvodnju sile i kontrakciju mišića (13). Nekoliko gena koji kodiraju proteine povezane s tankim filamentom povezani su s kardiomiopatijama. Varijante sekvence u TNNT2 (troponin T2), TNNT3 (troponin I3), TPM1 (tropomiozin 1), TNNT1 (troponin C1) i ACTC1 ( $\alpha$ -kardijalni aktin) gena povezane su s HCM, DCM i, rjeđe, RCM. Nadalje, mutacije u ACTC1, TNNT2, TPM1 i TNNT3 povezane su s LVNC, a izolirane promjene u ACTC1 genu povezane su s defektima atrijalnog septuma. Promjene u I-band regiji titina također su povezane

s različitim oblicima kardiomiopatija, kao što su DCM i, rjeđe, ACM, HCM i RCM. FHL (four and a half LIM proteins) i (CARP/cardiac ankyrin repeat proteins) vežu se za N2B i N2A regije titina u I-pojasu i povezuju se s različitim oblicima kardiomiopatija (14).

Debeli filamenti - Bipolarni debeli filament formiraju molekule miozina koje su orijentirane tako da su njihove globularne glave okrenute prema van, a štapićasti dijelovi okrenuti prema unutra. Miozin je heksamer koji se sastoji od dva teška lanca miozina, dva laka lanca i dva regulatorna laka lanca. Tijekom mišićne kontrakcije miozinske glave pričvršćuju se za suprotno orijentirane tanke filamente i povlače ih prema središtu sarkomera. Unutar središnjeg područja (C-zona) A-pojasa, miozin-vezujući protein-C (MyBP-C3) veže se na miozin duž filameta, dok istovremeno stupa u interakciju s titinom i aktinom, tvoreći od 7 do 11 poprečnih pruga. MyBP-C3 igra važnu ulogu u stabilizaciji debelog filameta i modulaciji interakcije aktina s miozinom (14). Varijante sekvence u MYBPC3 genu odgovorne su za 40-50% obiteljskih slučajeva HCM-a povezuju se isto tako i s DCM-om, LVNC-om i RCM-om. (14) Mutacije u MYH7 (teški lanac miozina 7, poznatiji kao teški lanac  $\beta$ -miozina) odgovorne su za ~40% slučajeva kongenitalnog oblika HCM-a te su isto povezane s DCM-om i LVNC-om. Nadalje, mutacije u MYH6 (teški lanac miozina 6, poznat i kao teški lanac  $\alpha$ -miozina) povezane su s HCM-om, DCM-om i defektima atrijalnog septuma. Mutacije u MYL2 i MYL3 (laki lanac miozina 2 i 3) rjeđi su uzroci HCM-a, a mutacije MYL2 gena također su u rijetkim slučajevima bile povezane s DCM-om. Nadalje, skraćena mutacija u MYBPHL (myosin-binding protein-H like) onedavno se povezuje s DCM-om i aritmijama. Velik broj mutacija u regiji A-pojasa titina povezan je s DCM-om, a procjenjuje se da su mutacije koje skraćuju titin u regijama A- i M-linije odgovorne za 25 –30% obiteljskih slučajeva DCM-a. Uz to, mali broj missense mutacija povezan je s ACM-om (15).

M-linija – nalazi se u središtu A-trake, gdje se štapići antiparalelnih nizova miozina i COOH krajevi titina na sredini sarkomera preklapaju. Ona sadrži tri strukturno srodna proteina: miomezin 1, miomezin 2/M-protein i miomezin 3, koji tvore antiparalelne dimere u interakciji s miozinom i titinom, čime se umrežavaju susjedni filamenti miozina i titina (M mostovi) za održavanje ustrojstva debelih filamenata i stabilizaciju sarkomera tijekom kontrakcije (13). Nadalje, sadrži također druge proteine, kao što su mišićna kreatin kinaza (CKM), obskurin, opskurinu-sličan protein 1, MyBP-C1, FHL, mišićno-specifični RING proteini (MURF), ankirini i spektrini, što ga čini bitnim u mnogim staničnim procesima, uključujući prijenos signala, mehanosenziranje, metabolizam i promet proteina. Značajne su mutacije u OBSCN genu (obskurin) zbog uske povezanosti s različitim kardiomiopatijama (8).

**Interkalirani disk (ICD)** - riječ je o visoko organiziranoj strukturi koja povezuje susjedne kardiomiocyte međusobno te je ključna za sinkroniziranu kontrakciju i održavanje strukturnog integriteta. Sačinjavaju ga tri glavna spojna kompleksa: dezmosomi, koji povezuju staničnu membranu s intermedijarnim filamentom dezminom; spojevi 'fascia adherens', koji povezuju staničnu membranu s aktinskim filamentima, olakšavajući prijenos kontraktilne sile među kardiomiocitima; i tijesni spojevi, koji omogućuju prolaz iona i malih molekula između susjednih kardiomiocita. Skladno funkcioniranje ovih triju podjedinica poznato je pod nazivom „area composita” zbog svoje jedinstvene uloge u olakšavanju mehaničke i električne funkcije srca kao i u pružanju strukturne stabilnosti (8).

Mutacije u više komponenata ICD-a povezuju se s bolestima u ljudi. Promjene u genima koji kodiraju dezmosomalne proteine odgovorne su za oko 85-90 % familijalnih slučajeva ACM-a, a to uključuje navedene gene: PKP2 (plakofilin-2), DSP (dezmozoplakin), DSG2 (desmoglein-2), DSC2 (dezmokolin-2) i JUP (plakoglobulin/ $\gamma$ -katenin) (9). Konkretno, mutacije



u DSP genu povezuju se s DCM-om s karakteristikama keratodermije, mutacije PKP2 gena povezuju se s već spomenutom kateholaminergičkom polimorfnom ventrikularnom tahikardijom, a polimorfizam u DSG2 genu s povećanim rizikom od DCM-a. Također su mutacije u genima koji kodiraju druge proteine povezane s ICD-om povezane s ACM-om, uključujući CTNNA3 ( $\alpha$ -T-katenin), CDH2 (N-kadherin), DES (dezmin), TJP1 ('tight junction protein-1/zonula occludens-1'), SCN5A i TMEM43 (transmembranski protein 43) (10).

Plakoglobin - recesivne missense mutacije ili delecije u genu JUP koji pak kodira plakoglobin, također poznat kao  $\gamma$ -katenin, pokazale su se uzročnicima Naxosove bolesti, kožno-srčanog sindroma, recesivnog oblika ACM-a s palmoplantarnom keratodermijom dok su dominantne missense mutacije ili insercije/delecije uglavnom povezane samo s ACM-om (1). Plakoglobin je protein od 82 kDa koji pripada obitelji armadilo proteina i blizak je homolog  $\beta$ -katenina. Iako je  $\beta$ -katenin prisutan samo u spoju fascia adherens, plakoglobin je prisutan u dezmosomima i spojevima 'fascia adherens' ICD-a (8). U potonjem isti se veže na N-kadherin i  $\alpha$ -katenin, neizravno povezujući kadherin s aktinskim citoskeletom dok se na dezmosomima veže na dezmoglein, dezmokolin i dezmoplakin (3).

CAR – CXADR, koji kodira coxsackievirus i adenovirusni receptor (CAR), nije izravno povezan sa srčanim bolestima, ali u studijama je pokazano da polimorfizam jednog nukleotida (SNP) na lokusu 21q21, u blizini CXADR-a, snažno korelira s ventrikularnom fibrilacijom (VF-om) nakon akutnog infarkta miokarda, vodećim uzrokom iznenadne srčane smrti (7). Rizični alel bio je povezan s nižim razinama CXADR mRNA u ljudskim biopsijama LV-a što sugerira da smanjene razine CAR transkripta stvaraju predispoziciju za ventrikularnu fibrilaciju izazvanu ishemijom. U drugoj nevezanoj studiji, nesinonimni SNP u CXADR genu bio je povezan s povišenim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom (8). CAR je 46-kDa

transmembranski stanični adhezijski protein s dobro poznatom ulogom virusnog receptora uključenog u patogenezu virusnog miokarditisa. On je snažno izražen tijekom embrionalnog razvoja, ali je utišan u srcu odrasle osobe, gdje je prisutan samo u intersticijskim stanicama. Međutim, zna se danas da je ponovno visoko izražen u ICD-u i sarkolemi pacijenata koji boluju od DCM-e. Nadalje, povećane razine transkripata CAR zabilježene su kod pacijenata s DCM, ishemijskom kardiomiopatijom i bolešću mitralnog zaliska (7). U skladu sa svojom lokalizacijom, on stupa u interakciju sa ZO-1,  $\beta$ -kateninom i koneksinom 45.

ZO-1 (Zonula occludens-1) -missense mutacije u proteinu TJP1, koji kodira gen zonula occludens-1 (ZO-1), također poznatom kao protein uskog spoja 1 (TJP1), od nedavno su povezane s ACM-om, iako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdili navodi. ZO-1 je član obitelji gvanilat kinaza povezanih s membranom (MAGUK) i eksprimiran je na čvrstim spojevima u različitim tipovima stanica i tkiva. U srcu, ZO-1 stupa u interakciju s F-aktinom kao i s nekoliko proteina u ICD-u, uključujući  $\alpha$ -katenin, koneksin 43, koneksin 45, CAR i vinkulin. Konkretno, preko svoje veze s koneksinom 43, pokazalo se da ZO-1 igra ulogu u regulaciji lokalizacije, veličine, broja i distribucije tijesnih spojeva (8). Utvrđeno je da je ZO-1 pojačano eksprimiran u pacijenata sa zatajenjem srca i da pokazuje jaču kolokalizaciju i povećanu interakciju s koneksinom 43 na temelju čega je uočena uloga ZO-1 u smanjenju eksprimiranja koneksina 43 i smanjenoj veličini tijesnih spojeva što je uočeno u zatajenju srca kod pacijenata (10). Nasuprot tome, druge su studije izvijestile o smanjenoj ekspresiji ZO-1 i gubitku ZO-1 iz ICD-a kod zatajenja srca, što iziskuje daljnja istraživanja na većoj skupini pacijenata (1).

**Kostamere** - riječ je o strukturama specifičnima za poprečno-prugaste mišiće koje povezuju kontraktilni aparat sa sarkolemom. One fizički povezuju Z-linije s izvanstaničnim

matriksom (ECM) i djeluju kao glavna mehanotransdukcijska čvorišta, dvosmjerno prenoseći signale između sarkomera i ECM-a (10). Kompleksi distrofin-glikoprotein (DGC) i vinkulin-talin-integrin dvije su glavne komponente kostamera. Osnovne komponente DGC-a uključuju izvanstanične ( $\alpha$ -dystroglikan), transmembranske (sarkoglikani,  $\beta$ -dystroglikan, sarkospan) i citosolne (distrofin, distrobrevin, sintrofini) odjeljke. Distrofin je ključna komponenta koja fizički povezuje sarkomere s DGC-om putem svoje bivalentne interakcije s  $\beta$ -dystroglikanom i aktinskim filamentima. Štoviše, kroz interakciju s ankirinima, distrofin povezuje kostamere sa spektrinskom mrežom filamena. Kompleks vinculin-talin-kindlin-integrin veže integrine koji se protežu kroz membranu za aktinski citoskelet putem nekoliko međusobno povezanih mehanizama. Talin povezuje integrine s aktinskim citoskeletom putem interakcije posredovane vinkulinom s  $\alpha$ -aktininom i regrutira fokalnu adhezijsku kinazu (FAK) da posreduje nizvodnu signalizaciju integrina. Uz osnovne komponente, brojni drugi proteini povezuju se s DGC i kompleksom vinculin-talin-integrin na kostameri. (10) Za jedan od njih, filamin C, pokazalo se da se povezuje i s  $\beta$ 1-integrinom i s DGC-om putem interakcije sa sarkoglikanima, stvarajući vezu sa Z-linijom, gdje stupa u interakciju s nekoliko proteina (9).

Vinkulin (VCL) - promjene u genu VCL, koji kodira vinkulin i metavinkulin, povezane su s DCM-om i HCM-om. Unatoč niskoj penetrabilnosti, mutacije u oba alela ovog gena dovode do primarno pedijatrijskog nastupa DCM-a, što ukazuje da heterozigotni gubitak funkcije samog VCL-a nije dovoljan izazvati kardiomiopatiju, ali da može dovesti osobu u povećani rizik. Doista, objavljeno je da kosegregacija heterozigotnih varijanti u VCL genu i sarkomernim genima, kao što su TPM1 i MYBPC3, uzrokuje ili određuje težinu kardiomiopatije (1). To sve zapravo ide u prilog tome da malo kada jedan gen, kada pričamo o kardiomiopatijama, bude dovoljan izazvati bolest, već da je riječ o spletu, među ostalom,

mnogih drugih faktora. Vinkulin je ubikvitarno eksprimirani 117-kDa membranski protein prisutan na spoju kostamere i fascije adherens ICD-a. On stupa u interakciju s mnogim proteinima putem svoje 3 regije koje ga sačinjavaju. Kroz autoinhibitornu interakciju između svoje dvije domene, vinkulin se održava u neaktivnom stanju, blokirajući vezanje liganda, a vjeruje se da se aktivira konformacijskom promjenom izazvanom sinergističkim vezanjem liganda i kinaznom fosforilacijom. U kardiomiocitima, vinkulin povezuje integrine u kostamerama i kadherine u spoju fascia adherens ICD-a s aktinskim citoskeletom kroz svoju interakciju s talinom, kateninima i  $\alpha$ -aktininom. Štoviše, putem interakcije sa ZO-1, vinkulin stabilizira tijesne spojeve, koji sadrže koneksin 43, na ICD-u. Već spomenuta veća izoforma vinkulina, metavinkulin (145 kDa), specifično je izražen u srčanom i glatkom mišićju. I vinkulin i metavinkulin vežu se za F-aktin, ali dok je prvi sposoban vezati F-aktin kroz proces dimerizacije, metavinkulin inhibira vezivanje F-aktina posredovano vinkulinom. Dokazano da mutacije unutar aminokiselinskih ostataka u metavinkulinskoj repnoj domeni potiču stvaranje velikih neorganiziranih spletova aktina in vitro. Funkcionalno, metavinkulin je sposoban podnijeti veće mehaničke sile, ali je manji dio njegovih molekula uključen u mehanotransdukciju u usporedbi s vinkulinom (9). U prilog tome koliko je ovaj protein bitan za normalnu kardijalnu funkciju govori to da njegov globalni gubitak u miševa uzrokuje letalnost u embrionalnom razdoblju s teškom hipoplazijom srca dok je kod heterozigota srčana funkcija naizgled očuvana, ali ipak sa znacima prolongacije QRS kompleksa i poremećaja u ICD-u (8).

Filamin C (FLNC) – riječ je o velikim, homodimernim proteinima koji umrežuju aktinske filamente te su mutacije u genu FLNC povezane su sa svim glavnim tipovima kardiomiopatije, uključujući HCM, DCM, RCM i ACM. Klinički gledano, mutacije koje

dovode do skraćivanja filamina C povezuju se s DCM-om i ACM-om i s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti dok se missense mutacije pretežno povezuju s HCM-om i RCM-om. Štoviše, poremećaji srčanog provođenja i hipertrofija miokarda opaženi su trećini slučajeva skeletne miopatije povezane s filaminom. Iako su proteinski agregati tipični patološki nalazi u biopsijama skeletnih mišića kod pacijenata sa skeletnom miopatijom povezanom s filaminom C, takve nakupine nisu pronađene u srcima pacijenata s DCM-om koji nose FLNC mutacije. Zbog visoke prevalencije rijetkih varijanti FLNC-a u općoj populaciji, varijabilne penetrantnosti mutacija HCM-a i nedostatka histopatološkog uvida, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se identificirala prava patogenost varijanti FLNC-a (11).

T-tubuli i sarkoplazmatski retikulum - duboke invaginacije u sarkolemi, nazvane T-tubulima, i njihova interakcija sa sarkoplazmatskim retikulumom (SR) u mikrodomenama, takozvanim dijadama, bitne su za kontrolu otpuštanja kalcija i ekscitacijsko-kontrakcijsku spregu s ciljem poticanja srčanih kontrakcija. Depolarizacija plazmatske membrane uzrokuje priljev kalcija kroz naponom kontrolirane kalcijeve kanale L-tipa (LTCC), pokrećući otpuštanje kalcija iz SR-a preko rajanodinskog receptora (RyR2) u procesu koji se naziva kalcijem izazvano otpuštanje kalcija (CICR). Brzi porast intracelularnog kalcija potiče kontrakciju sarkomera, koja se zatim prekida uklanjanjem citosolnog kalcija, primarno njegovom ponovnom pohranom u SR preko specifične srčane ATPaze (SERCA2), regulirane posebnim proteinom fosfolambanom, ali također u manjoj mjeri ekstruzijom kroz natrij/kalcij izmjenjivač (NCX) kroz plazma membranu (11). Kalsekvestrin 2 (CASQ2), protein koji veže kalcij smješten u lumenu SR-a, djeluje kao pufer za kalcij i negativni regulator RyR2 u kompleksu s trijadinom i junktinom kako bi se spriječilo spontano otpuštanje kalcija iz SR. Ključna interakcija između LTCC lokaliziranih u T-tubulima i RyR2 na citosolnoj strani dijade

održavana je kroz brojne protein-protein i protein-lipid interakcije (10).

Mutacije u genima koji kodiraju proteine srčane dijade izravno uključene u kontrolu otpuštanja kalcija, kao što su RYR2, TRDN (trijadin) i CASQ2 (kalsekvestrin 2), najčešće dovode do nasljedne aritmije poznate kao kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija, koja je u nekim slučajevima popraćena s LVNC-om. Nadalje, mutacije RYR2 gena identificirane su u bolesnika s ACM-om i DCM-om, a mutacije koje dovode do potpunog gubitka funkcije RYR2 proteina povezuju se s iznenadnom srčanom smrću u pacijenata i s normalnim nalazom ergometrije; novim sindromom tzv. nedostatnog otpuštanja kalcija uslijed RyR2 mutacije. (CRDS). Osim toga, mutacije u PLN genu (fosfolamban) povezuju se s DCM-om, HCM-om i ACM-om. Mutacije u genima koji kodiraju podjedinice LTCC-a povezuju se s različitim aritmogenim bolestima, uključujući Brugada sindrom (CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1), Timothyjev sindrom (CACNA1C), sindrom dugog QT intervala (CACNA1C, CACNA2D1) i sindrom kratkog QT intervala (11).

Junktofilin-2 (JPH2) – mutacije u genu JPH2, koji kodira junktofilin-2, evidentirane su u bolesnika s HCM-om i autosomno-recesivnom pedijatrijskom obliku DCM-e. Junktofilin-2 je protein od 74 kDa koji pripada istoimenoj porodici gdje svi tzv. MORN ('Membrane occupation and recognition nexus') regiju, središnju  $\alpha$ -spiralnu domenu i COOH-terminalnu transmembransku regiju. Pretežno je eksprimiran u srcu i veže T-tubule s membranom SR-a, tvoreći srčane dijade. MORN regija posreduje u interakciji s plazma membranom, smatra se da središnja  $\alpha$ -spiralna domena određuje udaljenost od 12 nm između plazma membrane i SR-a, a transmembranska regija usidruje junktofilin-2 na SR membranu. Smatra se da igra važnu ulogu u homeostazi kalcija u kardiomiocitima. Štoviše, pod povećanim opterećenjem srca stresom, proteolitički fragment junktofilina-2 translocira se u jezgru, gdje djeluje kao regulator

transkripcije, smanjujući patološko remodeliranje kao odgovor na povećano srčano opterećenje (12).

Neksilin (NEXN) – promjene u genu NEXN, koji kodira neksilin, povezane su s HCM-om i DCM-om. Neksilin postoji u svojim dvjema izoformama od ~75 i 100 kDa i pretežno je eksprimiran u srčanom i skeletnom mišićju, kao i u glatkim mišićnim stanicama. U početku identificiran kao protein srčanog Z-diska, kasnije je otkriveno da je sastavni dio spojnih membranskih kompleksa u srčanim dijadama, gdje stupa u interakciju s junktofilinom-2 i RyR2-om. Nadalje, veže se na F-aktin i pokazalo se da potiče polimerizaciju aktina i migraciju stanica u glatkim mišićnim stanicama (11). Nedavno je također objavljeno da je neksilin smanjeno prisutan u ljudskim aterosklerotskim plakovima, kao i u serumu pacijenata s koronarnom arterijskom bolešću. Utvrđeno je da su smanjene razine neksilina povezane s povećanom aterosklerozom i upalom u aterosklerotskim lezijama, što ukazuje na to da je neksilin potencijalni terapijski cilj u aterosklerozi (7).

**Jezgra** – jezgre u kardiomiocitima, visoko specijalizirane, mehanički aktivne, većinski postmitotske stanice, dio su jedinstvenog okruženja koje zahtijeva posebne molekularne mehanizme s ciljem održavanja nuklearnog integriteta i funkcionalnosti tkiva. Jezgra je odvojena od citoplazme nuklearnom ovojnicom (NE), koja se sastoji od dva lipidna dvosloja, vanjske nuklearne membrane (ONM) i unutarnje nuklearne membrane (INM), koje skupa zatvaraju perinuklearni prostor (PNS), koji također sadrži kompleks nuklearnih pora (NPC) koji omogućuju dvosmjerni transport makromolekula preko NE. ONM je povezan s perifernim SR i citoskeletom, dok je INM obavijen nuklearnom laminom, mrežom intermedijarnih filamenata sastavljenih od A-tipa (A i C) i B-tipa (B1 i B2) lamina, kao i proteina povezanih s laminom kao što je lamin B receptor (LBR), polipeptid 1 i 2 (LAP1 i LAP2) povezan s laminom, emerin

i LEM domena koja sadrži 3 (LEMD3)/MAN1. Linker kompleksa nukleoskeleta i citoskeleta (LINC) proteže se preko NE i formira se povezivanjem nesprina, velikih proteina, na ONM-u s proteinima koji sadrže Sad1 i UNC84 domenu (SUN) na INM-u unutar PNS-a. SUN1/2 proteini na INM-u stupaju u interakciju s laminA/C, emerinom, lumom, komponentama kompleksa nukleusa i heterokromatinom u nukleoplazmi, dok se nesprini na ONM-u povezuju s aktinskim filamentima, mikrotubulima i intermedijarnim filamentima, povezujući LINC kompleks s citoskeletom. Stoga LINC kompleks pruža strukturnu potporu jezgri i mehanički povezuje citoskelet s nuklearnom laminom i pripadajućim kromatinom. Nadalje, sve više dokaza upućuje na ulogu LINC-a kao mehanosenzora, prevodeći mehaničke sile u biokemijske signale, izazivajući promjene u strukturi i sastavu NE, organizaciji kromatina, ekspresiji gena i upravljanjem nuklearnim kalcijem. Osim toga, srčani razvoj, održavanje i odgovor na stres ovise o srčanim transkripcijskim čimbenicima koji izravno komuniciraju s genomskom DNA (12).

Mutacije u jezgri i proteinima povezanim s jezgrom povezane su sa širokim rasponom kliničkih sindroma, uključujući kardiomiopatiju (12). Mutacije u nekoliko gena koji kodiraju proteine NE mogu uzrokovati Emery-Dreifusovu mišićnu distrofiju (EDMD), povezanu s DCM-om, HCM-om, poremećajima srčane provodnje i/ili aritmijama, uključujući EMD (emerin), LMNA (lamin A), TMEM43 (luma), i SYNE1/2 (nesprin-1/2) (8). Mutacije u LMNA genu također su povezane s DCM-om i kongenitalnom distrofijom sa zahvaćenošću srca, mutacije TMEM43 s ACM-om, a mutacije SYNE1/2 s izoliranim oblikom DCM-a i ataksijom s DCM-om. Čini se da mutacije u SUN proteinima nisu primarni uzrok kardiomiopatije, ali pak mogu djelovati kao modifikatori bolesti u kombinaciji s mutacijama u drugim genima povezanim s EDMD-om. Mutacije u genima koji kodiraju nukleoporine (NUP) također su



povezane s kardiovaskularnim bolestima, uključujući NUP155 i NUP37, koji su povezani s fibrilacijom atrijske i iznenadnom srčanom smrću (7).

**Citosol** – po definiciji, citosol je polutekuća otopina koja ispunjava unutrašnjost stanice i okružuje različite organele i stanične odjeljke. Okružen staničnom membranom i membranama organela, čini zaseban stanični odjeljak. Sastoji se od ~70% vode kao i iona (npr. natrija, kalija, kalcija, klorida, bikarbonata, magnezija i aminokiselina), manjih organskih molekula (npr. glukoze i drugih jednostavnih šećera, polisaharida, aminokiselina, nukleinskih kiselina i masnih kiselina) i makromolekula (npr. proteina) (3). Citosol također sadrži proteinske komplekse, na primjer, enzima uključenih u određeni metabolički put, kao i proteinske odjeljke, kao što je proteasom, koji tvori zatvoreni odjeljak koji sadrži proteaze koje razgrađuju citosolne proteine. U njemu je omogućeno slobodno kretanje iona i molekula kroz stanicu, a glavna funkcija citosola je transport metabolita od mjesta njihove proizvodnje do mjesta gdje su potrebni. Nadalje, molekule koje stanica preuzme ili se izlučuju transportiraju se kroz citosol u vezikulama vezanim za membranu koje se pomiču duž citoskeleta specijaliziranim sustavom proteina čiji temelj čine mikrotubuli (10). Drugi važni procesi koji se odvijaju u citosolu uključuju metaboličke procese kao što su sinteza proteina i glikoliza, stanična dioba kroz mitozu, kao i prijenos signala od sarkoleme do različitih mjesta unutar stanice. Nadalje, razlike u koncentracijama između iona u citosolu i organelama ili izvanstaničnoj tekućini bitne su za mnoge stanične procese, uključujući staničnu signalizaciju, osmozu i staničnu ekscitabilnost. Nekoliko citosolnih proteina povezano je s kardiomiopatijama. Mutacije u BAG3 genu, uključenom u kontrolu kvalitete proteina, povezane su s DCM-om, HCM-om i RCM-om dok su mutacije u eukariotskom faktoru elongacije 1 alfa 2 (eEF1A2) povezane s neurološkim bolestima povezanim s DCM-om (8).

### 3.4. Genetičko testiranje i kliničke implikacije

Krajnji cilj razjašnjavanja genetičke podloge određenih podtipova kardiomiopatija, kroz multidisciplinarni pristup, uključujući genetičko savjetovanje i upotrebu genetičkog testiranja, jest utiranje puta prema personaliziranom pristupu liječenja. Učinkovitost genetičkog testiranja optimizirana je kada se provodi na probandu s jasnim fenotipom i kada se ispituju geni koji su već proučavani i potvrđeni kao patogeni u vezi s tim specifičnim oblikom kardiomiopatije. V-ovi se često detektiraju i ne bi ih se trebalo zanemariti (12). Identifikacija najznačajnije genetičke varijante kao uzroka pacijentove kardiomiopatije može biti teško, katkad i nemoguće, ali može biti važan prognostički faktor i omogućiti pojednostavljeno genetičko testiranje ostalih članova obitelji s ciljem detektiranja bolesti u pretkliničkoj fazi. Određeni genotipovi povezani su s jedinstvenim potencijalnim kardijalnim i nekardijalnim čimbenicima rizika i kao takvi mogu diktirati put i pristup personaliziranom obliku liječenja.

#### 3.4.1. Uloga genetičkog testiranja u dijagnozi i prognozi

Evaluacija kardiomiopatija idealno bi trebala uključivati prikupljanje detaljne obiteljske anamneze, individualno savjetovanje pacijenata o genetičkom testiranju i molekularno genetičko testiranje kada je to prikladno. Zbog široke populacijske varijabilnosti u sekvencama gena, prirode rezultata istih, kao i izazova tumačenja utjecaja određene varijante gena na fenotip, pouzdanost testiranja je najveća kada se provodi na pojedincima s visoko korelirajućim fenotipom. U svezi genetičkog testiranja, mogućnosti se kreću od sekvencioniranja jednog gena, genetičkog panela gena usko povezanih s dotičnim fenotipom ili, u nekim slučajevima,

sekvenciranja egzoma, dok se sekvenciranje cjeloukupnog genoma ne provodi rutinski u kliničkoj praksi. Testiranje se obično provodi na uzorku krvi, sline ili bukalnog brisa korištenjem NGS-a. Dobiveni rezultati su usklađeni s referentnim sekvencama ljudskog genoma, a varijante prisutne u uzorku pacijenta se dalje analiziraju kako bi se utvrdila vjerojatnost patogenosti. Ovaj postupak tumačenja varijanti neznatno se razlikuje ovisno o genetičkom laboratoriju gdje se ispitivanje provodi, ali uzima se u obzir tip varijante, učestalost alela u općoj populaciji kao i u etničkim podskupinama (koristeći velike javno dostupne baze podataka), stupanj evolucijske očuvanosti aminokiseline na koju utječe varijanta i biokemijska svojstva te određene aminokiseline (npr. naboj, hidrofobnost), procjenjujući na taj način hoće li protein tolerirati promjenu ili se ona pak nalazi u poznatoj „vrućoj točki“ (eng. hot spot) određenog gena. Zbog složenosti ovog procesa, društva za medicinsku genetiku i genomiku skupno su predložili i iznijeli niz smjernica s ciljem standardizacije tumačenja varijanti. Nakon što se identificira uzročna varijanta kod probanda, uži članovi obitelji mogu se testirati na prisutnost te varijante na lokusu unutar dotičnog gena u procesu poznatom kao kaskadno genetičko testiranje.

### 3.4.2. Izazovi i ograničenja

#### Izazov 1: povezanost gena i bolesti

Veliki paneli za multigeno (od 30 do 100+ gena) testiranje najviše se koriste za genetičku evaluaciju i dijagnozu kardiomiopatija. Razumijevanje povezanosti između etiologije ove bolesti i njenog fenotipa, kliničkog korelata, potaknulo je formiranje stručnih panela putem kojih se sustavno procjenjuje snaga dokaza najčešćih varijanti sekvenci vezanih uz nastanak bolesti, uključujući ACM, DCM i HCM (5).

## Izazov 2: klasifikacija varijanti

Tumačenje rezultata genetičkog testiranja izazovno je zbog visokog stupnja varijabilnosti gena u općoj populaciji. Zapravo, u studiji analize egzoma 1000 genetički nepovezanih jedinki u UK-u, svaka je jedinka imala u prosjeku >20 000 varijanti gena, uključujući 160 jedinstvenih rijetkih (učestalost alela u populaciji < 0,1%). Stoga je ACMG preporučio stupnjevanje patogenosti/benignosti varijanti, tako označavajući vjerojatnost utjecaja na bolest. (tablica 1) Varijante nejasnog značenja su one s nedostatkom dostupnih kliničkih podataka. Klasifikacijska tablica ACMG-a osmišljena je s ciljem smanjenja broja lažno pozitivnih rezultata. Suvremena praksa korištenja većih panela gena i sekvenciranja egzoma povećava vjerojatnost detektiranja VUS-a (5). Važno je da VUS-ovi se mogu reklasificirati tijekom vremena; velika većina bit će reklasificirana na vjerojatno benigni ili benigni status. Primjera radi, varijante sekvence kod HCM-a, koje su prethodno prijavljene kao patogene, posebno kod pojedinaca afričkog podrijetla, kasnije su otkrivene kao benigne kada su se ponovno analizirale korištenjem širih populacijskih podataka. Ipak, u jednoj studiji, približno 8% pacijenata s HCM-om dobilo je VUS rezultat koji je nakon ponovnog pregleda bio vjerojatno patogen, a podaci iz SHaRe-a ('Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry') otkrili su da čak i VUS-ovi mogu utjecati na ishod, što ukazuje da su neki VUS-ovi zapravo pogrešno klasificirane patogene varijante. (6) Širi podaci o populaciji, posebno uključujući različite etničke skupine, povećana suradnja i razmjena znanja i podataka među laboratorijima za testiranje kao i unaprijeđeni alati za funkcionalnu klasifikaciju varijanti dovest će do bolje dijagnostičke sigurnosti i manje VUS-ova u genetičkom testiranju (7).

Tablica 1 Shematski prikaz klasifikacije varijanti sekvenci (izvor 4)

Kategorija varijante	Interpretacija	Utjecaj
patogena/ vjerojatno patogena	pozitivna	<ul style="list-style-type: none"><li>• razjašnjava etiologiju fenotipa</li><li>• utječe na tijek daljnjeg postupanja</li><li>• moguće je stratificirati rizik srodnika</li></ul>
varijanta nejasnog značenja	nepoznato	<ul style="list-style-type: none"><li>• smanjena vjerojatnost da je tako klasificirana varijanta uzrok bolesti, ali ne eliminira mogućnost genetičke etiologije</li></ul>
vjerojatno benigna/benigna	negativna	<ul style="list-style-type: none"><li>• isključena mogućnost genetičke etiologije u sekvenciranom genu</li></ul>

### Izazov 3: Uključivanje kliničkih genetičara u tim za skrb o pacijentu

Genetičari su posebno obučeni kako bi pomogli pacijentima i njihovim obiteljima u razumijevanju genetičkih uzroka bolesti te rizika i dobrobiti genetičkog testiranja i idealno bi trebali biti uključeni u svaki korak genetičke obrade. Jedan od njihovih ključnih doprinosa je prikupljanje detaljne obiteljske anamneze, dokumentirane kroz sveobuhvatni raspon od tri generacije, vizualiziranje rodoslovnog stabla za detektiranje obrazaca nasljeđivanja i konzultiranje o preporukama testiranja s obitelji pacijenta. Formaliziranje obiteljske anamneze na ovaj način daje mogućnost pacijentima da prikupe dodatne informacije od rodbine, ponekad uključujući bolničke podatke ili nalaze s obdukcije. Kada je genetičko testiranje prikladno, genetičari igraju ključnu ulogu u odabiru optimalnog testa (ovisno o pacijentovoj prezentaciji i dostupnim dijagnostičkim alatima) i obavljanju savjetovanja prije i poslije testiranja (12). Neki laboratoriji za genetičko testiranje danas nude i besplatno testiranje na kardiomiopatiju kroz suradnju s različitim interesnim skupinama. Jedna od očitih posljedica simplificiranja testiranja kroz te partnerske programe je da se negenetičari (genetički savjetnici) mogu osjećati potaknutima samostalno naručivati i upućivati pacijente na genetičko testiranje. Zaobilaženje kliničara može ugroziti pacijentovo razumijevanje i donošenje odluka. Idealni tim za skrb uključuje specijaliste genetike koji mogu pružiti koordiniranu skrb za cijelu obitelj, uključujući djecu i odrasle (13).

### Izazov 4: Prediktivna vrijednost "pozitivnog" rezultata genetičkog testa

Za genetičke kardiomiopatije karakteristične su dvije pojave: smanjena penetrabilnost gena (ista patogena varijanta sekvence u različitim osoba može i ne mora dovesti do izražaja bolesti) i varijabilna ekspresivnost (ista patogena varijanta sekvence u različitim osoba dovodi do

različite težine kliničke slike iste bolesti). Stoga se rutinski preporuča genetičko savjetovanje prije i nakon testiranja za pojedince koji se podvrgavaju istom kako bi se razmotrili potencijalni učinci pozitivnog rezultata, uključujući njegovu ograničenu prediktivnu vrijednost za kliničke manifestacije. Pacijenti za koje je potvrđeno da su nositelji patogene varijante zahtijevaju stalni klinički nadzor (uključujući elektrokardiogram, ehokardiografiju, laboratorijsko testiranje i/ili srčanu magnetsku rezonancu), ali mogu, no ne moraju ikada pokazati znakove bolesti. Ova strategija omogućuje promptno započinjanje terapije kod osoba s pozitivnim genotipom nakon što se fenotip pojavi (12).

#### Izazov 5: Kompleksnost genetike

Tradicionalna paradigma klasičnih Mendelovih monogenih uzrokovanih bolesti može biti nepotpuna, bar kada se govori o kardiomiopatijama. Sve se više prepoznaje podskup kardiomiopatija s digenskom i poligenom etiologijom, što sugerira da mutacije u više gena mogu imati kumulativni učinak na penetrabilnost bolesti i shodno tome povezivati se s ranijim nastupom iste. Stoga se dovodi u pitanje praksa isključivanja iz kliničkog nadzora onih članova obitelji čiji je test negativan na jednu patogenu varijantu. Neki stručnjaci sada predlažu da takve osobe trebaju nastaviti s povremenim nadzorom bez obzira na status genotipa zbog mogućnosti da dodatne neotkrivene uzročne varijante mogu predstavljati rizik (6). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli određeni faktori, uključujući ulogu modificirajućih gena, poligenih lokusa i interakcije s okolišnim čimbenicima (3).

#### 3.5. Terapijske mogućnosti: genska terapija i personalizirana medicina

Dosadašnje terapijske opcije u cilju liječenja kardiomiopatija ograničene su i uglavnom

se baziraju na davanju lijekova koji će poboljšati srčanu funkciju, s obzirom da je jedan od glavnih simptoma kronično zatajivanje srca. Terapija je, dakle, simptomatska, a kombiniraju se uglavnom antihipertenzivi (posebice ACE inhibitori), diuretici, antiaritmiци te antikoagulantni lijekovi. Preporučaju se promjena životnog stila i zdrava prehrana s ciljem usporavanja progresije bolesti, kao i liječenje podležćih bolesti kao što su arterijska hipertenzija i dijabetes. Za HCM i ACM trenutno nema dokazane koristi bilo koje od ovih klasa lijekova u promjeni tijekom bolesti, a liječenje ovih stanja ograničeno je na lijekove i postupke koji pružaju simptomatsko olakšanje (11). Od sljedećih linija liječenja, za HCM su dostupni alkoholna septalna ablacija i septalna miomektomija kojima se, ako je klinička slika ozbiljna, odstranjuje dio septuma kako bi se olakšao protok krvi kroz srce i olakšala njegova funkcija pumpanja krvi. Nadalje, moguća je i ugradnja kardioloških uređaja kao što su VAD („Ventricular assist device“), pomoćni uređaj lijeve klijetke, koji pomaže pumpati krv iz LV-a u aortu i najčešće je indiciran kod teškog zatajivanja srca kod pacijenata koji čekaju na transplantaciju srca. Mogu se još ugrađivati pacemaker, ICD (u prevenciji kardijalnog aresta) te CRT uređaj („Cardiac resynchronization therapy“), odnosno tzv. biventrikularni elektrostimulator koji je isto indiciran kod zatajivanja srca, a čija je uloga odašiljati impulse i sinkronizirati rad LV-a i DV-a. Od krajnjih terapijskih mogućnosti navodi se transplantacija srca koja je rezervirana za najteže pacijente (8).

Genska terapija pogodna je za liječenje širokog genskih bolesti jer cilja izravni na uzrok. Svaka genska terapije zahtijeva isporuku nukleotidnih sekvenci izravno u ciljne stanice. Učinkovita i sigurna isporuka bila je glavna prepreka prije 30ak godina kada je prvi put otkrivena. Postiže se u velikoj mjeri korištenjem virusnih vektora ili tehnika kao što su nanočestice lipida (LNP) za postizanje učinka. Dvije klase modernih vektora uspješno su

prevazišle ta ograničenja. Retrovirusni vektori (npr. lentivirus) pokazali su se učinkovitim kod imunodeficijencija i hematopoetskih oboljenja, ali se trajno integriraju u genom. Nasuprot tome, adeno-asocirani virus (AAV) je inherentno replikacijski deficijentan i neintegrira se u genom domaćina. AAV se brzo uspostavio kao dominantan vektor za gensku terapiju somatskih stanica s impresivnim odgovorima u kliničkim ispitivanjima kod liječenja nasljedne retinalne distrofije i spinalne mišićne atrofije. Budući da neki serotipovi AAV imaju prirodni tropizam za srce (npr. AAV9), genska terapija temeljena na AAV-u trenutno se razmatra za niz srčanih oboljenja (3).

Najizravnija vrsta genske terapije je genska nadomjesna terapija (GRT), u kojoj divlji tip gena eksprimira promotor unutar virusnog vektora kako bi se zamijenila funkcija mutiranog gena, gena koji je izgubio funkciju ('loss-of-function variant') (9). Varijante s gubitkom funkcije najčešće su nonsense, splice-site ili frameshift mutacije. Gubitak funkcije gena čest je u brojnim genima za kardiomiopatiju, uključujući MYBPC3, TTN, LMNA, DSP, PKP2, BAG3 i FLNC. Trenutno je u tijeku prvo kliničko ispitivanje GRT-a za kardiomiopatiju bazirano na AAV-u za Danonovu bolest, uzrokovanu mutacijama u LAMP2 genu (7).

Terapija utišavanja gena (GST) koristi se za smanjenje ekspresije mutiranog gena (naziva se još alel specifično utišavanje) i primarno se primjenjuje za 'missense' varijante koje mijenjaju funkciju proteina. Primarni pristup za GST bio je interferirajuća RNA koju isporučuju LNP ili AAV, a dosadašnje studije pokazale su učinkovitost za varijante sekvenci koje uzrokuju kardiomiopatiju u MYH6 i MYL2 genima kod miševa. Do sada je postojala jedna obećavajuća primjena GST-a u liječenju kardiomiopatija koja je dosegla klinički značaj: transtiretinska (TTR) amiloidoza. Budući da se čini da je funkcija TTR-a uglavnom bez velikog značaja, razvijeni su konstrukti za utišavanje kako bi se degradirali svi transkripti TTR-a. Klinička



ispitivanja za GST u TTR amiloidozi nedavno su pokazala učinkovitost, što je dovelo do prvog odobrenja za patisirana za polineuropatiju koja koristi LNP za isporuku. U tijeku je kliničko ispitivanje patisirana za TTR kardiomiopatiju. Dostava male interferirajuće RNA u srce na temelju LNP-a još nije postignuta, ali ovo je aktivno područje proučavanja (2).

Editiranje genoma sada je moguće zamisliti zbog razvoja tehnologije CRISPR-Cas9. Uz CRISPR-Cas9, ciljano cijepanje DNA može se usmjeriti na točno određeno mjesto u genomu, određeno jedinstvenim slijedom vodeće RNA. Tehnička izvedivost izravne korekcije varijante nedavno je prikazana korištenjem uređivanja genoma u ljudskim embrijima s prisutnom mutacijom u MYBPC3 genu. Ostaje etički upitno korištenje ovakve tehnologije i potrebna su daljnja istraživanja stvarne učinkovitosti. Genska terapija ima ogroman potencijal za potpuno ili gotovo izlječenje niza različitih bolesti (5). Jedan ne tako davni i vrlo obećavajući primjer je anemija srpastih stanica i  $\beta$ -talasemija, u kojoj je uređivanje gena CRISPR-Cas9 tehnologijom rezultiralo ponovnom ekspresijom fetalnog hemoglobina i dramatičnim kliničkim odgovorom s eliminacijom vazookluzivnih epizoda i potrebe za transfuzijama. Bolesti krvotvornih stanica su pogodan orijentir, budući da je uređivanje gena stanica izvedenih iz koštane srži dostupnije i može se obaviti *ex vivo*. Nasuprot tome, uređivanje srčanih gena zahtijeva daljnji tehnički razvoj za učinkovitu isporuku. Trenutno se tehnologija oslanja na vektor AAV9, koji ima svoja ograničenja vezana uz tropizam i način isporuke, potrebu za visokim titrom i imunogenost (12). Nevirusni vektorski sustavi isporuke, uključujući LNP-ove aktivno se istražuju zbog mnogobrojnih prednosti pred virusnim vektorima. Iako tropizam LNP-ova prema srcu još nije postignut, smatra se jednim od glavnih sredstava za buduće primjene u genskoj terapiji srčanih bolesti. Kao terapijski cilj se spominju još modulatori primarnih patofizioloških puteva uključenih u nastanak bolesti na molekularnoj razini, a što podrazumijeva sprječavanje

direktnih posljedica koje mutacija uzrokuje. Govori se o nekoliko mehanizama, a to su: lijekovi koji utječu direktno na kontraktilnost miokarda, proteinski stabilizatori (kemijski šaperoni) i lijekovi koji djeluju na sustav kontrole kvalitete proteina (7).

Hiperkontraktilnost u HCM-u i hipokontraktilnost u DCM-u konceptualizirani su kao patofiziološka obilježja ovih dviju različitih vrsta kardiomiopatija, iako je ova podjela previše pojednostavljena, a specifični mehanizmi koji dovode do biofizičkih promjena mogu ovisiti o određenoj uzročnoj genetičkoj varijanti. Inotropna terapija za poboljšanje kontraktilnosti dugo se istraživala kao potencijalna terapija za kronično zatajenje srca. Na tržištu zasada postoje dva razvijena lijeka. Prvi je Omecantiv koji je razvijen za poboljšavanje kontraktilne snage miokarda u liječenju dilatativne kardiomiopatije. (13) Mehanizam ovog lijeka je kompliciran, ali smatra se da produženo vrijeme vezanja miozinskih poprečnih mostova na aktin omogućava aktiviranje tankog filameta i povećanje kontraktilnosti. Nasuprot tome, drugi lijek, Mavacamten, razvijen je za smanjenje kontraktilne snage za liječenje hipertrofične kardiomiopatije. Ovaj lijek djeluje tako što smanjuje aktivnost miozin ATPaze što rezultira stvaranjem manjeg broja poprečnih mostova između miozina i aktina. Oba lijeka su se pokazala učinkovitima u dosad provedenim dvostruko slijepim randomiziranim studijama, ali dugoročni učinci i dalje nisu poznati (4).

Drugi alosterički modulator miozina, CK3773274/CK-274 (Cytokinetics), koji veže miozin na mjestu različitom od mavacamtena, također je u razvoju s kliničkim ispitivanjem koje je trenutno u tijeku (11).

Što se tiče kemijskih šaperona, kardiotoksična agregacija proteina uključena je u patogenezu određenih tipova kardiomiopatije. Na primjer, kod nasljedne TTR (transtiretin) srčane amiloidoze, konformacijska nestabilnost u tetramernom TTR proteinu rezultira

stvaranjem amiloidnih depozita (6). Među strategijama za održavanje homeostaze proteina je uporaba kemijskih šaperona koji se vežu za svoje odgovarajuće proteinske ciljeve i vraćaju normalnu funkciju protrina sprječavanjem njihove agregacije i degradacije. Primjera radi, Tafamidis, razvijen za liječenje TTR amiloidoze, otkriven je kao stabilizator TTR tetramera preko mehanizma vezanja tiroksin vezajućeg mjesta i posljedično inhibira stvaranja amiloida. Humana monoklonska protutijela protiv mutiranih oblika TTR-a također su u ranom razvoju, au tijeku su dva klinička ispitivanja u prvoj fazi (3). Iako su mnogi geni sarkomere tolerantni na gubitak funkcije u jednom alelu, za druge je preostali funkcionalni alel nedostatan za očuvanje normalne funkcije proteina. Haploinsuficijencija je čest patogeni mehanizam u kardiomiopatijama (11). Na primjer, patogene varijante s gubitkom funkcije u MYBPC3 genu dovode do haploinsuficijencije kao najčešćeg uzroka obiteljskog tipa HCM-a. Najčešći genetički uzroci DCM-a su mutacije u TTN-u, što rezultira haploinsuficijencijom koja konačno uzrokuje dilataciju i disfunkciju ventrikula. Skraćene varijante u dezmosomskim genima koje uzrokuju ACM remete funkciju proteina na intermedijarnom povezivanju filameta i dezmosoma (DSP) ili samog dezmosoma (PKP2, DSG2, DSC2) (7). Jedan potencijalni terapijski pristup rješavanju haploinsuficijencije je terapijsko ciljanje sustava za kontrolu kvalitete proteina - prirodni mehanizam stanica za održavanje homeostaze proteina. Bitna uloga koju taj sustav ima u održavanju homeostaze sarkomere istaknuta je identifikacijom patogenih varijanti u šaperonima koji dovode do genetičkih kardiomiopatija, uključujući CRYAB protein i košaperoni šaperona Hsp-70: BAG3 i DNAJC18. Stoga postoje jaki dokazi koji impliciraju bitnu ulogu šaperona u regulaciji kontrole kvalitete proteina. Farmakološki pristup usmjeren na te molekule može biti atraktivna terapijska strategija. Nedavno je MyBP-C identificiran kao ciljna molekula Hsp-70 šaperona. Kardiomiociti dobiveni iz pluripotentnih matičnih stanica

koji sadrže mutirane oblike MYBPC3 proteina pokazuju kompenzacijski odgovor za održavanje normalnih razina MyBP-C, vjerojatno modulacijom šaperona HSP70 da se smanji stopa razgradnje proteina. Prema tome, ciljanje na put ovisan o HSP-70-ubikvitinu proteasomu može biti održiva terapijska meta za HCM povezan s varijantama u MYBPC3 geni (13). Kako su drugi specifični klijenti HSP70 i njegovih košaperona identificirani, modulacija šaperona može se u širem smislu smatrati potencijalnom terapijskom opcijom za kardiomiopatije (12).

#### 4. Rasprava

Kardiomiopatije čine heterogenu skupinu bolesti srca. Zapravo, one su jedan od vodećih uzroka smrti, bilo u završnom stadiju zatajenja srca ili pak u slučaju iznenadne srčane smrti. Iako je prognoza u mnogim slučajevima loša, postoji nekoliko pristupa optimalnom liječenju bolesti, koji poboljšavaju ishod i osiguravaju bolju kvalitetu života uključujući smanjen rizik od hospitalizacije. Razlikovanje temeljne etiologije u pojedinim slučajevima kardiomiopatija zahtijeva pažljivu kliničku procjenu. Ehokardiografija je zlatni standard u početnoj evaluaciji i praćenju, ali magnetska rezonancija srca daje dodatnu vrijednost (12). EKG, biomarkeri, detaljno uzimanje anamneze i ekstrakardijalni simptomi mogu vrhunskog kliničara dovesti do dijagnoze rijetkih sindromskih oblika kardiomiopatija. Dok je još prije četrdesetak godina kardiomiopatija definirana kao bolest srčanog mišića nepoznatog podrijetla, temeljna patofiziologija sada je napokon razjašnjena (16). Ova bolest izazov je koji se polako rješava i posljednjih godina dolazi do velikog napretka u razumijevanju genskih mutacija koje predisponiraju osobu za nastanak bolesti, no ostaje otvoreno pitanje pravovremenog otkrivanja, postavljanja dijagnoze i liječenja (4). Unatoč tome, mnogim je pacijentima danas dostupno napredno liječenje srčanim stimulatorima, uključujući CRT, implantabilni defibrilator i

mehaničke uređaje u najtežim slučajevima. Klasični farmakološki pristup zatajenju srca, posebice u teškim slučajevima zatajivanja srca, osnovni je način liječenja, ali ne i najučinkovitiji. Dašak nade donosi genska terapija koja se pokazala učinkovitom u dosadašnjim studijama, ali njezino korištenje je i dalje ograničeno na manji udio genski uzrokovanih kardiomiopatija i postavlja se pitanje etičnosti korištenja ovakve tehnologije, kao i stvarne učinkovitosti u kliničkoj praksi, a ne samo na murinim animalnim modelima (1). Također, zbog prirode same bolesti, koju nerijetko karakteriziraju mutacije s varijabilnom ekspresivnošću i smanjenom penetrabilnosti, postavlja se i pitanje koga testirati: pojedince koji se prezentiraju s već razvijenom kliničkom slikom, njihove srodnike ili pak asimptomatsku populaciju (6). Definitivno je da genetske implikacije kardiomiopatija uključuju identifikaciju specifičnih gena povezanih s razvojem bolesti, što omogućava raniju dijagnozu i personaliziranu terapiju. Stoga, buduće perspektive u liječenju obuhvaćaju napredak u genskom testiranju, genskoj terapiji i regenerativnoj medicini koji bi mogli ponuditi nove mogućnosti za liječenje i potencijalno izlječenje ovih bolesti (3).

## 5. Zaključak

Genetika igra ključnu ulogu u razvoju kardiomiopatija, posebno hipertrofične i aritmogene desne ventrikularne kardiomiopatije. Nasljedne mutacije u genima koji kodiraju protein srčanog mišića mogu uzrokovati strukturne i funkcionalne promjene u srcu. Razumijevanje ovih genetičkih mehanizama ključno je za dijagnosticiranje i liječenje ovih bolesti. Napredak u genetičkom testiranju omogućava raniju identifikaciju osoba s povećanim rizikom, što omogućava preventivne mjere i personalizirani pristup liječenju. Istraživanja u području genske terapije i regenerativne medicine donose nadu za razvoj novih terapija koje bi mogle značajno poboljšati prognozu oboljelih. Genetika kardiomiopatija ostaje područje

intenzivnog istraživanja, a kontinuirano proučavanje i inovacije su ključni za bolju budućnost u liječenju ovih složenih i često ozbiljnih bolesti.

## 6. Sažetak

Kardiomiopatije su skupina bolesti srčanog mišića koje mogu dovesti do srčanog zatajenja, aritmija i iznenadne srčane smrti. Genetička osnova kardiomiopatija je značajna, s mnogim slučajevima koji se nasljeđuju autosomno dominantno. Glavne vrste kardiomiopatija na koje utječe genetika uključuju hipertrofičnu kardiomiopatiju (HCM), dilatativnu kardiomiopatiju (DCM), restriktivnu kardiomiopatiju (RCM) i aritmogenu desnu ventrikularnu kardiomiopatiju (ARVC). HCM je često povezana s mutacijama u genima koji kodiraju sarkomerne protein kao što su MYH7 i MYBPC3. Ove mutacije dovode do abnormalnog rasta stanica srčanog mišića i zadebljanja septuma. Nadalje, genetičke mutacije koje utječu na protein citoskeleta, sarkomere i nuklearne ovojnice (npr. TTN, LMNA) često su uključene u DCM. Ove mutacije uzrokuju oslabljenje srčanog mišića i proširenje srčanih komora. Genetički uzroci RCM-a su manje definirani, ali mogu uključivati mutacije u sarkomernim proteinima i onima povezanim sa sistemskim bolestima poput amiloidoze. ARVC često je povezana s mutacijama u dezmosomnim proteinima (npr. PKP2, DSP), što dovodi do zamjene srčanog mišića masnim i vlaknastim tkivom, prvenstveno u desnoj klijetki. Genetičko testiranje igra ključnu ulogu u dijagnozi i liječenju kardiomiopatija. Pomaže u identificiranju osoba koje su u riziku, usmjerava kliničko upravljanje i informira članove obitelji o njihovom potencijalnom riziku. Rana dijagnoza putem genetičkog skrininga omogućava pravovremene intervencije, uključujući promjene životnog stila, lijekove i upotrebu ugradbenih uređaja za prevenciju teških komplikacija. Razumijevanje genetičkih temelja kardiomiopatija otvara vrata personaliziranoj medicini. Liječenje se može prilagoditi na temelju specifičnih genetičkih mutacija,

poboljšavajući učinkovitost i ishode. Istraživanja u genskoj terapiji i regenerativnoj medicini daju nadu za buduće mogućnosti liječenja, potencijalno ispravljajući genetičke defekte na molekularnoj razini. Genetika kardiomiopatija je brzo razvijajuće područje koje značajno utječe na dijagnozu, upravljanje i strategije liječenja. Stalna istraživanja su ključna za otkrivanje više o genetičkim mehanizmima uključenim u ove bolesti i za razvoj inovativnih terapija koje mogu poboljšati kvalitetu života pacijenata s ovim izazovnim stanjima.

## 7. Summary

Cardiomyopathies are a group of heart muscle diseases that can lead to heart failure, arrhythmias, and sudden cardiac death. The genetic basis of cardiomyopathies is significant, with many cases being inherited in an autosomal dominant pattern. The main types of cardiomyopathies influenced by genetics include hypertrophic cardiomyopathy (HCM), dilated cardiomyopathy (DCM), restrictive cardiomyopathy (RCM), and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). HCM is commonly associated with mutations in genes encoding sarcomeric proteins such as MYH7 and MYBPC3. These mutations lead to abnormal cardiac muscle cell growth and thickening of the heart walls. Genetic mutations affecting the cytoskeleton, sarcomere, and nuclear envelope proteins (e.g., TTN, LMNA) are frequently implicated in DCM. These mutations cause weakened heart muscles and enlarged heart chambers. Genetic causes of RCM are less well-defined but can include mutations in sarcomeric proteins and those associated with systemic diseases like amyloidosis. ARVC is often linked to mutations in desmosomal proteins (e.g., PKP2, DSP), leading to replacement of heart muscle with fatty and fibrous tissue, primarily in the right ventricle. Genetic testing plays a crucial role in the diagnosis and management of cardiomyopathies. It helps identify at-risk individuals, guides clinical management, and informs family members about their potential risk. Early diagnosis through genetic screening allows for timely interventions, including lifestyle

modifications, medications, and the use of implantable devices to prevent severe complications. Understanding the genetic underpinnings of cardiomyopathies opens the door to personalized medicine. Treatments can be tailored based on specific genetic mutations, improving efficacy and outcomes. Research in gene therapy and regenerative medicine holds promise for future treatment options, potentially correcting genetic defects at the molecular level.

Ključne riječi: aritmija; kardiomiopatije, primarne; medicina, personalizirana; molekularna patologija; zatajivanje srca

Keywords: arrhythmia, cardiomyopathies; primary; medicine, personalized; molecular pathology; heart failure



## 8. Literatura

1. Bang ML, Bogomolovas J, Chen J. Understanding the molecular basis of cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022, 181–233. **Dostupno na:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8759964/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
2. Helms AS, Thompson AD, Day SM. Translation of New and Emerging Therapies for Genetic Cardiomyopathies. *JACC: Basic to Translational Science* [Internet]. 2022, 70–83. **Dostupno na:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807730/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
3. Kontorovich AR. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies. *JACC: Heart Failure*. 2023, 133–42. **Dostupno na:** [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317792200720X?ref=pdf\\_download&fr=RR-2&rr=886c5e8b4e2a2482#undfig2](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317792200720X?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=886c5e8b4e2a2482#undfig2) (Citirano: 12. lipnja 2024.)
4. Kåks, I. *et al.* (2021) *An overview of the Cardiomyopathies, IntechOpen*. (Internet) **Dostupno na:** <https://www.intechopen.com/chapters/74776> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
5. Ellard PD. *Emery's Elements Of Medical Genetics And Genomics*. S.L.: Elsevier Health Sciences; (2022) Vol 308
6. Damjanov, I. *et al.* (2018) *Patologija Vol 292–296*. Zagreb: Medicinska naklada.
7. Barišić, Nadalin, Pereza i suradnici - Priručnik s prikazima slučajeva iz Medicinske genetike: za studente pete godine integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija *Medicina Vol 54–60*:
8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation research* [Internet]. 2017, 722–730. **Dostupno na:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912179>(Citirano: 12. lipnja 2024.)
9. Mingozzi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*. 2013, 23–36. **Dostupno na:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701904/> (Citirano: 12. Lipnja 2024.)

10. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *Global Heart*. 2013, 355-365. **Dostupno na:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690638/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
11. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*. 2009, 1289–1300. **Dostupno na:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362677/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
12. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical Aspects of Cardiomyopathy. *BMJ* [Internet]. 1961, 69–79. **Dostupno na:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13707066/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
13. Jamil G, Abbas A, Shehab A, Qureshi A. Echocardiography Findings in Common Primary and Secondary Cardiomyopathies 2013, **Dostupno na:** <https://www.intechopen.com/chapters/44904> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
14. Bueno H., Moura B., Lancellotti P., Bauersachs J. The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2021, 657–670. **Dostupno na:** <https://www.intechopen.com/chapters/44904> (Citirano: 12. lipnja 2024.)
15. Patel A, Zhao J, Duan D, Lai Y. Design of AAV Vectors for Delivery of Large or Multiple Transgenes. *Methods in Molecular Biology*. 2019, 19–33. **Dostupno na:** [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9139-6\\_2](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9139-6_2) (Citirano: 12. lipnja 2024.)
16. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *European Heart Journal* [Internet]. 2011, 296–304. **Dostupno na:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270042/> (Citirano: 12. lipnja 2024.)

## 9. Životopis

Antonio Marunica rođen je 12.06.1999. u Splitu, a odrastao je s obitelji u Komiži na otoku Visu. Pohađao je osnovnu školu u Komiži, nakon toga opću gimnaziju u gradu Visu i onda 2018. redovno upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci koji završava u roku. Tokom školovanja bio je demonstrator na patologiji te je sudjelovao 2023. godine na Kongresu hitne medicine. Izuzev fiksa, ima nekoliko hobija koje intenzivno njeguje, a to su u prvom redu badminton, biciklizam, nogomet, čitanje knjiga i gaming. Područje interesa i potencijalno budućeg djelovanja mu je anesteziologija.