

Um delineado sobre a Cardiomiopatia Hipertrófica por causas genéticas e os principais genes relacionados a esse quadro

Ana Beatriz Araújo Ramos¹; [0000-0002-3145-7949](tel:0000-0002-3145-7949)
 Fernanda Martins de Almeida¹; [0000-0001-7193-2794](tel:0000-0001-7193-2794)
 Maria Eduarda Nogueira Groke¹; [0000-0002-8554-2807](tel:0000-0002-8554-2807)
 Nataline Freitas de Azevedo Santos¹; [0000-0003-2798-2051](tel:0000-0003-2798-2051)
 Renan Candreva Rizzo¹; [0000-0002-4275-9571](tel:0000-0002-4275-9571)
 Vitor Vieira Lima¹; [0000-0001-9831-6545](tel:0000-0001-9831-6545)
 Yasmin Braga Reis¹; [0000-0002-9568-5756](tel:0000-0002-9568-5756)
 Daniel Escorsim Machado¹; [0000-0002-2640-8579](tel:0000-0002-2640-8579)

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
daniel.machado@foa.org.br

Resumo: A Cardiomiopatia Hipertrófica é um quadro que apresenta características genéticas que podem fazer com que o paciente evolua para eventos graves como morte súbita. Neste artigo, analisamos os principais genes que quando mutados causam esse quadro e quais as suas relações na fisiopatologia de evolução do paciente. Foi realizada uma revisão de literatura em 37 artigos nos bancos de dados Pubmed e Scielo, utilizando descritores como mecanismo de busca. Os termos pesquisados foram (“HYPERTROPHIC, CARDIOMYPATHY” [Mesh]) em associação com os descritores dos principais genes causadores de Cardiomiopatia Hipertrófica como “MYBPC3”, “MYH7”, “TNNT2”, “TNNI3” e “TMP1”. Como resultado, foi evidenciado que o Gene MYBPC3 codificador de uma proteína de ligação a miosina quando mutado é o principal causador de Cardiomiopatia Hipertrófica, assim como foi demonstrada uma forte relação dessas mutações com o gene MYH7. Em adição, os dados acerca dos genes TNNT2 e TNNI3 mostraram que esses marcadores podem ser utilizados como alternativa na pesquisa de Cardiomiopatia Hipertrófica de causas genéticas que não apresentem mutações nos genes de maior prevalência (MYBPC3 e MYH7). Por último, o Gene TMP1 foi pouco associado a quadros de Cardiomiopatia Hipertrófica, sendo de baixo índice de mutações correlacionadas. Logo, conclui-se que, a Cardiomiopatia Hipertrófica é uma doença que não pode ser negligenciada, com fortes fatores genéticos em seu surgimento e evolução. Dessa forma, é evidente que esses fatores sejam estudados e compreendidos para que o paciente possa ter uma sobrevida livre de eventos adversos.

Palavras-chave: *Cardiomyopathy. Hypertrophic. Genetics. Mutation. Genes.*

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença com componentes genéticos que tem como principal característica fenotípica a remodelação da câmara ventricular caracterizada por disfunção contrátil e hipertrofia patológica excêntrica. É classificada como uma doença autossômica dominante, na qual há mutação das proteínas do sarcômero, estes presentes em 60% dos possíveis pacientes diagnosticados com CMH. (NUNEZ et al., 2013)

Segundo dados do Guideline de Tratamento e Diagnóstico de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica da American Heart Association e do American College of Cardiology, os pacientes que possuem CMH com relação genética de mutações sarcoméricas possuem maior risco de eventos adversos ao longo da vida, como morte súbita, disfunção diastólica e fibrilação atrial com risco de acidente vascular cerebral. Estes eventos podem ser evitados previamente com procedimentos como a colocação de desfibrilador, possibilitando maior expectativa de vida aos pacientes portadores dessa cardiomiopatia.

Dito isso, é de suma importância que o diagnóstico de CMH seja feito precocemente para que aos médicos tenham maior tempo de ação e de elaboração de estratégias que permitam aumentar a sobrevida dos pacientes. Assim, o objetivo deste trabalho é discorrer sobre as causas genéticas de Cardiomiopatia Hipertrófica, de modo que se possa entender quais são os principais genes envolvidos neste quadro e como eles se relacionam com o seu surgimento, visto que os pacientes portadores do componente genético se enquadram em um grupo de risco quando comparados aos não portadores.

MÉTODOS

A partir de pesquisas nos bancos de dados Scielo e Pubmed, foram obtidas literaturas utilizadas para extrair os dados necessários para a realização dessa pesquisa, sendo que, dentro da pesquisa, apenas o Pubmed apresentou resultados. Neste trabalho os artigos foram selecionados a partir da busca base (“HYPERTROPHIC, CARDIOMYPATHY” [Mesh]) associada a pesquisa aos descritores correspondentes aos genes “MYH7”; “MYBPC3”; “TPM1”; “TNNT2”; “TNNI3” citados por NÚÑEZ et al. (2013)

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

como principais causadores de CMH por causa genética. Os resultados obtidos foram selecionados a partir de uma triagem com os filtros “Clinical Trial” e “Randomized Clinical Trial”, dos quais foram selecionados, por meio de critérios de influência no diagnóstico de novos casos de Cardiomiopatia Hipertrófica por causas genéticas, 37 artigos que continham dados satisfatórios e aproveitáveis dos últimos 10 anos.

TESTE GENÉTICO

Nos últimos 15 anos, os testes genéticos tornaram-se parte integrante do manejo clínico dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. O principal objetivo dos testes nesse quadro é permitir o diagnóstico pré sintomático e a implementação de estratégias de prevenção primária em indivíduos de alto risco (MAZZAROTTO, 2019).

O teste genético mais utilizado para investigar a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é o sequenciamento de genes sarcoméricos de Sanger. O advento do sequenciamento de próxima geração otimizou os testes de rotina de genes que antes eram julgados como potencial duvidoso de causa de CMH, permitindo solucionar quadros antes tidos como indefinidos. Desse modo, foi possível que os testes genéticos levassem progressivamente à identificação da variante patogênica em até 60% dos pacientes de acordo com Sanger.

GENE MYBPC3

O coração é um órgão formado em grande parte por tecido muscular que possui sarcômeros como estruturas que regulam a homeostase da contração cardíaca. Certamente, genes como o MYBPC3 que se relacionam com esses sarcômeros influenciam diretamente na regulação e intensidade da contração cardíaca e, quando alterados, podem causar patologias como a CMH (CARRIER, 2015).

O gene MYBPC3 está localizado no braço curto do cromossomo 11, que codifica a proteína C isoforma de ligação à miosina cardíaca (MYBPC). Esta proteína é expressa apenas no músculo cardíaco e é localizada especificamente nas bandas transversais do sarcômero A, ligadas a cadeias pesadas de miosina em filamentos grossos. A molécula é considerada um membro do complexo tripartido que combina com actina e miosina, em estado íntimo de regulação da contração cardíaca através de eventos

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

de fosforilação, este definido como o mecanismo fisiológico responsável por alterações das condições cardíacas que levam a CMH (CARRIER, 2015).

Trabalhos recentes mostram que as mutações do MYBPC3 interrompem o equilíbrio fisiológico da proporção de cabeças de miosina no estado super relaxado e o estado desordenado. Com isso, essas mutações podem promover anormalidades contráteis e de uso de energia, interferindo diretamente na condição da célula cardíaca. As conformações dinâmicas interrompidas das moléculas de miosina resultam em maior contratilidade, diminuição do relaxamento e consumo excessivo de ATP, ou seja, um desgaste dos sarcômeros durante a contração quando comparados a conformações normais de miosina. Por esse motivo, as mutações em MYBPC3 irão impactar diretamente a função dos sarcômeros e sua eficiência contrátil, sendo esse o mecanismo desencadeador responsável por quadros de CMH relacionados ao Gene MYBPC3 (CARRIER, 2015).

GENE MYH7

As cadeias de miosina são peças imprescindíveis na contração dos cardiomiócitos. O gene MYH7, responsável por codificar a cadeia pesada de miosina β -cardíaca – isoforma principal da miosina no tecido cardíaco –, foi o primeiro gene correlacionado à causa da Cardiomiopatia Hipertrófica e o que mais apresenta variáveis e mutações relativas à incidência de CMH (SOMMESE et al., 2013). As mutações no gene MYH7 também estão associadas a mutações em MYBPC3, sendo que 70% dos pacientes diagnosticados com CMH por causa genética apresentam mutações concomitantes nesses 2 Genes (ANTUNIUTTI et al., 2022). Essa relação concomitante é de alta importância pois os pacientes portadores desenvolvem quadros precoces, com maiores taxas de eventos adversos, além de possuírem maior grau de Hipertrofia Ventricular, (PEREIRA, 2014) o que demonstra a necessidade de se realizar o diagnóstico o mais cedo possível a fim de realizar intervenções rapidamente.

GENE TNNT2 e TNNI3

A Troponina T é uma proteína fundamental na composição do músculo cardíaco. Um estudo chinês mostrou que mais de 40 genes diferentes podem estar envolvidos na

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

patologia do CMH na população chinesa, e as mutações no gene da Troponina T cardíaca, denominada TNNT2, estão envolvidas em aproximadamente 3-6% deles. (LI et al., 2014)

A partir dessa declarativa, é importante salientar que variações na TNNT2 causam danos expressivos pois prejudicam a função da troponina T em auxiliar na contração cardíaca, além de impactar a cinética e a estrutura da miosina. Tais fenômenos explicam a elevada penetração da doença e a hipertrofia ventricular causada por disfunção na contratilidade, demonstrados através de estudos funcionais. (BISWAS et al., 2018)

Além disso, é observado que dentro da variabilidade do gene, é possível observar 6 variantes de TNNT2 que se relacionam a quadros de pacientes com CMH. Elas são: uma mutação missense (G12026T, c.252 G>T, Leu84Phe), 5 mutações em íntrons, SNP rs3729843, e 2 polimorfismos de nucleotídeos únicos (c.192+353 C>A, c.192+463 G>A), que são variantes de TNNT2 que podem estar associadas a CMH, tendo como base uma população chinesa de amostra (LI et.al., 2014). Essas informações demonstram o grau de influência variável nos diferentes tipos de mutações de TNNT2 e como ele se relaciona de diversas formas lineares com quadros de CMH relacionados a proteína Troponina T.

Assim como a Troponina T, a Troponina I também é uma proteína presente no músculo cardíaco que auxilia nos processos de contração cardíaca. Ao passo que a Troponina T é codificada pelo Gene TNNT2, a Troponina I é decodificada pelo gene TNNI3 no Locus Gênico 19q13.4 no genoma cromossômico humano. Ambas estão intimamente ligadas a processos de surgimento de Cardiomiopatia Hipertrofica, bem como possuem semelhanças nas suas funções, dessa forma, as mutações de TNNI3 também são causadoras de CMH (KUBO et al., 2011).

Sob os moldes de análise do material genético de pacientes com diagnóstico confirmado de CMH; quatorze mutações putativas de suscetibilidade a doença foram identificadas em 28 pacientes e 2 deles apresentaram de formas distintas mutações em TNNT2 e TNNI3. Entretanto, por mais que os casos diagnosticados com mutações nesses genes cheguem a quase 10% (2 casos em 28 analisados), ainda é muito pouco

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

comparado com outros genes como MYBPC3 que teve 20 casos de mutações em 28 pacientes avaliados (KUBO et al., 2011). Dessa forma, é possível inferir que as avaliações genéticas visando mutações nos genes TNNT2 e TNNI3 devem ser consideradas quando os testes para mutações de maior incidência como MYBPC3 e MYH7 forem negativas, sendo as Troponinas consideradas um importante fator a ser lembrado de surgimento de CMH.

GENE TMP1

Existem ainda certos componentes genéticos que geram dúvidas acerca da sua influência nos quadros de CMH. A Tropomiosina codificada pelo gene TMP1 age em conjunto com as Troponinas no processo de contração cardíaca fazendo uma mediação do cálcio nas fibras musculares (NÚÑEZ et al., 2013). Esse gene foi relacionado com a Cardiomiopatia Hipertrófica em alguns estudos, entretanto, nenhum deles estabeleceu altos índices de presença de mutações de TMP1 nos pacientes portadores da patologia, tendo média de 2,15% (2,3% em NÚÑEZ et al., 2013 – 2% em GÓMEZ et al., 2017) de incidência nos pacientes portadores de CMH de causa genética (GÓMEZ et al., 2017). Com isso, é possível concluir que o Gene TMP1 tem baixo índice de mutações causais diretas de CMH, sendo que deve ser pensado apenas quando todas as causas genéticas posteriores forem provadas como negativas.

CONCLUSÕES

Portanto, conclui-se que os genes MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3 e TMP1 possuem certa evidência de envolvimento no que compete ao desenvolvimento das alterações referentes a cardiomiopatia em questão. Não obstante, os genes MYBPC3 e o MYH7 e suas respectivas mutações sugeriram maior influência no mau prognóstico da evolução da Cardiomiopatia Hipertrófica, já que ambas se relacionam diretamente com a funcionalidade das cadeias de miosina, que atuam no processo de contração cardíaca. Pode-se salientar também que os genes TNNT2 e TNNI3 tem uma grande relevância no desenvolvimento da cardiomiopatia hipertrófica, uma vez que sintetizam duas vitais proteínas que atuam na contratilidade cardíaca. Por fim, constatou-se que o gene TMP1, apesar de ser um gene que apresenta mutações em

Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

alguns casos da supracitada patologia cardíaca, ele ainda não apresenta alto índice de relevância para o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

ANTONIUTTI, G. et al. Correlação genótipo-fenótipo na cardiomiopatia hipertrófica: Nova variante p.Arg652Lys em MYH7. **Genes**, v. 13, n. 2, pág. 320, 2022.

BISWAS, A. et al. Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar - Identificação da causa e estratificação do risco através do sequenciamento do exoma. **Gene**, v. 660, p. 151-156, 2018.

CARRIER, L. et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) na fisiopatologia cardíaca. **Gene**, v. 573, n. 2, pág. 188-197, 2015.

FURQAN, A. et al. O atendimento em centros especializados e o compartilhamento de dados aumentam a concordância na interpretação dos testes genéticos da cardiomiopatia hipertrófica. **Circulação. Genética cardiovascular**, v. 10, n. 5, 2017.

GÓMEZ, J. et al. Screening of the *filamin C* gene in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy patients. **Circulation. Cardiovascular genetics**, v. 10, n. 2, 2017.

HERRERA-RODRÍGUEZ, DL et al. Genes frequentemente associados à morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica primária. **Arquivos de Cardiologia do México**, v. 90, n. 1, pág. 58-68, 2020

HOSS, S. et al. Testes genéticos para diagnóstico de mimetizadores de cardiomiopatia hipertrófica: Rendimento e significado clínico: Rendimento e significado clínico. **Circulação. Medicina genômica e de precisão**, v. 13, n. 2, pág. e002748, 2020.

KAO, D. P. et al. Therapeutic molecular phenotype of β -blocker-associated reverse-remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy. **Circulation. Cardiovascular genetics**, v. 8, n. 2, p. 270–283, 2015.

KUBO, T. et al. Genetic screening and double mutation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 75, n. 11, p. 2654–2659, 2011.



Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

LI, X. et al. Cardiac troponin T (TNNT2) mutations in chinese dilated cardiomyopathy patients. **BioMed research international**, v. 2014, p. 907360, 2014.

LOPES, L. R. et al. Cryptic splice-altering variants in MYBPC3 are a prevalent cause of hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation. Genomic and precision medicine**, v. 13, n. 3, p. e002905, 2020.

MARSIGLIA, J. D. C.; PEREIRA, A. C. Hypertrophic cardiomyopathy: how do mutations lead to disease? **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 102, n. 3, p. 295–304, 2014.

MAZZAROTTO, F. et al. Definindo a eficácia diagnóstica de genes para inclusão em painéis: a experiência de duas décadas de testes genéticos para cardiomiopatia hipertrófica em um único centro. **Genética na medicina: jornal oficial do American College of Medical Genetics**, v. 21, n. 2, pág. 284-292, 2019.

NÚÑEZ, L. et al. Somatic MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNT2 and TNNI3 mutations in sporadic hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 77, n. 9, p. 2358–2365, 2013.

SEIDEL, F. et al. Pathogenic variants associated with dilated cardiomyopathy predict outcome in Pediatric Myocarditis. **Circulation. Genomic and precision medicine**, v. 14, n. 4, p. e003250, 2021.

SIPOLA, P. et al. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 44, n. 4, p. 487–493, 2003.

SOMMESE, R. F. et al. Molecular consequences of the R453C hypertrophic cardiomyopathy mutation on human β -cardiac myosin motor function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 31, p. 12607–12612, 2013.



Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência
e Saberes Multidisciplinares

WANG, P. et al. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 329, n. 2, p. 796–799, 2005.

WIJNKER, P. J. M.; VAN DER VELDEN, J. Mutation-specific pathology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in patients, mouse models and human engineered heart tissue. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1866, n. 8, p. 165774, 2020.