

## ASPECTE GENETICE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE

Andrei Ichim

Catedra Medicina internă-semiologie USMF "Nicolae Testemițanu"

### Summary

#### Genetic aspects of heart failure

Heart failure represents a major cause of disease burden worldwide and is expected to further rise in the coming decades. Beta-blockers (metoprolol, bisoprolol, and carvedilol) are a cornerstone of heart failure (HF) treatment. However, it is well recognized that responses to a beta-blocker are variable among patients with HF. Neurohormonal activation is an important driver of heart failure progression, and all pharmacologic interventions that improve clinical outcomes inhibit this systemic response to myocardial injury. Numerous studies now suggest that genetic polymorphisms may contribute to variability in responses to a beta-blocker, including left ventricular ejection fraction improvement, survival, and hospitalization due to HF exacerbation.

### Rezumat

Insuficiența cardiacă (IC) prezintă un sindrom care însoțește bolile cardiovasculare și care afectează întreaga omenire și există pericolul creșterii ulterioare în deceniul următor. Beta-blocanții (metoprolol, bisoprolol, și carvedilolul) sunt piatra de temelie a tratamentului insuficienței cardiace. Este bine cunoscut că răspunsul la tratamentul cu beta-blocanți diferă la pacienții cu IC. Activarea neurohormonală este markerul important de progresie IC. Studiile multiple presupun că polimorfismul genetic poate contribui la variabilitatea răspunsului la tratament cu beta-blocanți, inclusiv ameliorarea fracției de ejeecție ventriculului stîng, și supravețuirea pacienților.

Insuficiența cardiacă (IC) este strîns legată de tulburările metabolismului miocardic, perturbările hemodinamicii intracardiace și periferice, remodelarea structurală a cordului (dilatare și hipertrofie), tulburările neuroendocrine, care la prima etapă au importanță adaptiv-compensatorie. Toate aceste modificări poartă în cele mai dese cazuri caracter evolutiv, ceace se reflectă în dinamica IC, evaluată, în primul rînd, clinic. În practica internațională la testarea preparatelor medicamentoase noi, stadiile IC sunt evaluate după clasificarea New York Heart Association (NYHA). Anume diagnosticul clinic al stadiului și dinamica, precum și supravețuirea, durata vieții bolnavului tot mai des sunt apreciate ca criterii decisive în evaluarea importanței unui sau altui factor.

În vara anului 2000 au fost finisate două studii sinestătătoare a genomului uman, care au prezentat date despre succesiunea și structura moleculelor ADN uman. Concomitent au fost utilizate pe larg posibilitățile metodice actuale ale biologiei moleculare și geneticii, în primul rînd, reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Acest termin indică un șir de procedee (modalități) care asigură amplificarea in vitro a acizilor nucleici. PCR permite amplificarea fragmentelor ADN, majorînd cantitatea lor de milioane de ori cu ajutorul ADN-polimerazei. Aceasta și alte metode ale biologiei moleculare se utilizează tot mai larg în condiții clinice pentru analiza genotipului în diagnosticarea infecțiilor virale și bacteriene (depistarea în sînge a fragmentelor ADN specifice).

Astfel, există performanțe, care permit depistarea nu numai a mecanismului-cheie în apariția bolii, dar și prognozarea efectului terapeutic medicamentos, a efectelor adverse, ajută la crearea metodelor noi de tratament și diagnostic.

Putem presupune că tratamentul specific propus pentru tratamentul unei variante a bolii, nu va fi eficace pentru altele, care puțin diferă după simptomele clinice fenotipice de cele precedente. Într-o mare măsură aceasta se referă și la declanșarea IC, legate de diferite cauze și factori patogenetici care acționează pe parcursul diferitor intervale de timp cu diferită intensitate .

În majoritatea cazurilor IC cronică este însoțită de modificări fenotipice ca consecință a perturbărilor expresiei diferitor gene sau mutațiilor acestora.

O mare importanță are modificarea expresiei genelor-componente ale sistemului renin - angiotensin și a receptorilor beta-adrenergici, precum și genelor proteice, care participă la reglarea funcției și structurii miocardului.

Modificarea funcției cardiomiocitelor contractile poate depinde de leziunea lor, cât și de modularea răspunsului la diferite substanțe biologice active endogene, inclusiv neuromediatori, citochine, factori autocrini și paracrini, hormoni. În IC se modifică atât expresia genelor proteinelor contractile, care determină treapta scurtării și alungirii fibrelor musculare cardiace, cât și a factorilor reglatori ai schimbului de energie, metabolism, structura citoscheletică, concordanța excitației și contracției, recepției beta-adrenergice (11).

Stimularea sistemului adrenergic ocupă un loc important printre devierile neuroendocrine, care se observă în IC. Sistemul nervos simpatic participă în reglarea funcției cardiace și la sănătoși. Din contul activației acesteia la efort fizic debitul sistolic poate spori de 4-5 ori. Scăderea debitului cardiac la bolnavii cu IC cronică și redistribuirea circulației este mecanism acomodativ, întreținut la nivel înalt, de fapt, la normal, iar în mușchi și tegumente circulația scade (2). Acest mecanism se realizează grație activației sistemului nervos și angiotensinei II.

Capacitatea miocardului de a reacționa la mediatorii sistemului nervos simpatic în IC scade. Nivelul noradrenalinei în sânge la efort fizic crește semnificativ la acești bolnavi. Concomitent sporește excreția diurnă a noradrenalinei. Iar nivelul noradrenalinei în miocard la bolnavii cu IC scade, uneori de 10 ori. Aceasta indică scăderea rolului receptorilor blocaților  $\beta$ -adrenergici în miocardul istovit, epuizat.

S-au stabilit perturbări în transmiterea stimulației  $\beta$ -adrenergice (care sporesc frecvența și forța contracțiilor cardiace) la nivelul receptorilor adenil ciclaze proteinei G. Mecanismul principal al reglării rapide a contracțiilor miocardului la mamifere este activarea receptorilor  $\beta$ -adrenergici. În IC se dereglează transmiterea informației prin sistemul adrenergic la diferite nivele. De exemplu, scăderea sensibilității receptorilor  $\beta_1$  - adrenergici se observă în diferite cardiomiopatii, însoțite de IC, dar este mai puțin manifestă în cardiopatia ischemică. Deseori se depistează tulburarea cuplării mediatorilor cu beta-adrenoreceptorii, determinată de fosforilare sau secvestrație. Parțial acestea și alte modificări ale activării adrenergice, probabil, poartă un caracter adaptiv. Tulburarea expresiei genei adenilciclaza s-a depistat numai în cazuri de supraîncărcare de presiune a ventriculilor.

În IC, de regulă, se depistează un nivel sporit de catecolamine în plasmă, ceace de obicei corespunde gravității disfuncției miocardiale și gravității IC și adesea are importanță prognostică. Ca consecință a acestui nivel sporit se consideră scăderea variabilității ritmului cardiac, cu oscilații atât de frecvență înaltă cât și joasă, ceace indică modificări ale ambelor părți ale sistemului nervos vegetativ.

În hipertrofia miocardică compensată s-a demonstrat scăderea densității adreno - receptorilor atât  $\beta_1$ , cât și M2 - muscarinici. S-a stabilit că genele, care codifică aceste două grupe de receptori, nu se activează prin stresul hemodinamic. Astfel, are loc scăderea densității receptorilor mRNA a proteinelor corespunzătoare, însă de fapt, ea este relativă și este legată cu creșterea masei cardiomiocitelor hipertrofiate.

Deliberarea rolului stimulării adrenergice în evoluția IC devine deosebit de importantă în legătură cu utilizarea tot mai răspândită a beta-blocaților în această patologie. S-a demonstrat ameliorarea sensibilității și sporirea expresiei beta 1-receptorilor sub acțiunea metaprololului, ceace indică restabilirea trecerii signalului cu ameliorarea funcției miocardului. Atunci când sub acțiunea altui betablocant - carvedilol - modificările expresiei beta receptorilor și ameliorarea funcției miocardului, de fapt nu a putut fi stabilită (7). Însă, nu trebuie să uităm că carvedilolul posedă, deasemenea, proprietăți alfa-blocante și antioxidante, ceace poate acționa semnificativ asupra hemodinamicii și atenua acțiunea beta blocadei asupra funcției cordului.

Stimularea receptorilor  $\beta_1$ -adrenergici din aparatul renal juxta-glomerular induce activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic și sporește rezistența vasculară periferică. Aldosterona intensifică reabsorbția sodiului în canaliculele distale renale și contribuie la retenția apei. Acest fapt ne permite să înțelegem importanța modularii (în special, inhibării) acestui sistem prin intermediul inhibitorilor ACE și spironolactonei.

#### Polimorfismul genetic și farmacogenetica IC

Farmacogenetica are ca scop studierea aspectelor genetice și evaluarea eficienței și inofensivității (siguranței) medicamentelor. Reacția bolnavului la medicament poate depinde de particularitățile genetice (alelele genelor), care determină următorii factori: absorbția medicamentului, distribuirea, metabolismul acestuia, eliminarea din organism, concentrația în organele – țintă, numărul receptorilor în țesuturi și particularitățile lor.

Succesele geneticii permit profilarea importanței acestor factori variabili. Prin aceasta, posibil, se va reuși selectarea anticipată a pacienților, cu răspuns pozitiv sau negativ la medicamentul corespunzător. Sunt cunoscute deasemenea cazuri, când răspunsul la tratamentul medicamentos a fost în funcție de varianta genetică, determinând efectul farmacologic de bază. Astfel efectul pravastatinei la bolnavii cu ateroscleroză coronariană s-a dovedit a fi legat de polimorfismul genei proteice, care determină esterificarea colesterolului. S-a remarcat efectul favorabil semnificativ al pravastatinei la purtătorii alelelor  $\beta$ -1.

Realizarea practică a rezultatelor proiectelor genomice permite accesul la evaluarea mai largă a polimorfismului genetic la anumiți pacienți. Polimorfismul unui nucleotid (single nucleotide polymorphism – SNP – se pronunță SNIP) destul de frecvent se întâlnește în genom (un SNIP se întâlnește la fiecare 1000 perechi de baze). Polimorfismul miilor de gene este deja identificat. Harta acestor gene poate fi utilizată pentru depistarea alelelor importante în declanșarea diferitor maladii și a răspunsului pacienților la un anumit tratament. La momentul actual performanțele geneticii clinice se leagă de separarea alelelor (variantelor) diferitor gene, evaluarea frecvenței întâlnite și depistarea legăturilor anumitor alele cu manifestările fenotipice, cu încercarea depistării semnelor prognostice. S-au obținut date despre polimorfismul genelor unui șir de factori, cu rol în patogenia IC. În primul rând acesta este polimorfismul genelor factorilor sistemului renin-angiotensină, în special polimorfismul genei enzimei de conversie angiotensinei (ACE) (I/D).

Persoanele cu genotip DD ACE au risc sporit de declanșare a infarctului miocardic și cardiopatiei ischemice, posibil și a cardiomiopatiei dilatative (CMPD). Același genotip, mai frecvent decât altele este responsabil de tendința scăderii mai sporite a filtrației glomerulare în hipertensiune. Date relevante despre influența polimorfismului genetic al ACE, efectul tratamentului cu inhibitorii ACE asupra supraviețuirii bolnavilor cu IC nu au fost obținute (6, 8). Polimorfismul genei angiotensinogenului II tip I (CC genotip) în asociere cu genotipul DD ACE au avut acțiune nefavorabilă asupra supraviețuirii bolnavilor cu IC pe parcursul a 7 ani.

Indicii funcțional-structurali ai ventriculului stâng VS (volumul telediastolic, indexul masei miocardului VS, presiunea periferică totală, fracția de ejeție FE, alți indici ai contractilității) la bolnavii cu infarct miocardic vechi și suferinzi de IC, au fost mai răi, (în diferită măsură pentru diferiți indici) în prezența genotipului DD comparat cu alte genotipuri (DI, II). În tratamentul îndelungat, pe parcursul unui an cu inhibitorul ACE - perindopril bolnavii cu genotipul DD comparat cu alte genotipuri au demonstrat creștere mai pronunțată a FE, scăderea rezistenței periferice totale (RPT). (5,12). V.A. Almazov și coautorii (1) nu au depistat legături ale polimorfismului genetic a sistemului renin-angiotensin (SRA), (gene ACE, angiotensinogenei și receptorilor angiotensinei II) cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng (HVS), dar au constatat asocierea genotipului DD ACE cu disturbarea funcției diastolice.

Schwanwell (9), studiind bolnavii cu IRC după transplant renal, a constatat o HVS și involuția acesteia mai evidentă în prezența genotipului DD ACE. Iar în cazul genotipului II ACE hipertrofia VS și involuția acesteia a fost mai puțin pronunțată.

Studierea polimorfismului genetic al adreno-receptorilor  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  la bolnavii cu IC gravă a depistat două mutații noi ale genei receptorilor  $\beta_1$ , dintre care una se asociază cu ameliorare considerabilă pe parcursul a 5 ani de supraviețuire a bolnavilor (4). Această asociere probabil poate fi explicată prin scăderea sensibilității adreno-receptorilor. Un alt studiu a demonstrat acțiunea nefavorabilă a polimorfismului receptorilor  $\beta_2$  adrenergici asupra toleranței la efort fizic în IC (13).

Se încearcă tratamentul genic al IC în experiență cu introducerea intracoronariană a genei chinazei receptorilor beta-adrenergici, remarcându-se ameliorare considerabilă a funcției ventriculului stîng (10).

Urmează să recunoaștem importanța majoră a progresului în studierea mecanismelor genetice ale dezvoltării IC. Însă studiile polimorfismului genic al unui șir de factori, care au un rol important în IC poate fi util deja în viitorul apropiat, indicînd un pronostic probabil, și ajutînd la stabilirea precizării indicațiilor unor anumite medicamente. După părerea unor autori, nu se exclude rolul distinctiv al unor factori în diferite populații. Pînă cînd se atribuie puțină atenție la deosebirile genetice în declanșarea disfuncției sistolice și diastolice. Fără îndoială, că dezvoltarea fibrozei, care conduce la disfuncția diastolică are o altă bază genetică, determinată de modificările genelor celulelor țesutului conjunctiv al stromei miocardului. În perspectivă poate fi vorba despre reglarea dirijată a expresiei genelor care definesc evoluția procesului. Deja în viitorul apropiat se poate spera la transplantarea cu succes, dirijată a genelor cu modificarea nu numai a progresării IC, dar și a involuției acesteia.

Recapitulînd caracteristica biologiei celulare și moleculare a hipertrofiei și insuficienței cardiace, J. Hunter (3) scrie: „... Crearea noilor accese terapeutice moleculare v-a depinde de elucidarea rolului diferitor factori și căi de signalizare, care vor determina trecerea de la un stadiu la altul. Elucidarea acestor date v-a permite elaborarea căilor terapeutice, inclusiv remedii farmacologice noi și metode de terapie genică, pentru asigurarea compensării cît și regresului formelor patologice de hipertrofie. Inhibarea hipertrofiei patologice poate fi atinsă prin intermediul Gaq receptorilor antagoniști dependenți (în special, angiotensina II, endotelina I, prostaglandinele). Sporirea hipertrofiei fiziologice se v-a obține prin intermediul factorului de creștere. Întărirea contracțiilor cardiace, posibil v-a fi asigurată prin înlăturarea inhibiției unor ATF-aze și receptori ai chinazelor, legate cu G-proteina. Insuficiența energetică pentru contracții, posibil, v-a fi înlăturată cu ajutorul factorilor de creștere angiogeni. Nu se exclude utilizarea inhibitorilor apoptozei. După cum se vede, în deceniul apropiat vor fi asigurate succese decisive în această direcție a cardiologiei ...”.

### **Bibliografie**

1. Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Shwartz E. et al. Lack of association of the RAS genes polymorphism and left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Failure*. 2000; 2 (Suppl. 2): 11.
2. Bachinski L., Roberts R. Causes of Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology Clinics*. 1998; 16 (4): 603-10.
3. Hunter J., Chien K., Grace A. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: *Molecular basis of cardiovascular disease*. Ed. Chien K. Saunders, 1999; 211-250.
4. Karrstedt E., Borjesson M., Anderson B. et al. Polymorphisms in the  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  adrenergic receptor genes among pts with congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999; 1 (1): 13.
5. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д. и др. Периндоприл в лечении сердечной недостаточности при различном генотипе АПФ. *Клин. фарм. тер.* 2000; 4: 22-5.
6. O'Toole L., Stewart M., Padfield P. et al. Effect of I/D polymorfism of ACE-gene on response to ACE-inhibitors in pts with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 988-94.
7. Packer M., Bristow M., Cohn J. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-54.
8. Sanderson J., Yu C., Young R. et al. Influence of gene polymorphisms of RAS on outcome in heart failure among Chinese. *Am Heart J* 1999; 137: 653-57.
9. Schannwell C., Ivens K., Leschke M. et al. Impact of ACE-genotype on LV hypertrophy and diastolic function in pts after kidney transplantation. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.): 179.

10. Shah A., White D., Baklanov D. et al. In vivo intracoronary delivery and expression of ARK inhibitor to the failing heart: prospects for molecular ventricular assistance. *Circulation* 1999; 100 (18): 2534.
11. Swynghedauw B. Molecular biology of heart failure. In: *Advances in Cardiomyopathies*. Eds. Camerini F., Gavazzi A., De Maria R. 1998; 147-59.
12. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. и др. Структурно-функциональное состояние сердца и эффективность ингибитора АПФ периндоприла у больных сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма гена АПФ. *Кардиология* 2000; 1: 35-7.
13. Wagoner L., Craft L., Abraham W. et al. The Iie 164 b2-adrenergic receptor polymorphism is associated with decreased exercise capacity in pts with heart failure. *Circulation* 1999; 100 (18): 1281.