

ΔΗΜΟΣΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 27^{ΗΣ} ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2003

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

Συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου οίκογενους νόσου (Lamin A/C) του συστήματος κολποκοιλιακής αγωγής και του μυοκαρδίου. Οδύσσεια δυο αιώνων, 1803-2003, υπό του αντεπιστέλλοντος μέλους κ. Χαρισίου Μπουντούλα, μετά των Elizabeth A. Sparks, Harry L. Graber, J.G. Seidman, Christine E. Seidman, Charles F. Wooley*.

Η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε δυσλειτουργία του μυοκαρδικού κυττάρου, αποτελεί δε μία από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας και θανάτου. Η πρόγνωση για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ κακή και σε όρισμένες μάλιστα περιπτώσεις είναι χειρότερη από την πρόγνωση πολλών μορφών καρκίνων, αφού η θνησιμότητα από αυτή σε μία πενταετία ανέρχεται στο 50% περίπου. Για την καρδιακή ανεπάρκεια όριστική θεραπεία δεν υπάρχει και γι' αυτό το λόγο κάθε νέα γνώση που αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς θεωρείται εξόχως σημαντική. Πιστεύεται ότι η σύγχρονη έρευνα, που κατευθύνεται σε μοριακό και γενετικό επίπεδο, θα έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην έγκατάσταση και την εξέλιξη αυτής, καθώς και στην πρόληψη ή/και στην όριστική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η γενικευμένη βλάβη του μυοκαρ-

* CH. BUDOULAS, ELIZABETH A. SPARKS, HARRY L. GRABER, J.G. SEIDMAN, CHRISTINE E. SEIDMAN, CHARLES F. WOOLEY, *Genotype-Phenotype Correlations in Heritable (Lamin A/C) Cardiac Conduction and Myocardial Disease. Two Hundred Years Odyssey, 1803-2003*

δίου, ή τμηματική βλάβη αυτού που κυρίως όφείλεται στη στεφανιαία νόσο, και ή αύξηση του έργου της καρδιάς όπως συμβαίνει στην αρτηριακή υπέρταση ή στις διάφορες βαλβιδοπάθειες. Διάχυτη βλάβη του μυοκαρδίου συχνά όφείλεται σε κληρονομικά /οικογενή νοσήματα.

Σήμερα, τὰ κληρονομικά νοσήματα, με τον καθορισμό του γενετικού κώδικα, αποκτούν ιδιαίτερη σημασία. Η έννοια όμως της κληρονομικότητας δεν είναι νέα, αλλά έχει τις ρίζες της στην αρχαιότητα. Ήδη ο Ίπποκράτης είχε αναφέρει ότι τὰ παιδιά συνήθως έχουν χαρακτηριστικά και από τους δυο γονείς. «Έστι δὲ οὐκ ἀνυστὸν πάντα τῇ μητρὶ εἰσικέναι, τῷ δὲ πατρὶ μηδέν, ἢ τὸ ἐναντίον τούτου, οὐδὲ μηδετέρῳ εἰσικέναι μηδέν». Επίσης αναφέρει ότι όρισμένα νοσήματα δυνατόν νά είναι κληρονομικά. «Άρχεται δὲ ὥσπερ καὶ τᾶλλα νοσήματα κατὰ γένος».

Σήμερα έχω τήν τιμή νά παρουσιάσω στην Άκαδημία Αθηνών μία μορφή οικογενούς μυοκαρδιοπάθειας ή όποία όφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τή λαμίνη A/C.

Οί πρόγονοι της οικογένειας που μελετήσαμε ήταν Γερμανικής καταγωγής είχαν δὲ εγκατασταθεῖ στο Columbus Ohio στις αρχές του 19ου αἰώνα. Οί πρώτες κλινικές παρατηρήσεις έγιναν πριν από 35-40 χρόνια, όταν οί άσθενείς της οικογένειας νοσηλεύονταν, με κολποκοιλιακό αποκλεισμό στο Νοσοκομειακό Κέντρο του Πολιτειακού Πανεπιστημίου του Ohio. Από τή λεπτομερή λήψη του ιστορικού είχε γίνει έμφανές ότι αρκετοί από αυτούς προέρχονταν από τήν ίδια οικογένεια. Η μακροχρόνια παρακολούθησή τους έδειξε ότι βαθμιαία άνεπτυσαν καρδιακή ανεπάρκεια, και είχαμε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ή νόσος αρχίζει με διαταραχές της κολποκοιλιακής άγωγιμότητας, καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια, είναι κληρονομική και μεταφέρεται στους απογόνους κατὰ τὸν επικρατοῦντα χαρακτήρα.

Ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου μᾶς ὤθησε στην αναζήτηση του υπεύθυνου για αὐτή γονιδίου. Σε συνεργασία με τὸ τμήμα γενετικής της Ίατρικῆς Σχολῆς του Πανεπιστημίου του Harvard είχαμε καθορίσει πριν από τρία χρόνια τή θέση του υπεύθυνου γονιδίου για τή νόσο που έντοπιζεται στο κεντρικό μέρος του χρωμοσώματος 1. Τὰ αποτελέσματά μας είχαν τότε ανακοινωθεί στην Άκαδημία Αθηνών, δημοσιεύθηκαν δὲ στο Nature Genetics. Πριν λίγους μήνες καθορίσαμε και τὸ γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τή νόσο.

Διαθέτουμε στοιχεία για τὸ γενεαλογικό δέντρο από 1182 άτομα. Πληροφορίες για τούς άσθενείς τών πρώτων γενεών έχουμε πάρει από τούς μετέπειτα

απογόνους τους, καθώς και από τὰ οἰκογενειακὰ βιβλία στὰ ὁποῖα ὑπάρχουν λεπτομέρειες γιὰ τὴ ζωὴ καὶ τὸν τρόπο θανάτου τῶν μελῶν τῆς οἰκογένειας. Ὁ διαγνωστικὸς ἔλεγχος ποὺ ἔγινε σὲ ἄτομα τῆς οἰκογένειας ἦταν, λεπτομερὲς ἱστορικὸ καὶ κλινικὴ ἐξέταση σὲ 483 ἄτομα, ἠλεκτροκαρδιογράφημα σὲ 467 ἄτομα, ἠχοκαρδιογράφημα μὲ Doppler σὲ 483 ἄτομα καὶ εἰκοσιτετράωρη καταγραφή τοῦ καρδιακοῦ ρυθμοῦ σὲ 467 ἄτομα. Ἡλεκτροφυσιολογικὴ μελέτη ἔγινε σὲ 35, καρδιακὸς καθετηριασμὸς σὲ 35 καὶ βιοψία τοῦ μυοκαρδίου σὲ 14 ἀσθενεῖς. Νεκροτομὴ μὲ ἱστολογικὲς ἐξετάσεις ἔγιναν σὲ 11 ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς ποὺ ἀπεβίωσαν. Τέλος, συλλογὴ αἵματος γιὰ γενετικὴ ἀνάλυση ἔγινε σὲ 387 ἄτομα. Ὁ μέσος ὅρος παρακολούθησης τῶν μελῶν τῆς οἰκογένειας ἦταν 20 ἔτη.

Ἡ γενετικὴ ἀνάλυση ἔδειξε μετάλλαξη στὸ γονίδιο ποὺ κωδικοποιεῖ τὴ λαμίνη A/C. Τὸ γονίδιο αὐτὸ ἀποτελεῖται ἀπὸ 12 ἐξόνια καὶ 3204 νουκλεοτίδια (Σχῆμα 1).

LMNA: Twelve exons, 3204 bases

1	atggagaccc	cgtcccaagcg	gcgcgcacac	cgacaggggg	cgacagggcag
61	ctgttcgcca	cccgcatcac	ccggctgcag	gagagggagg	acotgcagga
121	cgcttgccgg	tctacatoga	ccgtgtgcgc	tcgctggaaa	cgaggaacgc
181	cttcgcatca	ccgagctctga	agaggtggct	agccgcggag	tgctccggcat
241	taaggagccg	agctcgggga	tgccggcaag	accccttgact	cagtagccaa
301	cgcttcagcg	tgagctgag	caaatgtggt	gagtagttta	agggctgaa
361	accaaagag	aggttgacct	gatactgct	cgagctcgcc	tgaaagacct
421	ctgaactcca	aggaagccgc	actgagcact	gctctcagtg	agaaagccac
481	gagctgcag	atctgcggg	ccaggtggcc	aaagttagg	cagccctagg
541	aagcaacttc	aggtgagat	gctgcgggg	gtggtgctg	agaaacaggct
601	aaggaggaa	tggaactcca	gaagaacatc	tacagtgagg	agctgcgtga
661	cgtcatgaga	ccgactgggt	ggagattgac	aatgggaagc	agctgcagtt
721	ctggcggtatg	cgctgcagga	actgcggggc	cagcatgagg	accagctgga
781	aagtagctgg	agaaagactta	ttctgccaag	ctggacaaatg	ccagggagtc
841	aacagcaacc	tggtgggggc	tgcccaagag	gagctgcagc	agtcgcgcac
901	agcctctctg	ccagctccag	ccaagctccag	aaagcagctgg	cagccaaagga
961	cgagacccgg	aggactcaat	ggcccgtagg	cgggacacaa	gcccggcggt
1021	aaggagccgg	agatggcoga	gatgcgggca	aggtatcagc	agcagctgga
1081	gagcttctgg	acatcaagct	ggccctggac	atggagatcc	acgctacagc
1141	gagggcgagg	aggaagggct	acgctgtgcc	ccagcccta	ctctgcagcg
1201	cgtgcttctc	ctcaactcat	ccagacacag	ggtgggggca	gcgtcaccaa
1261	ctggagctcca	ctgagagcgg	cagcagcttc	tcacagcacg	cacgcactga
1321	gcccgtggagg	aggtggatga	ggagggcaag	tttgtccggc	tgcccaacaa
1381	gaccagctcca	tgggcaattg	gcagatcaag	cgccagaaatg	gagatgatcc
1441	taacgggttcc	caaccaagtt	caacctgaag	gctggggcag	tggtgacgat
1501	ggagctgggg	caacccacag	ccccctacac	gacctggtgt	ggaagggaca
1561	ggctgcgggg	acaagctgag	tacggatctc	atcaactcca	ctggggaaag
1621	gcgaagctgg	tgordtcagt	gactgtgggt	gaggacagag	agcatcagga
1681	ctgctccatc	acacccacgg	ctccactgac	agcagctcgg	gggacccccc
1741	ctggcctcgc	gcaacctgct	gtgcggggacc	tgccgggcagc	ctgcogacaa
1801	agcggctcag	gagcccaggt	gggcgggaccc	atctcctctg	ctctctctgc
1861	acggtaactc	gcagctaccc	cagtgtaggg	ggcagtgagg	gtggcagctt
1921	ctggtaaccc	gctcctacct	ctggggcaac	tccagcgcac	gaacccagag
1981	tgaagcatca	tgtaactctg	gaacctgcag	gcaggggtgg	gggtgggggg

EXONS 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Σχῆμα 1: Τὸ γονίδιο ποὺ κωδικοποιεῖ τὴ λαμίνη A/C ἀποτελεῖται ἀπὸ 12 ἐξόνια καὶ 3.204 νουκλεοτίδια.

Στο γονίδιο βρέθηκε ότι υπάρχει έλλειψη δυο νουκλεοτιδίων, της κυτοσίνης στη θέση 906 και της θυμίνης στη θέση 907 (Σχήμα 2). Όπως είναι γνωστό, η λαμίνη A/C αποτελεί βασικό συστατικό του πυρηνικού φακέλου, και όπως αναμένεται, παίζει ουσιαστικό ρόλο στη διατήρηση της άκεραιότητας του κυτταρικού πυρήνα.

Family OSU

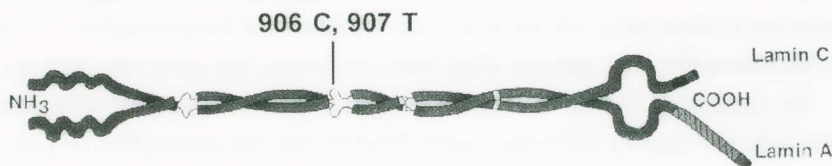
Two-nucleotide deletion (906C,907T) in Exon 5 of *LMNA*

	301	302	303	304
WT	<u>G A C</u> Asp(D)	<u>A G C</u> Ser(S)	<u>C T C</u> Leu(L)	<u>T C T</u> Ser
MT 1	<u>G A C</u> Asp	<u>A G C</u> Ser	- - C T C	T G C C Cys
MT 2	<u>G A C</u> Asp	<u>A G C</u> Ser	C T - - C	T G C C Cys
MT 3	<u>G A C</u> Asp	<u>A G C</u> Ser	C T C T - -	G C C Cys
A.A	303			
WT:DSL ³⁰³ SAQCL.....			
MT:	...DSLCPAQPAPEAAGSQQGGEASRPGLTGPstop ₃₂₈			

Σχήμα 2: Στο γονίδιο της οικογενούς νόσου που περιγράφεται υπάρχει έλλειψη δυο νουκλεοτιδίων της κυτοσίνης στη θέση 906 και της θυμίνης στη θέση 907.

Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση παθολογικής λαμίνης A/C (Σχήμα 3). Η παθολογική λαμίνη οδηγεί στην καταστροφή του κυτταρικού πυρήνα και κατά συνέπεια του κυττάρου και την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Από τα άτομα που μελετήθηκαν βρέθηκε ότι 103 είχαν τη μετάλλαξη στο γονίδιο, ενώ 284 δεν την είχαν. Σε 62 ασθενείς η μετάλλαξη στο γονίδιο βρέθηκε με άμεση ανάλυση του DNA. Σαράντα ένας από τους

Lamin A/C Family OSU: A 2-Nucleotide Deletion



Σχήμα 3: Η μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη λαμίνη A/C έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση παθολογικής λαμίνης.

ασθενείς είχαν πεθάνει πριν από τη γενετική ανάλυση, θεωρήθηκε όμως ότι είχαν τη μετάλλαξη, επειδή είχαν χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιο θάνατο, κ.ά.), επιπλέον δε διαπιστώθηκε ύπαρξη παθολογικού γονιδίου με άμεση ανάλυση του DNA τουλάχιστον σε ένα από τα παιδιά τους.

Ο πατέρας της οικογένειας είχε γεννηθεί το 1803, πριν δηλαδή 200 χρόνια, πέθανε δε σε ηλικία 52 ετών πιθανότατα από τη νόσο, ενώ η μητέρα πέθανε σε ηλικία 90 ετών και γι' αυτό θεωρήθηκε ότι δεν είχε τη νόσο. Το ζεύγος απέκτησε 9 παιδιά, εκ των οποίων τα 4 είχαν το παθολογικό γονίδιο.

Η νόσος εμφανίζεται με πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις. Αυτή αρχίζει σε ηλικία 18-25 ετών με φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολπικές πρόωρες συστολές και μικρού βαθμού διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Κολπική μαρμαρυγή συνήθως εμφανίζεται από την τρίτη έως την πέμπτη δεκαετία. Σε ηλικία 40-45 ετών οι ασθενείς αναπτύσσουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, για την αντιμετώπιση του οποίου χρειάζεται ή τοποθέτηση βηματοδότη, και σε ηλικία 55-65 ετών αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Αιφνίδιος θάνατος μπορεί να επέλθει σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, πιο συχνά όμως συμβαίνει στα τελικά στάδια αυτής.

Ο αιφνίδιος θάνατος συνέβη σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με αυτή που πα-

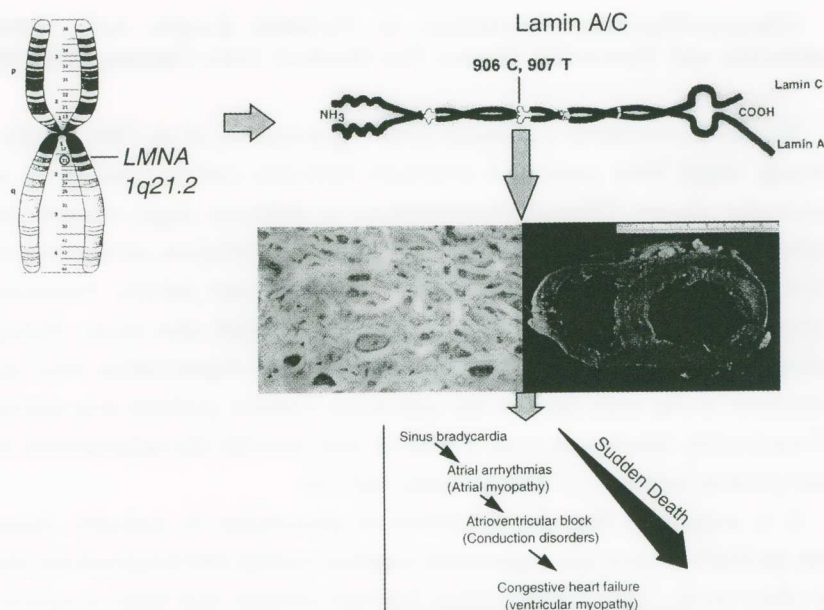
ρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια. Έπειδή ο αϊφνίδιος θάνατος απειλεί άμεσα τή ζωή τών άσθενών αυτών, συχνά γίνεται έμφύτευση αυτόματου άπινιδωτή προληπτικά σέ όσους θεωρούνται ύψηλού κινδύνου. Μέχρι σήμερα έχουν τοποθετηθεί σέ 19 άσθενείς αυτόματοι άπινιδωτές και σέ διάστημα δυό έτών παρατηρήθηκε ένεργοποίηση τών άπινιδωτών σέ 9 από αυτούς. Ίστολογική εξέταση στους άσθενείς που άπεβίωσαν και έγινε νεκροτομή, έδειξε ότι ύπάρχει μεγάλη ίνωση του φλεβοκόμβου, του κολποκοιλιακού κόμβου και του μυοκαρδίου. Η ίνωση του μυοκαρδίου τών κόλπων είναι πολύ πιό έντονη από αυτή τών κοιλιών.

Έν περιλήψει, έχουμε καθορίσει τό γενεαλογικό δέντρο μιās οίκογενούς νόσου του συστήματος κολποκοιλιακής άγωγής και του μυοκαρδίου σέ μιá οίκογένεια Γερμανικής καταγωγής που κατοικεί στό Ohio. Η γενετική ανάλυση έχει δείξει ότι ύπάρχει έλλειψη δυό νουκλεοτιδίων στό έξόνιο 5 του γονιδίου που κωδικοποιεί τή λαμίνη Α/С. Η ύπαρξη παθολογικής λαμίνης έχει ως άποτέλεσμα τήν ίνωση του μυοκαρδίου και τήν κλινική έκδηλωση τής νόσου (Σχήμα 4). Ανάλογα με τό στάδιο τής νόσου οί κλινικές έκδηλώσεις αυτής είναι ή φλεβοκομβική браδυκαрдία, ή κολπική μαρμαρυγή, ό κολποκοιλιακός αποκλεισμός, για τήν αντιμετώπιση του όποιου χρειάζεται ή τοποθέτηση βηματοδότη, και στα τελικά στάδια αυτής ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης παρατηρήθηκε ή έμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας, για τήν αντιμετώπιση τής όποιας χρειάζεται ή τοποθέτηση αυτόματου άπινιδωτή, καθώς και αϊφνίδιος θάνατος. Ίστοπαθολογικές μελέτες έδειξαν διάμεσο ίνωση του μυοκαρδίου, ή όποία είναι πιό έκσεσημασμένη στους κόλπους σέ σύγκριση με τίς κοιλίες.

Συμπερασματικά, κύριε Πρόεδρε, κυρίες και κύριοι, τονίζεται ότι ό καθορισμός του φαινοτύπου σέ κληρονομικά νοσήματα με браδεία εξέλιξη και πολλαπλές κλινικές έκδηλώσεις άπαιτεί προσεκτική και μακροχρόνια παρατήρηση από τόν κλινικό ιατρό/έρευντή. Για τόν καθορισμό τής σχέσης φαινότυπου-γονότυπου σέ αυτά άπαιτείται στενή συνεργασία μεταξύ του βασικού και του κλινικού έρευντή, όπως έγινε με τήν περίπτωση τής μυοκαρδιοπάθειας που παρουσιάστηκε.

Θεωρείται ότι ή μελέτη τής οίκογενούς αυτής μυοκαρδιοπάθειας, που γίνεται σέ μοριακό/γενετικό επίπεδο, θα βοηθήσει στην κατανόηση τών διαταραχών τής λειτουργίας του μυοκαρδίου που όφείλεται και σέ άλλα αίτια και πιθανόν θα οδηγήσει στην πρόληψη τών μυοκαρδιοπαθειών ή/και τήν όριστική θεραπεία αυτών.

Family OSU



Σχήμα 4: Η μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη λαμίνη A/C έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση παθολογικής λαμίνης που οδηγεί στην ίνωση του μυοκαρδίου και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

SUMMARY

Genotype-Phenotype Correlations in Heritable (Lamin A/C) Cardiac Conduction and Myocardial Disease. Two Hundred Years Odyssey, 1803-2003

We have established a pedigree from 9 generations of an Ohio family of German origin with autosomal dominant heritable cardiac conduction and myocardial disease. Clinical manifestations at different stages include sinus bradycardia, atrial arrhythmias, including atrial fibrillation, atrioventricular block requiring pacemaker, and later congestive heart failure. Ventricular arrhythmias requiring defibrillator, and sudden death also occur. Autopsy demonstrated that interstitial fibrosis and myocyte degeneration were more prominent in the atria than in the ventricles. Genetic analysis demonstrated a 2 nucleotide deletion in exon 5 LMNA that encodes the intermediate filament protein, lamin A/C (chromosome 1q21.2).

It is concluded that the definition of phenotypes in heritable diseases with multiple phenotypic expressions requires careful and longitudinal clinical observation. Close collaboration between clinical and basic scientists is required for the definition of phenotypic-genotypic correlates.