

ELŻBIETA KATARZYNA BIERNACKA\*, TADEUSZ OSADNIK\*\*

## Rola badań genetycznych w kardiologii

„Pani doktor, dlaczego umarł mój 14-letni syn?”

Świadomość dziedziczenia sięga początków cywilizacji. W czasach starożytnych przechowywano wyselekcjonowane ziarna najdorodniejszych roślin, aby uzyskać jak najlepsze zbiory; stosowano także selektywną hodowlę zwierząt. Nad przyczyną podobieństwa do przodków zastanawiali się Hipokrates i Arystoteles; zauważono też, że dziedziczy się nie tylko podobieństwo i dobre cechy, ale także choroby – w arystokratycznych i królewskich rodach pewne schorzenia występowały bowiem częściej niż w populacji. Teoria „zapatrzenia” uległa teorii dziedziczenia poprzez krew. Stąd wzięła się nazwa „krewni”.

Twórcą pierwszej naukowej teorii o dziedziczeniu cech był Karol Darwin, który wykorzystał zaproponowaną przez Hipokratesa hipotezę „pangenezy”, aby wyjaśnić dziedziczenie cech nabytych. Uważał, że komórki wszystkich narządów i tkanek wytwarzają swoje małe kopie (gemmule), które miały być przez krwiobieg transportowane do gruczołów płciowych i stanowić bazę dla formowania gamet. Przełomem w badaniach nad dziedziczeniem były obserwacje Grzegorza Mendla, zapomniane na wiele lat, a odkryte ponownie na początku XX wieku. Mendel wysunął teorię, że w organizmach znajdują się „czynniki dziedziczne” przekazywane z pokolenia na pokolenie. Na podstawie analizy kolejnych krzyżówek grochu zwyczajnego (*Pisum sativum*) stwierdził, że organizmy na każdą cechę posiadają jeden z dwóch czynników dziedzicznych (obecnie zwanych allelami) oraz że owe czynniki segregują niezależnie. Oznaczało to, że każda komórka rozrodcza posiada tylko jeden „czynnik dziedziczenia” dla każdej cechy. Jego badaniom zawdzięczamy też spostrzeżenie, że dziedziczenie może być dominujące, gdy jeden z alleli jest tak mocny, że zacierza istnienie swojego odpowiednika, lub recesywne, gdy fenotyp ujawnia się na skutek połączenia dwóch „słabszych” alleli. Pojęcie „dziedziczenie mendlowskie” jest obecnie używane w medycynie dla określenia sposobu dziedziczenia chorób monogenowych (Gabryelska M.M., 2009). Wiek XX przyniósł gwałtowny rozwój metod badawczych, które pozwoliły zrozumieć rolę DNA, poznać bu-

\* Prof. dr hab. Elżbieta Katarzyna Biernacka (k.biernacka@ikard.pl), Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

\*\* Prof. dr hab. Tadeusz Osadnik, Poradnia Genetyczna i Diagnostyki Prenatalnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

dowę chromosomów i zidentyfikować geny odpowiedzialne za powstawanie poszczególnych białek oraz ich udział w patogenezie różnych chorób. W 2001 roku, po 11 latach pracy międzynarodowych zespołów, zapoczątkowanych przez amerykański rządowy Projekt Poznania Ludzkiego Genomu (Human Genome Project) opublikowano wstępną sekwencję ludzkiego genomu obejmującą ok. 92% ludzkiego genomu (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001). Kompletna sekwencja ludzkiego genomu, zawierająca także sekwencje heterochromatynowe, została opublikowana w 2022 roku (Nurk, S. 2022).

Obecnie dysponujemy wieloma możliwościami analizy materiału genetycznego. Możemy je w uproszczeniu podzielić na metody służące przede wszystkim ocenie liczby i struktury chromosomów (kariotyp, badanie metodą mikromacierzy, tzw. kariotyp molekularny) oraz na metody mające na celu wykrycie przede wszystkim wariantów w obrębie pojedynczych genów – w szczególności wariantów związanych z substytucją pojedynczego nukleotydu (metody oparte na PCR, sekwencjonowanie metodą Sanger, sekwencjonowanie następnej generacji – NGS ang. *next generation sequencing*). Podział ten jednak nie jest ścisły, ponieważ metody oparte na PCR mogą również służyć do identyfikacji zmian liczby kopii genów (CNV – ang. *copy number variants*). Z drugiej strony mikromacierze SNP (ang. *single nucleotide polymorphisms* – polimorfizmy pojedynczego nukleotydu), w przeciwieństwie do mikromacierzy opartych na porównawczej hybrydyzacji genomowej (aCGH – *array comparative genome hybridisation*) pozwalają także – oprócz identyfikacji zmiany typu CNV – na wykrywanie zmian pojedynczych nukleotydów. Wreszcie metodą NGS można również wykryć zmiany typu CNV przy zastosowaniu odpowiedniego oprogramowania.

### **Choroby dziedziczne**

Czynniki genetyczne odgrywają rolę w patogenezie wszystkich schorzeń kardiologicznych. W większości sytuacji są to jednak schorzenia o etiologii wieloczynnikowej, gdzie wpływ czynników genetycznych jest modulowany przez środowisko (choroby o etiologii miażdżycowej, nadciśnienie tętnicze, większość zaburzeń lipidowych, zaburzeń rytmu i wad zastawkowych). W części schorzeń w szczególności z grupy kardiomiopatii, niektórych zaburzeń rytmu – zespół wydłużonego QT (m.in. LQTS – *Long QT syndrome*, zespół Brugadów) i zaburzeń lipidowych dziedziczenie jest oligo- lub poligenowe. Schorzenia układu krążenia mogą także towarzyszyć zespołom genetycznym związanym z aberracjami liczbowymi chromosomów (aneuploidie – m.in. zespół Downa, Zespół Turnera), aberracjami strukturalnymi (m.in. zespół Wolfa-Hirshorna, zespół cri-du-chat, zespół kociego oka, zespół DiGeorga), mutacjami dynamicznymi (ataksja Friedricha), chorobami mitochondrialnymi (m.in. zespół MERRF – padaczka miokloniczna z włóknami szmatowatymi, zespół MELAS – encefalomiopatia mitochondrialna z kwa-

sicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi, zespół Bartha, zespół Kearns-Sayre). Większość dziedzicznych schorzeń układu krążenia to jednak schorzenia monogenowe o dziedziczeniu mendelowskim – autosomalne dominujące (AD – ang. *autosomal dominant*), autosomalne recesywne (AR – *autosomal recessive*), sprzężone z chromosomem X – dominujące (XLD – *X-linked dominant*) i recesywne (XLR – *X linked recessive*).

### **Choroby monogenowe układu krążenia**

Choroby monogenowe, czyli zależne od zmiany w jednym genie, kiedyś nazywanej mutacją, to choroby w większości należą do „chorób rzadkich”, czyli występujących u mniej niż 5 na 10 000 osób. Stanowią jednak wielkie wyzwanie dla współczesnej kardiologii, gdyż są to choroby, które odpowiadają za większość nagłych zgonów w populacji ludzi poniżej 35. roku życia (Svane J.; 2021, Lynge T.H.; 2021). Medialne doniesienia na temat nagłych zgonów sportowców, chociaż zawsze emocjonalnie komentowane, nie pokazują skali problemu. Ryzyko nagłego zgonu w sporcie jest 2,5 krotnie wyższe niż u ludzi nieuprawiających sportu (Corrado D., 2003). Ale w większości przypadków to nie sport jest przyczyną tej tragedii, a nierozpoznana choroba serca lub aorty – u ludzi młodych jest to zwykle choroba o podłożu genetycznym. Nagłe zatrzymanie krążenia może być niestety pierwszym objawem choroby.

Nagły zgon sercowy jest zwykle spowodowany zaburzeniami rytmu serca. Do wystąpienia groźnych dla życia arytmii predysponują zmiany strukturalne w mięśniu sercowym, jak ma to miejsce w przypadku kardiomiopatii, czyli chorób mięśnia sercowego, które nie są spowodowane chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym lub wadą zastawkową serca. Kiedyś nazywano tę grupę chorób „pierwotnymi” chorobami mięśnia sercowego, ale dzięki postępom wiedzy udało się zidentyfikować wiele czynników etiologicznych, w tym przede wszystkim genetycznych. Drugą ważną przyczyną nagłego zgonu sercowego u ludzi młodych i u dzieci są kanałopatie, czyli tzw. choroby elektryczne serca. Charakteryzują się one nieprawidłową czynnością kanałów błonowych i sarkoplazmatycznych, przewodzących prądy jonowe, które są odpowiedzialne za aktywację komórek mięśnia sercowego. Nieprawidłowy czas aktywacji kardiomiocytów i dyspersja czasu aktywacji w różnych warstwach mięśnia sercowego powodują wystąpienie arytmii. W przypadku kanałopatii nie dochodzi do zmian strukturalnych, a więc morfologia i czynność mięśnia sercowego są prawidłowe. Oznacza to, że chorzy nie odczuwają ograniczeń związanych z tolerancją wysiłku, a badania obrazowe nie wykazują nieprawidłowości.

Choroby monogenowe układu krążenia są także główną przyczyną niewydolności serca w młodym wieku, prowadzącej do konieczności przeszczepienia serca. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca w młodym wieku są kardiomiopatie. Do niedawna około 1/4 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową umierało w ciągu roku od rozpoznania,

1/2 – w ciągu 5 lat. W ostatnim czasie dzięki nowym metodom leczenia, takim jak nowoczesna farmakoterapia, urządzenia wszczepialne i przeszczepienie serca, rokowanie jest znacznie lepsze. Połowa biorców serca to właśnie pacjenci z kardiomiopatią nieniedokrwienną (Alraies M.C., 2014). Średnia wieku chorych z kardiomiopatią w momencie przeszczepienia wynosi ok. 50 lat, a chorych z postacią rodzinną kardiomiopatii jest nawet niższa (44 lat vs. 58 lat u chorych z chorobą niedokrwienną serca) (Khayata M., 2019).

Inną ważną przyczyną niewydolności serca w młodym wieku jest choroba niedokrwienna serca, której pierwszym objawem może być zawał serca lub nagły zgon sercowy w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego. Wystąpienie choroby niedokrwiennej serca w młodym wieku jest często związane z inną chorobą monogenową – hipercholesterolemią rodzinną.

Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w leczeniu dziedzicznych chorób układu krążenia. Wczesne rozpoznanie pozwala na wdrożenie leczenia ratującego życie. Badania genetyczne pozwoliły nie tylko na usprawnienie procesów diagnostycznych, ale na lepsze zrozumienie mechanizmów patogenetycznych, dzięki czemu w wielu przypadkach można zastosować leczenie celowane, swoiste dla danej choroby.

## **Znaczenie badań genetycznych w kardiologii**

### *Wartość diagnostyczna*

Badania genetyczne przede wszystkim są niezwykle ważną metodą diagnostyczną, bez której trudno wyobrazić sobie współczesną kardiologię. Wartość diagnostyczna badań genetycznych w poszczególnych chorobach układu sercowo-naczyniowego jest co prawda różna i często o rozpoznaniu decyduje fenotyp, ponieważ nie zawsze udaje się potwierdzić diagnozę wynikiem badania molekularnego. Wynika to przede wszystkim z tego, że w części przypadków za dziedziczenie określonego fenotypu może odpowiadać dziedziczenie poligenowe lub oligogenowe. Opublikowane w 2023 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące kardiomiopatii opierają klasyfikację tych chorób właśnie na fenotypie (Arbelo E., 2023) i na tej podstawie wyróżniają 5 typów kardiomiopatii: przerostową, rozstrzeniową, nierozstrzeniową kardiomiopatię lewej komory, arytmogenną kardiomiopatię prawej komory i kardiomiopatię restrykcyjną.

Kardiomiopatia przerostowa to dość częsta choroba mięśnia sercowego; występuje u 1 : 200–1 : 500 osób (uwarunkowana monogenowo w 40–55%), charakteryzująca się przerostem mięśnia sercowego, który nie jest następstwem innej choroby serca, np. nadciśnienia tętniczego. Rozpoznanie pozornie jest łatwe, gdyż aby rozpoznać chorobę, wystarczy stwierdzenie zwiększonej >1,5 cm grubości mięśnia sercowego (mierzonej w fazie rozkurczowej) za pomocą dowolnej metody obrazowania (echokardiografia,

rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa). Dodatkowych informacji dostarcza zwykły elektrokardiogram, nieprawidłowy prawie u wszystkich pacjentów. Rozpoznanie może sprawiać trudności w sytuacji granicznego przerostu lub w przypadku np. różnicowania między kardiomiopatią przerostową a tzw. sercem sportowca, które również cechują przerost mięśnia sercowego i bardzo trudne do interpretacji zmiany w EKG. Postawienie pewnej diagnozy ma w takiej sytuacji zasadnicze znaczenie, gdyż zarówno rozpoznanie fałszywie dodatnie (sportowiec nie ma kardiomiopatii, która została rozpoznana), jak i fałszywie ujemne (sportowiec ma kardiomiopatię, ale jej nie rozpoznano), może mieć dramatyczne konsekwencje: w pierwszym przypadku konieczność zmiany planów życiowych, np. rezygnację ze sportu zawodowego, co niejednokrotnie bywa dramatem nie tylko dla sportowca, ale i jego rodziny oraz wyzwaniem dla klubu sportowego, a w drugim przypadku ryzyko nagłego zgonu w trakcie rywalizacji sportowej. Identyfikacja patogennego wariantu genu związanego z tą chorobą ma w takiej sytuacji decydujące znaczenie.

Znacznie trudniejsze jest rozpoznanie arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory. Choroba charakteryzuje się stopniowym zastępowaniem tkanki mięśnia sercowego tkanką włóknistą, co powoduje groźne arytmie komorowe, zaburzenia kurczliwości prawej komory i różnego stopnia uszkodzenie lewej komory. Występuje z częstością od 1 : 2000 do 1 : 5000; podłoże monogenowe stwierdza się u ok. 60% pacjentów. Ze względu na bardzo zróżnicowany fenotyp rozpoznanie opiera się na specjalnych kryteriach elektrokardiograficznych, morfologicznych (badania obrazowe) i histologicznych. Ważną grupą kryteriów są czynniki genetyczne: rodzinne występowanie choroby i identyfikacja wariantu genetycznego, związanego z tą chorobą (Marcus F.I., 2010). Podobnie jak w kardiomiopatii przerostowej najtrudniejsze różnicowanie ma miejsce w przypadku serca sportowca lub łagodnego częstoskurczu komorowego, występującego w zdrowym sercu.

Kanałopatie są kolejną grupą schorzeń kardiologicznych, w których diagnostyka molekularna ma zasadnicze znaczenie. Kanałopatie są chorobami spowodowanymi przez warianty patogene typu utraty funkcji (*loss of function*) lub nabycia funkcji (*gain of function*), genów kodujących białka błon komórkowych kardiomiocytów. Nieprawidłowe białka kanałów jonowych powodują zmianę aktywności prądów do i odkomórkowych, wpływając w ten sposób na czas trwania i kształt potencjału czynnościowego komórki mięśnia sercowego, co sprzyja powstawaniu szybkich groźnych dla życia częstoskurczów komorowych. Najczęstszą kanałopatią jest zespół wydłużonego odstępu QT (LQTS) o heterogennym podłożu genetycznym (16 podtypów). Najczęstszymi, stanowiącymi 75% przypadków, są zespół wydłużonego QT typu 1 (LQT1 – związany z patogennymi wariantami *KCNQ1*), typu 2 (LQT2 – *KCNH2*) i trzeciego (LQT3 – *SCN5A*). Pozostałe 13 podtypów mieści się w 5% (Tester D.J., 2014, baza danych OMIM). W pozostałych przypadkach podłoże genetyczne jest nieznanne. Inne groźne zespoły to zes-

pól Brugadów (*SCN5A* u 25% chorych), bardzo rzadki zespół krótkiego odstępu QT (*KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*), wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (CPVT – ang. *catecholaminergic ventricular tachycardia* – *RYR2 gain of function*, *CASQ2*) i zespół niedoboru uwalniania wapnia (*RYR2 loss of function*). Podłoże genetyczne tych zespołów jest poznane w różnym stopniu: najlepiej w LQTS i CPVT, stąd też w tych 2 zespołach wartość diagnostyczna badań genetycznych jest najwyższa.

Kanałopatie charakteryzują się wysokim ryzykiem nagłego zgonu w mechanizmie szybkich częstoskurczów komorowych ewoluujących do migotania komór przy prawidłowej budowie i funkcji serca. Rozpoznanie stawia się na podstawie wywiadu utraty przytomności w przebiegu zaburzeń rytmu oraz typowych dla większości tych chorób zmian w elektrokardiogramie. Interpretacja EKG jest jednak bardzo trudna, a zmiany w EKG charakteryzują się dużą zmiennością; czasami konieczne są próby prowokacyjne (np. z ajmaliną w przypadku zespołu Brugadów), których wartość bywa podważana. Udowodnienie arytmicznej przyczyny utraty przytomności jest zwykle wielkim wyzwaniem. Wszczepialne rejestratory arytmii, mające na celu zapisanie arytmii w czasie utraty przytomności, nie zawsze mogą być zastosowane, gdyż pacjent wysokiego ryzyka nie powinien pozostać niezabezpieczony przed kolejnym epizodem groźnych arytmii w oczekiwaniu na odczyt zapisu. Identyfikacja patogennego wariantu i potwierdzenie diagnozy klinicznej ma więc zasadnicze znaczenie dla potwierdzenia rozpoznania i szybkiego wdrożenia leczenia ratującego życie.

Tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej stanowią kolejny przykład schorzeń, które mogą być uwarunkowane genetycznie. Wprawdzie częstość występowania tętniaków aorty piersiowej i brzusznej rośnie wraz z wiekiem i w populacji osób powyżej 70. roku życia może łącznie wynosić nawet 10% (Song J., 2023), to czynniki genetyczne, rozumiane jako monogenowe, mają przede wszystkim znaczenie w grupie pacjentów przed 50. rokiem życia. Podobnie jak w przypadku kardiomiopatii, tętniaki i rozwarstwienia aorty mogą być elementem zespołu genetycznego (tzw. postaci zespołowe/syndromiczne), gdzie cechy fenotypowe, w tym wady innych narządów, mogą naprowadzić nas na rozpoznanie i postaci niezespołowe, w których do identyfikacji wariantu patogennego dochodzi często dopiero po epizodzie ostrego rozwarstwienia aorty. Wszystkie postaci syndromiczne są schorzeniami rzadkimi, do najbardziej znanych należy zespół Marfana (*FBNI*), Loyesa-Dietza (kilka podtypów – wszystkie związane z wariantami w genach kodujących białka związane ze szlakiem sygnałowym dla TGF- $\beta$ ), zespół Turnera (aneuploidia 45, X0) oraz zespół Ehlersa Danlosa – w szczególności typ naczyniowy IV (*COL3A1*). Postacie niezespołowe zarówno rodzinne, jak i sporadyczne, są najczęściej związane z wariantami patogennymi w genach związanych z aparatem kurczliwym komórek mięśniowych gładkich (Brownstein A.J., 2018. Bossone E., 2021. Song J., 2023). Potwierdzenie molekularne zarówno postaci zespołowej, jak i niezespołowej



umożliwia ukierunkowanie procedur terapeutycznych (decyzja o wcześniejszym leczeniu operacyjnym w przypadku zespołu Marfana czy zespołu Loyesa-Dietza), farmakoterapii – włączenie blokerów receptora dla angiotensyny, zmiany stylu życia w przypadku postaci naczyniowej EDS i postaciach niespołowych oraz diagnostykę kaskadową krewnych.

Częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od badanej populacji i definicji jest szacowana na 60 do nawet 85% osób (Studziński K. 2021). Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest szczególną postacią zaburzeń lipidowych, jako że jest jednym z niewielu schorzeń o podłożu monogenowym, które występują często (1 : 250 osób). FH wynika z obecności wariantów patogennych w genach *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*. Dziedziczenie jest autosomalne dominujące z wyjątkiem postaci związanej z *LDLRAP1*, która jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. FH wiąże się z reguły ze znacznie podwyższonymi poziomami cholesterolu LDL-C (>190 mg/dl), przy często prawidłowych poziomach trójglicerydów. FH przy wartościach LDL-C >190 mg/dl można stwierdzić u 1/50 pacjentów. W grupie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, który wystąpił przed 50. rokiem życia, wariant patogenny w którymś z genów związanych z FH można stwierdzić u 10% pacjentów, u 20% z zawałem przed 50. rokiem życia i wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby wieńcowej oraz u nawet 40% pacjentów z zawałem przed 50. rokiem życia i poziomem LDL-C > 160 mg/dl. (Singh A., 2019). Potwierdzenie molekularne FH ma kluczowe znaczenie, ponieważ umożliwia wdrożenie odpowiedniego leczenia i zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej (Banach M., 2021).

Postacie związane z obecnością dwóch wariantów patogennych w genach związanych z FH są określane mianem homozygotycznej postaci FH (choć nie jest to do końca poprawne z punktu widzenia nomenklatury genetycznej). Homozygotyczna postać FH jest chorobą ultraradką. W Polsce dostępne są, po spełnieniu dodatkowych kryteriów, leki dla pacjentów z FH zarówno postacią homo- jak i heterozygotyczną, dlatego postawienie rozpoznania molekularnego ma kluczowe znaczenie.

Interpretacja badania genetycznego nie jest prosta i wymaga oceny eksperckiej. W przypadku identyfikacji patogennego wariantu odpowiadającego fenotypowi, czy potwierdzającego oczywistą diagnozę, wynik czyni rozpoznanie udowodnionym. Niezależnie od tego różny stopień penetracji wariantów oraz różny obraz kliniczny u członków tej samej rodziny może dodatkowo komplikować dalsze postępowanie. Metodą NGS przy użyciu paneli genowych, zawierających geny, o których na podstawie obecnego stanu wiedzy wiadomo, że są związane z chorobami układu krążenia, wykrywa się warianty prawdopodobnie patogenne (*likely pathogenic*, LP), ale także warianty VUS. W takim przypadku zaleca się wykonanie kaskadowego badania rodziny (zarówno ocena kliniczna, jak i molekularna) w celu oceny segregacji wariantu wraz z fenotypem choroby.

### Wartość rokownicza

Nie mniej ważną rolę odgrywają badania genetyczne w stratyfikacji ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak wiadomo, choroby dziedziczne układu krążenia niosą ze sobą podwyższone ryzyko nagłego zgonu sercowego i/lub niewydolności serca w młodym wieku. Ocena tego ryzyka ma zasadnicze znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego leczenia, w tym zabezpieczenia pacjenta urządzeniem wszczepialnym – kardiowerterem-defibrylatorem (*implantable cardioverter-defibrillator*, ICD). Stratyfikacja ryzyka w kardiomiopatiach i kanałopatiach podlega stałej ewolucji, mimo to urządzenia otrzymuje stale znacznie więcej chorych, niż z nich korzysta. Uważa się, że NNT = 9 (*Number Needed to Treat*), czyli liczba osób, która musi otrzymać leczenie, aby jedna osoba uniknęła niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego) jest przy obecnie obowiązujących skalach ryzyka wynikiem zadowalającym. Kalkulatory ryzyka, opracowane na podstawie skal ryzyka obejmujących czynniki ryzyka o różnym znaczeniu, coraz częściej obejmują wynik badania genetycznego. Kalkulatory ryzyka obejmujące wynik badania genetycznego powstały dla LQTS i niektórych kardiomiopatii (Mazzanti A., 2018, Miron A., 2020, Wahbi K., 2019, Verstraelen T.E., 2021).

Wynik badania genetycznego ma najsilniejszą wartość rokowniczą w LQTS. Według obowiązującego kalkulatora ryzyka (1-2-3-LQTS-Risk) u bezobjawowych chorych wystarczają tylko dwa czynniki, aby ocenić ryzyko wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca w okresie 5 lat. Są to czas odstępu QT w elektrokardiogramie i genetyczny typ zespołu: LQT1, LQT2 czy LQT3. Przebieg tych trzech najczęstszych zespołów LQT jest inny, inne są czynniki wyzwalające arytmie, inne okresy w życiu, kiedy ryzyko wystąpienia arytmii jest największe: w LQT1 najbardziej narażeni na nagły zgon sercowy są chłopcy do okresu dojrzewania i młode kobiety; zaburzeniom rytmu sprzyja wytrzymałościowy wysiłek i oziębienie ciała (pływanie). W LQT2 najbardziej narażone są młode kobiety szczególnie w okresie połogu, czynnikiem wyzwalającym dla arytmii są nagłe sygnały dźwiękowe lub stres (młode matki wstające w nocy do płaczącego dziecka). W LQT3, najgroźniejszej formie choroby, najbardziej narażeni są mężczyźni w czasie snu.

Podobnie jest w innych kanałopatiach: w zespole Brugadów stwierdzenie związku z patogennym wariantem typu *loss of function* w genie *SCN5A* czy w przypadku CPVT patogennego wariantu *RYR2* typu *gain of function*, świadczy o większym ryzyku groźnych arytmii. Przeciwnie – stwierdzenie wariantu *KCNJ2* potwierdzającego rozpoznanie zespołu Andersen-Tawila (LQT7) może uchronić pacjenta przed niepotrzebnym wszczęciem urządzenia, gdyż mimo występowania bardzo licznej arytmii, występuje mniejsze ryzyko zgonu arytmicznego niż w innych postaciach LQTS.

Szczególną rolę odgrywa wynik badania genetycznego w stratyfikacji ryzyka w kardiomiopatii rozstrzeniowej i nierozstrzeniowej kardiomiopatii lewej komory.



Kardiomiopatia rozstrzeniowa (poszerzenie jamy lewej komory i obniżenie jej kurczliwości bez związku z niedokrwieniem i inną chorobą serca, która mogłaby spowodować uszkodzenie lewej komory) jest razem z kardiomiopatią przerostową jedną z najczęściej spotykanych form kardiomiopatii. Występuje z częstością 1 : 2500 do 1 : 250. Podłoże monogenowe stwierdza się w 40% przypadków. Najczęściej za wystąpienie tej choroby odpowiadają warianty skracające tytyny (*TTM<sub>v</sub>* – ang. *TTN truncating variants*). *TTM<sub>v</sub>* stwierdza się także u chorych z kardiomiopatią alkoholową, okołoporodową, po chemioterapii, a także w zapaleniu mięśnia sercowego. Przebieg choroby charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na leczenie. W większości typów kardiomiopatii rozstrzeniowej stosuje się stratyfikację ryzyka obowiązującą w niewydolności serca, jednak niektóre typy genetyczne kardiomiopatii rozstrzeniowej, a przede wszystkim nierozstrzeniowej kardiomiopatii lewej komory (uszkodzenie mięśnia lewej komory manifestujące się włóknieniem miokardium lub zaburzeniami kurczliwości różnego stopnia bez powiększenia jamy lewej komory) cechują się ryzykiem nagłego zgonu sercowego niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory. Są to kardiomiopatie związane z *LMNA*, *FLNC* (warianty ze skróceniem genu), *TMEM43*, *PLN*, *DSP* i *RBM20*.

W arytmogennej kardiomiopatii prawej komory najczęściej stwierdza się związek z *PKP2*, rzadziej wariantami innych genów kodujących białka desmosomów (połączeń międzykomórkowych). W przypadku *PKP2*, dominuje typowy obraz choroby z dominującą arytmia komorową, w pozostałych typach genetycznych mogą dominować objawy niewydolności serca, które są wskazaniem do przeszczepienia serca.

Identyfikacja wariantu patogennego u chorego z tętniakiem aorty ma bardzo istotne znaczenie dla oceny ryzyka wystąpienia rozwarstwienia aorty. Co do zasady identyfikacja wariantu patogennego w genach związanych z tętniakami i rozwarstwieniami aorty wiąże się z wyższym ryzykiem rozwarstwienia aorty w porównaniu do pacjentów, u których nie zidentyfikowano wariantu patogennego. Do rozwarstwienia aorty może dojść bez jej uprzedniego poszerzenia lub przy znacznie mniejszej średnicy niż u pacjentów z prawidłowym wynikiem badania genetycznego. Niezależnie od tego ryzyko rozwarstwienia aorty wstępującej jest szczególnie wysokie u pacjentów z zespołem Loeysa-Dietza (szczególnie typ 2), w postaci naczyniowej EDS oraz postaciach niesyndromicznych związanych z wariantami patogennymi w genach kodujących białka aparatu kurczliwego komórek mięśniowych gładkich (Brownstein A.J., 2018). Identyfikacja bezobjawowych nosicieli mutacji związanych z rozwarstwieniami jest kluczowa dla podjęcia odpowiednich działań profilaktycznych.

U pacjentów z podwyższonymi poziomami LDL-C identyfikacja wariantu patogennego w genach związanych z hipercholesterolemią rodzinną wiąże się z wyższym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż u chorych z takim samym poziomem LDL-C, ale bez wariantu w genach związanych z FH. Wynika to z faktu, że

w przypadku podłoża monogenowego narażanie na podwyższone poziomy LDL-C stwierdza się od okresu prenatalnego, podczas gdy w przypadku postaci poligenowej istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, których wpływ jest zmienny w różnych okresach życia. Wykonanie badania molekularnego u pacjentów z podwyższonymi poziomami LDL-C sugerującymi FH pozwala w związku z tym na lepszą stratyfikację ryzyka (Banaś M., 2021).

#### *Wartość terapeutyczna*

Implikacje terapeutyczne badań genetycznych wynikają głównie z potwierdzenia rozpoznania klinicznego i stratyfikacji ryzyka. Tak jest przede wszystkim w kardiomiopatiach i kanałopatiach obciążonych ryzykiem nagłego zgonu sercowego, kiedy badanie genetyczne wpływa na decyzje o konieczności wszczęcia ICD. W wielu chorobach identyfikacja genu leżącego u podłoża choroby pozwala na leczenie przyczynowe.

Identyfikacja genetycznego podłoża niektórych form przerostu mięśnia sercowego ma zasadnicze znaczenie dla dalszego leczenia, gdyż w niektórych zespołach uwarunkowanych genetycznie, przebiegających często z masywnym przerostem mięśnia sercowego, istnieje swoiste leczenie. Tak jest w przypadku chorób spichrzeniowych: chorobie Fabry'ego (nagromadzenie glikosfingolipidów, co jest spowodowane niedoborem enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy A) i Pompego (nagromadzenie glikogenu na skutek braku kwaśnej maltazy lizosomalnej  $\alpha$ -glukozydazy), w których stosuje się enzymatyczną terapię zastępczą. W chorobie Danona (obniżenie syntezy białka LAMP-2 prowadzącej do gromadzenia wewnątrzkomórkowych wakuoli zawierających glikogen i innych składników cytoplazmatycznych) podjęto pierwsze udane próby z zastosowaniem terapii genowej. Amyloidozę transtyretynową (ATTR) (odkładanie nieprawidłowej transtyretyny, białka transportowego dla hormonu tyroksyny i retinolu, które powstaje w związku z wariantem *ATTRv*, lub w podeszłym wieku – ATTRwt – typu „dzikiego”) jest odpowiedzialna za 13% przypadków chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, 16% przypadków ciężkiej stenozy aortalnej czy 5% przypadków kardiomiopatii przerostowej. W tej chorobie istnieje leczenie przyczynowe, lek hamujący produkcję amyloidu – tafamidis. Diagnostyka genetyczna amyloidozy ATTR pozwala na dobór odpowiedniej strategii terapeutycznej. Niektórzy pacjenci z amyloidozą ATTRv i szybką progresją choroby mogą mieć wskazania do przeszczepu wątroby lub jednoczasowego przeszczepu serca i wątroby.

Leczenie w LQTS, polegające na zapobieganiu groźnej arytmii, opiera się na stosowaniu leków blokujących receptory adrenergiczne beta (beta-blokery, BB). W LQT1 BB wykazują bardzo wysoką skuteczność, szczególnie u mężczyzn. W LQT2 skuteczność BB jest mniejsza, a w LQT3 wątpliwa. W tym ostatnim, którego mechanizmem jest wzmożona aktywność przezbłonowych kanałów sodowych, a wysoką skutecznością w za-

pobieganiu arytmii odznacza się meksyletyna (bloker kanału sodowego). W LQTS i CPVT w przypadku częstych interwencji ICD i nieskuteczności leczenia farmakologicznego wykonuje się zabieg lewostronnej sympatektomii sercowej (ang. *left cardiac sympathetic denervation*).

BB i blokery kanałów sodowych nie są skuteczne lub wręcz nasilają arytmie w niektórych innych kanałopatiach (np. zespół Brugadów), dlatego też diagnostyka podłoża genetycznego ma zasadnicze znaczenie w wyborze odpowiedniego leczenia.

W przypadku tętniaków i rozwarstwień aorty identyfikacja wariantu patogennego w genach związanych z wrodzonymi zaburzeniami tkanki łącznej lub genach kodujących białka aparatu kurczliwego mięśni gładkich przekłada się na postępowanie terapeutyczne. Ryzyko rozwarstwienia aorty w postaciach zespołowych jest wystarczająco wysokie, aby rozważyć leczenie operacyjne w niektórych sytuacjach już przy średnicy aorty wstępującej wynoszącej 40 mm (zespół Loey-Dietz typ 1-3) czy 45 mm (zespół Marfana przy obecności dodatkowych czynników ryzyka) (Vahanian A., 2021). W przypadku postaci naczyniowej zespołu EDS oraz postaci niesyndromicznych ryzyko rozwarstwiania aorty nawet bez jej poszerzenia jest bardzo duże, a decyzje terapeutyczne, podobnie jak w postaciach zespołowych, podejmuje się indywidualnie (Brownstein 2018). Identyfikacja bezobjawowych nosicieli mutacji związanych z rozwarstwieniami jest kluczowa dla podjęcia odpowiednich działań profilaktycznych

W przypadku FH rozpoznanie molekularne przekłada się na postępowanie terapeutyczne z uwagi na niższe docelowe wartości poziomu LDL-C niż w przypadku postaci innej niż monogenowa. Obecnie w Polsce są dostępne nowoczesne leki hipolipemizujące dla pacjentów z FH, w tym dla pacjentów z postacią homozygotyczną. Chociaż kwalifikacja do programu lekowego jest możliwa w oparciu o kryteria kliniczne, rozpoznanie molekularne znacznie ułatwia kwalifikację do leczenia inhibitorami PCSK9 i inclisiranem w szczególności dla pacjentów w prewencji pierwotnej chorób o etiologii miażdżycowej. Kwalifikacja do leczenia lomitapidem wymaga potwierdzenia molekularnego postaci homozygotycznej FH.

### **Znaczenie badań genetycznych dla rodziny chorego**

Stwierdzenie u pacjenta dziedzicznej choroby serca zobowiązuje do poinformowania go o konieczności badania rodziny. Pacjent i jego rodzina powinni mieć zapewniony dostęp do porady genetycznej przed i po wykonaniu badania genetycznego. Badanie kaskadowe krewnych jest możliwe, jeżeli pacjent wyrazi zgodę na poinformowanie rodziny o swojej chorobie. Niestety, nie jest regułą, że pacjenci wręcz nalegają na natychmiastowe zbadanie ich najbliższych. Rozmowa na temat korzyści wynikających z badania dla rodziny ma ogromne znaczenie. W pierwszej kolejności bada się krewnych pierwszego stopnia i osoby zwiększonego ryzyka, czyli wykazujące cechy sugerujące chorobę.

W przypadku znanego wariantu patogennego odpowiedzialnego za wystąpienie choroby badanie kaskadowe pozwala na identyfikację obecności wariantu u członków rodziny probanta. Wśród nich są zarówno zdrowi nosiciele wariantu, jak i osoby chore o różnym fenotypie (penetracja nieprawidłowego allelu często nie wynosi 100%, dodatkowo na fenotyp mają wpływ czynniki środowiskowe, choroby współistniejące i płeć). Chorzy powinni otrzymać odpowiednią opiekę lekarską, a bezobjawowi nosiciele wariantu powinni podlegać okresowym badaniom i w niektórych przypadkach dostosować się do zaleceń związanych z trybem życia. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku nosicielstwa patogennych wariantów związanych z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory i laminopatiami (unikanie intensywnych wysiłków, przede wszystkim wytrzymałościowych), kanałopatiami (unikanie sytuacji, które mogą być czynnikiem wyzwalającym dla arytmii, jak np. wytrzymałościowy wysiłek fizyczny, zaburzenia elektrolitowe, gorączka, stosowanie niektórych leków – szczególnie wydłużających QT w przypadku LQTS oraz blokerów kanału sodowego w przypadku zespołu Brugadów). Członkowie rodziny, u których w wyniku przeprowadzenia badań kaskadowych nie stwierdza się obecności określonego wariantu patogennego, są zwolnieni z dalszej obserwacji. Z tego powodu badania kaskadowe są efektywne kosztowo, ponieważ koszt jednorazowego badania molekularnego jest zdecydowanie mniejszy niż regularna obserwacja krewnych pacjentów, u których podejrzewa się schorzenie uwarunkowane monogenowo.

W przypadku stwierdzenia wariantu LP ocena jego związku z fenotypem w rodzinie może mieć znaczenie również dla chorego, gdyż zwiększa prawdopodobieństwo związku danego wariantu z chorobą.

Warianty VUS są natomiast wskazaniem do badań członków rodziny celem oceny segregacji z fenotypem, ponieważ w rodzinach, gdzie choruje kilka osób, VUS może okazać się wariantem podejrzanym o patogenność.

Badania genetyczne i ich analiza powinny być powtarzane. Zarówno postęp w technikach laboratoryjnych, jak i wiedzy o patogenności wariantów oraz wariantach modyfikujących może zmienić status stwierdzonego wariantu, zmieniając znaczenie zarówno dla chorego, jak i jego rodziny.

### **Autopsja molekularna**

Jak wspomniano poprzednio, nagły zgon sercowy może być pierwszym objawem choroby kardiologicznej o podłożu genetycznym. Stwierdzenie przyczyny zgonu u pozornie zdrowego młodego człowieka jest niezwykle ważne dla jego najbliższych, szczególnie rodziny. Dla rodziców, partnerów, a w przypadku śmierci sportowca – dla trenerów, lekarza sportowego, członków drużyny – zdarzenie to jest dewastujące. Obok cierpienia związanego ze stratą bliskiej osoby pojawia się poczucie winy za brak należytej uwagi, niedopełnienie obowiązków, niekompetencję, ale także lęk przed możliwym kolejnym

zdarzeniem. Rodzice zmarłego dziecka boją się o przyszłość pozostałych dzieci. Zacytowane jako motto autentyczne pytanie zrozpaczonej matki 14-letniego „zdrowego” chłopca: „Pani doktor, dlaczego mój syn umarł?” niestety ciągle jeszcze często musi pozostać bez odpowiedzi, mimo coraz większej wiedzy na temat przyczyn nagłych zgonów sercowych.

Rodzina ofiary nagłego zgonu sercowego powinna otrzymać wsparcie psychologiczne, ale także wnikliwą poradę genetyczną i przejść podstawową diagnostykę kardiologiczną. W większości krajów europejskich w przypadku nagłego zgonu wykonywane są badania autopsyjne, szczególnie w sytuacji podejrzenia o możliwość śmierci na skutek działania substancji toksycznych (zabójstwo, samobójstwo lub wypadek – sekcja sądowa). Stwierdzenie organicznej przyczyny zgonu: zawału serca, pęknięcia tętniaka aorty czy kardiomiopatii, pozwala na ukierunkowane badania rodziny. Konkluzywny wynik badania genetycznego potwierdza rozpoznanie u dotkniętych chorobą członków rodziny, pozwala na identyfikację bezobjawowych nosicieli patogennego wariantu i zwolnienie z dalszej obserwacji tych, którzy nie są jego nosicielami. „Konkluzywny” wynik badania genetycznego to taki, który z największym prawdopodobieństwem identyfikuje w rodzinie patogenny wariant, który był przyczyną choroby zmarłego.

Jeżeli nie stwierdzono choroby organicznej lub nie była wykonywana sekcja zwłok, badanie genetyczne rodziny jest wskazane, gdy na podstawie wnikliwych wywiadów dotyczących zmarłego (w ponad połowie przypadków okazuje się, że nagły zgon sercowy nie był pierwszym objawem choroby, gdyż już wcześniej występowały lekceważone lub ukrywane przez zmarłego lub jego otoczenie objawy, jak utrata przytomności czy kołatania serca), analizy jego badań, w tym głównie EKG, wykonanych w przeszłości z różnych powodów, można podejrzewać konkretną chorobę dziedziczną układu krążenia. Stwierdzenie podobnego fenotypu u niektórych członków rodziny i segregacja pod kątem związku zidentyfikowanego patogennego wariantu z fenotypem potwierdza jego możliwy związek z chorobą i śmiercią probanta w ok. 40% badanych rodzin (Grondin S., 2022, Chmielewski P., 2024).

Znacznie trudniejsza jest sytuacja, gdy nie ma żadnych danych, które mogłyby sugerować przyczynę zgonu. Wykonywanie badań genetycznych u zdrowych członków rodziny zmarłego nagle z przyczyn całkowicie nieznanymi nie jest obecnie uważane za potrzebne. Warto jednak podkreślić, że identyfikuje się wariant patogenny lub prawdopodobnie patogenny w ok. 13% przypadków (Lahrouchi N., 2017). W takich sytuacjach identyfikacja nawet patogennego lub prawdopodobnie patogennego w genach związanych z ryzykiem SCD nie oznacza jego pewnego związku z przyczyną nagłego zgonu sercowego, a ocena ryzyka w tej konkretnie rodzinie może być bardzo trudna. Tym bardziej trudna jest interpretacja obecności wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS – ang. *variants of uncertain significance*) (Arbello E., 2023). Badanie genetyczne w takiej

sytuacji może wprowadzić w błąd i wywołać niepotrzebny lęk wśród nosicieli wariantów, których znaczenie w konkretnej rodzinie jest trudne lub niemożliwe do sprawdzenia. Decyzje w takich sytuacjach powinny być podejmowane indywidualnie.

Coraz częściej mówi się o konieczności wykonywania badań genetycznych *post mortem*, czyli tzw. autopsji molekularnej. Stwierdzenie patogennego wariantu w badaniu genetycznym osoby zmarłej nagle, szczególnie w kontekście fenotypu zgodnego z wynikiem (np. stwierdzenie wariantu typowego dla kardiomiopatii przerostowej u osoby z przerostem mięśnia sercowego w badaniu sekcyjnym lub stwierdzenia typowego dla tej kardiomiopatii obrazu EKG w archiwalnych zapisach zmarłego), pozwala na postawienie rozpoznania i ustalenie przyczyny zgonu. Ma to zasadnicze znaczenie dla rodziny: pozwala zidentyfikować chorych lub zdrowych nosicieli patogennego wariantu i zaproponować leczenie lub okresowe badania. Pozwala również wykluczyć chorobę u osób, które nie są nosicielami wariantu i zwolnić ich z dalszej obserwacji (Arbello, E. 2023).

Niestety, zarówno w Polsce, jak i na świecie nie ma uregulowań prawnych nakazujących wykonywanie autopsji molekularnej u ofiar NZS. Są wykonywane wrywkowo i na ogół nie są refundowane. Badanie genetyczne *post mortem* wymaga współpracy na poziomie zespołu ekspertów: patologa, kardiologa i genetyka, a także rodziny. Konieczna jest bowiem zgoda rodziny na wykonanie badania, co rodzi dodatkowe problemy prawne związane z tym, kto z rodziny miałby taką zgodę wyrazić, co robić w wypadku różnych opinii wśród członków rodziny, a także, kto miałby być informowany o wyniku. Skierowanie na badanie genetyczne zwykle musi być wydane przez genetyka, materiał powinien być odpowiednio zabezpieczony, a wynik interpretowany przez zespół ekspertów. Jest to niezwykle trudne organizacyjnie (także w kontekście pokrycia kosztów) i wymaga odpowiedniej ustawy. Pierwszym programem, w którym zaproponowano standaryzowany protokół autopsji u młodych osób, które zmarły nagle z nieznanych przyczyn, jest australijski i nowozelandzki projekt TRAGADY (The Trans-Tasman Response AGAINst sudden Death in the Young team), w którym podkreślono rolę uświadczenia rodzinie korzyści płynących z wykonania autopsji włącznie z badaniem molekularnym *post mortem* (Royal College of Pathologists of Australasia, 2008)

W Polsce nie ma podstaw prawnych jak i zasad refundacji badań genetycznych *post mortem*.

### **Organizacja badań genetycznych w Polsce**

W Polsce badania genetyczne są refundowane przede wszystkim pod warunkiem skierowania przez genetyka klinicznego. Genetyków klinicznych w Polsce jest około 150, przy czym część poradni genetycznych przyjmuje tylko pacjentów onkologicznych, część specjalizuje się w diagnostyce prenatalnej, a część poradni przyjmuje tylko



pacjentów pediatrycznych. Diagnostyka pacjentów kardiologicznych, w tym diagnostyka genetyczna, często wymaga trybu pilnego, gdyż jej wynik może warunkować wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii (np. FH, kardiomiopatie, kanałopatie, tętniaki aorty) implantacji kardiowertera defibrylatora (kanałopatie) czy decyzję o przyspieszeniu zabiegu operacyjnego (choroby aorty). Diagnostyka dziedzicznych chorób układu krążenia wymaga współpracy zespołu ekspertów: kardiologa, specjalisty od badań obrazowych, elektrofizjologa, genetyka klinicznego i diagnosty posiadających zaplecze diagnostyczne w postaci odpowiednio wyposażonych laboratoriów. Należy podkreślić, że rola kardiologa jest wiodąca w diagnostyce schorzeń układu krążenia w szczególności schorzeń niebędących elementem zespołu malformacyjnego i kardiolog powinien móc decydować o konieczności wykonania badania genetycznego. Należy dodać, że w Polsce nie ma ustawy o badaniach genetycznych, która porządkowałaby wymagania w stosunku do diagnostyki genetycznej, prawa lekarzy, diagnostów i pacjentów.

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (Biernacka E.K., 2024) opracowało rekomendacje dla badań genetycznych w dziedzicznych chorobach układu krążenia z nadzieją na poprawę organizacji, dostępności i jakości tych badań w naszym kraju.

## Piśmiennictwo

- Alraies M.C., Eckman P. (2014). *Adult heart transplant: indications and outcomes*. Journal of Thoracic Disease, 6(8), 1120–1128.
- Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. (2023). *2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies*. European Heart Journal, 44(37), 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
- Banach M., Burchardt P., Chlebus K., et al. (2021). *PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021*. Archives of Medical Science, 17(6), 1447–1547. <https://doi.org/10.5114/aoms/141941>
- Biernacka E.K., Osadnik T., Bilińska Z.T., Krawczyński M., Latos-Bieleńska A., Łączmańska I., Miszczak-Knecht M., Płoski R., Ponińska J.K., Prejbisz A., Rubiś P., Rudnicka A., Szczałuba K., Szczygieł J.A., Własienko P., Wolczenko A., Zienciuk-Krajka A., Ziółkowska L., Gil R. *Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities*. Kardiol. Pol. 2024 May 7. doi: 10.33963/v.phj.100490. Epub w druku. PMID: 38712785.
- Bossone E., Eagle K.A. (2021). *Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes*. Nature Reviews Cardiology, 18, 331–348. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>
- Brownstein A.J., Kostiuik V., Ziganshin B.A., Zafar M.A., Kuivaniemi H., Body S.C., Bale A.E., Elefteriades J.A. (2018). *Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: 2018 update and clinical implications*. Aorta, 6, 13–20. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639612>

- Chmielewski P., Świerczewski M., Foss-Nieradko B., Ponińska J., Biernacka E.K., Kowalik I., Stępień-Wojno M., Michalak E., Truszkowska G., Baranowski R., Bilińska M., Płoski R., Bilińska Z.T. (2024). *Clinical and genetic yield of familial screening after a sudden unexplained death at a young age*. Polish Heart Journal, 82(4), 382–390. <https://doi.org/10.33963/v.phj.99617>
- Corrado D., Basso C., Rizzoli G., Schiavon M., Thiene G. (2003). *Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults?* Journal of the American College of Cardiology, 42(11), 1959–1963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.03.002>
- Gabrylska M.M., Szymański M., Barciszewski J. (2009). *DNA – cząsteczka, która zmieniła naukę. Krótka historia odkryć*. Nauka, 2, 111–134.
- Groncin S., Davies B., Cadrin-Tourigny J., Steinberg C., Cheung C.C., Jorda P., Healey J.S., Green M.S., Sanatani S., Alqarawi W., Angaran P., Arbour L., Antiperovitch P., Khan H., Leather R., Guerra P.G., Rivard L., Simpson C.S., Gardner M., MacIntyre C., Seifer C., Fournier A., Joza J., Gollob M.H., Lettre G., Talajic M., Laksman Z.W., Roberts J.D., Krahn A.D., Tadros R. *Importance of genetic testing in unexplained cardiac arrest*. Eur. Heart J. 2022 Aug 21; 43(32): 3071–3081. doi: 10.1093/eurheartj/ehac145. PMID: 35352813; PMCID: PMC9392649.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature, 409(6822), 860–921.
- Khayata M., Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. (2019). *Contemporary characteristics and outcomes of adults with familial dilated cardiomyopathy listed for heart transplantation*. World Journal of Cardiology, 11(1), 38–46.
- Lynge T.H., Risgaard B., Banner J., et al. (2021). *Nationwide burden of sudden cardiac death: A study of 54,028 deaths in Denmark*. Heart Rhythm, 18(10), 1657–1665. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.005>
- Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C., Bauce B., Bluemke D.A., Calkins, H., Corrado D., Cox M.G., Daubert J.P., Fontaine G., Gear K., Hauer R., Nava A., Picard M.H., Protonotarios N., Saffitz J.E., Sanborn D.M., Steinberg J.S., Tandri, H., Thiene G., Towbin J.A., Tsatsopoulou A., Wichter T., Zareba W. (2010). *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria*. European Heart Journal, 31(7), 806–814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
- Mazzanti, A., Maragna, R., Vacanti, G., Monteforte, N., Bloise, R., Marino, M., Braghieri, L., Gambelli, P., Memmi, M., Pagan, E., Morini, M., Malovini, A., Ortiz, M., Sacilotto, L., Bellazzi, R., Monserrat, L., Napolitano, C., Bagnardi, V., Priori, S.G. (2018). *Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, 71(15), 1663–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.078>
- Mendel G. (1866). *Experiments in plant hybridization* (C.T. Druery, W. Bateson, Trans.). *Project Gutenberg*. (Original work published 1866). Retrieved from <https://www.gutenberg.org/ebooks/69362>
- Miron A., Lafreniere-Roula M., Steve Fan C.P., Armstrong K.R., Dragulescu A., Papaz T., et al. (2020). *A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 142(3), 217–229. PMID: 32418493
- Nurk S., Koren S., Rhie A., et al. (2022). *The complete sequence of a human genome*. Science, 376(6588), 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
- Royal College of Pathologists of Australasia. *Guidelines on autopsy practice. Post-mortem in*

- sudden unexpected death in the young: Guidelines on autopsy practice, 2008*, <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/b72c2a4c-0e36-4656-8704-f2e8a7b7bc20/Guidelines-on-Autopsy-Practice.aspx> (dostęp w dniu 03.06.2024).
- Singh A., Gupta A., Collins B.L., et al. (2019). *Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(19), 2439-2450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.059>
- Song J., Lim Y.C., Kim D.J. (2023). *Prevalence of aortic aneurysms and dissections in patients with systemic vessel aneurysms and dissections; matched case-control study using a national sample cohort*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1266430. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1266430>
- Studziński K., Tomasik T., Windak A., Banach M., Wójtowicz E., Mastej M., Tomaszewski M., Mikhailidis D.P., Toth P.P., Catapano A., Ray K.K., Howard G., Lip G.Y.H., Charchar F. J., Sattar N., Williams B., MacDonald T.M., Penson P.E., Józwiak J. J., On behalf of The Lipidogram Investigators. (2021). *The differences in the prevalence of cardiovascular disease, its risk factors, and achievement of therapeutic goals among urban and rural primary care patients in Poland: Results from the LIPIDOGRAM 2015 study*. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (23), 5656. <https://doi.org/10.3390/jcm10235656>
- Svane J., Lynge T.H., Hansen C.J., et al. (2021). *Witnessed and unwitnessed sudden cardiac death: a nationwide study of persons aged 1–35 years*. *Europace*, 23(6), 898–906. <https://doi.org/10.1093/europace/euab017>
- Tester D.J., Ackerman M.J. (2014). *Genetics of long QT syndrome*. *Methodist Debakey Cardiovascular Journal*, 10(1), 29–33. <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>
- Verstraelen T.E., van Lint F.H.M., Bosman L.P., de Brouwer R., Proost V.M., Abeln B.G.S., et al. (2021). *Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers – reaching the frontiers of individual risk prediction*. *European Heart Journal*, 42, 2842–2850.

### Rola badań genetycznych w kardiologii

Badania genetyczne odgrywają coraz większą rolę w kardiologii. Schorzenia kardiologiczne o podłożu genetycznym, do których zaliczamy m.in kardiomiopatie, kanałopatie czy dziedziczne tętniaki i rozwarstwienia aorty, są główną przyczyną nagłego zgonu pacjentów przed 35. rokiem życia, a hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest jedną z głównych przyczyn zawału mięśnia sercowego przed 50. rokiem życia. Badanie genetyczne może warunkować wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii (np. FH, kardiomiopatie, kanałopatie), implantacji kardiowertera defibrylatora (kanałopatie) czy moment wykonania zabiegu operacyjnego (choroby aorty). Wyniki badań genetycznych są także kluczowe dla rodzin pacjentów z dziedzicznymi schorzeniami układu krążenia, ponieważ pozwalają na identyfikację tych, którzy są zagrożeni ryzykiem nagłego zgonu sercowego. W tym kontekście ważne jest również stworzenie uwarunkowań prawnych dla badań molekularnych *post mortem* u pacjentów zmarłych nagle, u których podejrzewa się podłoże genetyczne. Diagnostyka dziedzicznych chorób układu krążenia wymaga współpracy zespołu ekspertów: kardiologa, radiologa, genetyka klinicznego i diagnosty posiadających zaplecze w postaci odpowiednio wyposażonych laboratoriów. Należy pod-

kreślić, że rola kardiologa jest wiodąca w diagnostyce schorzeń układu krążenia, w szczególności schorzeń niebędących elementem zespołu malformacyjnego, i kardiolog powinien móc decydować o konieczności wykonania badania genetycznego. W Polsce niestety nie ma jeszcze kompleksowych przepisów dotyczących badań genetycznych, które porządkowałyby wymagania w stosunku do diagnostyki genetycznej, prawa lekarzy, diagnostów i pacjentów.

**Słowa kluczowe:** badania genetyczne, nagły zgon sercowy, kanałopatie, kardiomiopatie, rodzinna hypercholesterolemia, tętniaki aorty piersiowej

### **The role of genetic studies in cardiology**

Genetic research is playing an increasingly important role in cardiology. Inherited cardiovascular diseases which include cardiomyopathies, channelopathies, and familial thoracic aorta aneurysms and dissections, are major causes of sudden death in patients under 35 years of age, while familial hypercholesterolemia (FH) is one of the leading causes of myocardial infarction before the age of 50. Genetic testing can determine the implementation of appropriate pharmacotherapy (e.g., for FH, cardiomyopathies, channelopathies), the implantation of a cardioverter-defibrillator (for channelopathies), or the timing of surgical procedures (for aortic diseases). Genetic test results are also crucial for the families of patients with hereditary cardiovascular diseases, as they allow for the identification of those at risk of sudden cardiac death. In this context, it is also important to create legal provisions for post-mortem molecular studies in patients who have died suddenly and are suspected of having a genetic etiology of the disease. The diagnosis of hereditary cardiovascular diseases requires the cooperation of a team of experts: a cardiologist, a radiologist, a clinical geneticist, and a diagnostician with the support of well-equipped laboratories. Leading role of the cardiologist is paramount in the diagnosis of cardiovascular diseases, particularly those not part of a malformation syndrome, and the cardiologist should also have the authority to decide on the necessity of genetic testing. Unfortunately, in Poland, there are still no comprehensive regulations on genetic testing that would organize the requirements for genetic diagnostics, the rights of doctors, diagnosticians, and patients.

**Key words:** genetic testing, sudden cardiac death, channelopathies, cardiomyopathies, familial hypercholesterolemia, thoracic aorta aneurysms