

Hypertrofinen Kardiomyopatia

SYDÄMEN SARKOMEERIN TAUTI

TOPIAS ISOTALO, 2021

Sisällysluettelo

Kypsyysnäyte	2
Johdanto	3
Oireet ja niiden hallinta	4
Kategoriat	5
Histologia	6
Fysiologia	7
Sydänlihaksen sarkomeerin rakenne	10
Ohut filamentti	11
Paksu filamentti	12
Titiini	13
Genetiikka	14
MYBPC3	14
MYH7	15
TNNT2	15
TNNI3	16
MYL2	18
Muut harvinaisemmat tai vähemmän tunnetut mutaatiot	18
Johtopäätökset	20
Viitteet	21

Tiivistelmä (Kypsyysnäyte)

Hypertrofinen kardiomyopatia (Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) on maailman yleisin monogeeninen, eli yhden geenin mutaatiosta johtuva perinnöllinen sydäntauti, jota sairastaa maailmanlaajuisesti arviolta noin yksi kahdestasadasta ihmisestä. Tautia esiintyy kaikkialla maailmassa, ja se on nuorten urheilijoiden yleisin kuolinsyy. Aikaisintaan tauti voi kehittyä murrosiässä, mutta tyypillisesti se kehittyy keski-ikäen jälkeen, diagnoosin mediaani-ikäen ollessa 57.

Taudin oireet vaihtelevat lievistä hengenvaarallisiin, riippuen pääasiallisesti hypertrofian voimakkuudesta, sekä taudille tyypillisestä vasemman kammion tukkeutuneisuudesta.

Hypertrofiolla tarkoitetaan lihaksen paksuuntumista solujen koon kasvun seurauksena (vastaavasti kudoksen paksuuntumista solujen määrän lisääntymisen takia kutsutaan hyperplasiaksi).

Tyypillisiin oireisiin kuuluvat rintakivut, uupuneisuus ja rytmihäiriöt, sekä vakavimmissa tapauksissa pyörtyily, kammiovärinä ja sydänkohtaus. Oireettomassa tai hyvin lievöoireisessä tapauksessa tauti usein jää diagnosoimatta, jos sitä sairastava henkilö ei koskaan hakeudu hoitoon. Tämän vuoksi taudin todellista yleisyyttä ei tarkkaan tunneta. Nykyään taudin hoitomuotojen kehittymisen ansiosta odote on tyypillisesti hyvä, ja HCM-diagnoosin negatiivinen vaikutus eliniänodotteeseen on vähäinen.

HCM on sekä genetiikaltaan että fysiologialtaan hyvin heterogeeninen tauti, mutta yhteistä kaikille tapauksille on sydämen vasemman kammion seinämien paksuuntuminen ilman erityistä fysiologista syytä tai taustalla olevaa tautia. Kudostasolla paksuuntuminen johtuu myofibrillien, eli lihassäikeiden epäjärjestyneisyydestä, soluvälien sidekudoksen lisääntymisestä, sekä lihaskudoksen korvautumisesta arpikudoksella. Tyypillisesti paksuuntuminen on epäsymmetristä, ja se aiheuttaa vasemman kammion tukkeutumista, sekä epänormaalin takaisinvirtausgradientin. Tavallisesti paksuuntuminen ilmenee kammioden välisessä seinämässä, mutta sitä voi ilmetä missä tahansa kammion osassa, ja se voi levitä myös oikeaan kammioon. HCM:lle tyypillisiä ovat myös erilaiset häiriöt sepelvaltimoiden ja vasemman eteis-kammion läpän rakenteessa ja toiminnassa.

Hypertrofinen kardiomyopatia on ensisijaisesti sydänlihassolujen sarkomeerin, eli lihaksen pienimmän voimaa tuottavan yksikön tauti. Solutasolla epänormaalit tai toimimattomat sarkomeeriproteiinit kertyvät solun sisään kasvattaen sen kokoa ja samalla vähentäen solun tuottaman supistusvoiman määrää. Vaihtoehtoisesti sarkomeeriproteiinit voivat olla ”liian herkkiä”, jolloin ne heikentävät lihaksen kykyä rentoutua. HCM:ään yhdistettyjä sarkomeeriproteiineja koodaavia geenejä tunnetaan jo ainakin 11, joista kolme yleisintä on osallisena yli 80 %:ssa kaikista tapauksista. Taudissa esiintyy kuitenkin paljon paikallista vaihtelua, ja alueellisesti tapaukset voivat

johtua lähes täysin yhdestä, yleistyneestä mutaatiosta. Mutaatioiden sekvensointi, kartoitus ja testaus väestössä ovatkin kriittisiä työkaluja HCM:n tutkimuksessa ja hoidossa.

Johdanto

Hypertrofinen kardiomyopatia (eng. Hypertrophic cardiomyopathy, HCM) on maailman yleisin yhden geenin mutaatiosta johtuva sydäntauti, joka ilmenee tyypillisesti sydämen vasemman kammion seinämien, etenkin kammioden välisen seinämän epäsymmetrisenä paksuuntumisena, vasemman kammion ulosvirtauksen heikentymisenä, vasemman eteis-kammioläpän rakenteellisina poikkeamina, sekä paksuuntuneen kudoksen fibroosina, eli arpikudoksen muodostumisena. HCM:n oireisiin kuuluvat tavanomaiset sydänoireet, kuten rintakivut, rytmihäiriöt ja väsymys, ja pahimmillaan oireet voivat aiheuttaa pyörtyilyä, kammiovärinää, tai mahdollisesti kuolemaan johtavia sairaskohtauksia (JCS Joint Working Group 2016, 753–774). HCM voi kehittyä aikaisintaan murrosiässä, mutta tyypillisesti tauti kehittyy keski-iässä tai aikaisessa vanhuudessa. Varsinkin raskas urheilu voi altistaa oireille, ja HCM:n traagisin seuraus on nuorten urheilijoiden sydänperäiset äkkikuolematapaukset. Maailmanlaajuisesti HCM:ää sairastaa arviolta yksi kahdestasadasta ihmisestä: siitä aiheutuvat sairaanhoitokustannukset, työkyvyn menetykset, sairaspäivät, verotulojen menetykset, sekä huomattava määrä inhimillistä kärsimystä, tekevät HCM:stä yhden modernin lääketieteen ja yhteiskunnan suurimmista ongelmista (Baudhuin ym. 2015, Semsarian ym. 2015).

Tässä tutkielmassa tarkastelen HCM:ää biologisesta näkökulmasta, ja käsittelen sen oireita, fysiologiaa, histopatologista taustaa, sekä taudin genetiikkaa. Käyn läpi yleisimpiä tautiin johtavia geenimutaatioita, niiden aiheuttamia sydämen lihassoluissa tapahtuvia muutoksia, muutoksien vaikutusta sydämen normaaliin toimintaan, ja muutosten merkitystä oireiden puhkeamiseen, nykytutkimustiedon valossa (Cao & Zhang 2017). On hyvä pitää mielessä, että lääketieteen modernit geneettiset ja biokemialliset tutkimusmenetelmät, kuten uuden sukupolven sekvensointimenetelmät, ovat kehittyneet ja yleistyneet vasta melko hiljattain. Sydämen lihassolujen ja sarkomeerin rakenteen toimintamekanismien tuntemus onkin siis vasta hahmottumassa, joten spekulatiota niiden toiminnasta on vaikea välttää. Pyrin kuitenkin muodostamaan käsityksen HCM:n oireista ja yleisyydestä, tyypillisimmistä fysiologisista muutoksista oireiden takana, sekä muutoksiin johtaneista geenimutaatioista. Koska aihe on laaja, keskityn vain yleisimpiin ja eniten tutkittuihin käsitteisiin (Baxi ym. 2016), mutta sivuamme myös joitain mielenkiintoisia yksityiskohtia ja huomioita, jotka tulevat ohjaamaan HCM:n tutkimusta tulevaisuudessa (LeWinter & Granzier 2013, Vanninen ym. 2018).

Oireet ja niiden hallinta

Usein hypertrofinen kardiomyopatia esiintyy oireettomana tai lieväoireisena. Tällöin taudin aiheuttama hypertrofia on vähäistä, ja sen kehittyminen on voinut pysähtyä. Tällaisissa tilanteissa HCM:stä kärsivä yksilö ei usein hakeudu hoitoon, eikä hypertrofiaa koskaan löydetä: tämän vuoksi tarkkaa tietoa HCM:n todellisesta yleisyydestä väestössä ei ole. Yleisesti tautia on uskottu sairastavan yksi 500 henkilöstä, mutta viimeisimpien arvioiden mukaan todellinen yleisyys voi olla lähempänä yhtä 200:sta (Baudhuin ym. 2015). HCM löydetäänkin usein jonkin sydänperäisen sairaskohtauksen yhteydessä, tai kuolinsyytutkinnassa kuolemaan johtaneena tekijänä (Semsarian ym. 2015). HCM:n varsinaisiin oireisiin kuuluvat tavalliset sydänsairauksien oireet, kuten rintakipu, rytmihäiriöt, huimaus, sekä väsymys. Oireiden intensiteettiin vaikuttaa taudin vakavuus, ja esimerkiksi HCM:ssä yleinen vasemman kammion ulosvirtauksen tukkeutuneisuus, eli tukkeutuva hypertrofinen kardiomyopatia, HOCM (eng. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy). Vakavimmissa tapauksissa oireisiin kuuluvat pyörtyily, hengenahdistus ja sydämen vajaatoiminta, jotka etenkin rasituksen tai stressin alla voivat johtaa mahdollisesti hengenvaaralliseen sydänperäiseen sairaskohtaukseen, kuten kammiovärinä tai sydäninfarktiin (JCS Joint Working Group 2016, 753–774).

Hypertrofisen kardiomyopatian oireiden vakavuus riippuu useista tekijöistä. Iän tiedetään vaikuttavan HCM:n kehittymiseen, ja suurimmalla osalla potilaista HCM kehittyy tai on pahimmillaan vasta keski-ikä jälkeen. Ruokavaliolla ei ole havaittu selvää yhteyttä hypertrofisen kardiomyopatian kehitykselle joitain poikkeuksia lukuun ottamatta, tosin yksipuolisen ruokavalion tai esimerkiksi tupakoinnin kaltaisista huonoista elintavoista juontuvien elämäntapasairauksien, kuten verenpainetaudin tai autoimmuunisairauksien, tiedetään pahentavan HCM:n oireita ja toimivan mahdollisesti taudin kehittymisen laukaisevana tekijänä. Vaikka ylipainon tiedetään korreloivan erilaisten sydänsairauksien ja kohonneen kuolleisuusasteen kanssa, ylipainoisilla HCM:ää sairastavilla hypertrofia ei näytä olevan painoon suhteutettuna voimakkaampaa, kuin muilla HCM:ää sairastavilla. Vaikka ylipainoisilla seinämät ovat paksummat ja kammiot ovat laajentuneet, näyttävät ne johtuvan lähinnä sydämen normaalista adaptaatiosta ylipainosta johtuvaan lisääntyneeseen rasitukseen. Tämän ajatellaan johtuvan genetiikan elintapoja suuremmasta roolista taudin kehityksessä. HCM:ää sairastavien tulisi kuitenkin välttää nestehukkaa sekä liiallista alkoholin nauttimista, niiden aiheuttaman valtimoverenpaineen alenemisen ja vasemman kammion sisäisen tukkeutuneisuuden pahenemisen vuoksi (Finocchiaro ym. 2017).

Liikunnalla tiedetään olevan lukuisia HCM:n oireita lievittäviä, sekä patofysiologisia muutoksia jarruttavia ja ehkäiseviä vaikutuksia. Liikunnalla voidaan esimerkiksi ehkäistä HCM:ään liittyvää myofibrillien epäjärjestyneisyyttä lihaskudoksessa. Erityisen rasittavaa liikuntaa tulisi kuitenkin välttää, sillä sen tiedetään yhdessä HCM:n kanssa lisäävän riskiä sydänperäiselle äkkikuolemalle. Tämän uskotaan johtuvan raskaan liikunnan aiheuttamasta nestehukasta, poikkeamista elektrolyyttitasapainossa, sekä häiriöistä happo-emäs-tasapainossa, jotka yhdessä fysiologisten muutosten, kuten myofibrillien epäjärjestyneisyyden, fibroosin ja sydämen mikroverisuoniston häiriöiden kanssa laukaisevat kuolemaan johtavan kammiovärinän. Vapaa-ajan liikunnan lisäämistä kuitenkin suositellaan HCM-potilaille sen yleisen sydän- ja verenkiertoelimistön terveydentilaa parantavan vaikutuksen vuoksi. Keskitehoisen, aerobisen liikunnan ei ole havaittu merkittävästi lisäävän HCM:n oireiden esiintyvyyttä: pikemminkin liikkumattomuus ja sen ohessa tulevat terveyshaitat ovat omiaan huonontamaan HCM:n pitkän ajan odotetta (Finocchiaro ym. 2017).

Hypertrofista kardiomyopatiaa hoidetaan tavallisimmin β -salpaajilla tai kalsiumkanavasalpaajilla. HOCM:ssä β -salpaajien lisäksi käytetään tavallisesti Disopyramidea, 1-luokan rytmihäiriölääkettä, joka β -salpaajien kanssa yhteisvaikutuksessa lieventää vasemman kammion tukkeutumista ja helpottaa oireita. Mikäli HCM:stä kärsivällä on muita, esimerkiksi fysiologisia sydäntaudeille altistavia riskitekijöitä, voidaan sydänperäisen äkkikuoleman vaaraa vähentää asentamalla rytmihäiriötahdistin (JCS Joint Working Group 2016, 753–774).

Kategoriat

Hypertrofinen kardiomyopatia jaetaan sen syntymekanismin perusteella kolmeen kategoriaan. Ensimmäinen kategoria on hankittu, eli sekundäärinen vasemman kammion hypertrofia. Hankitussa hypertrofiassa kammion seinämä paksuuntuu muista syistä, kuin geneettisistä. Kammion seinämän paksuuntuminen voi johtua sydämen paineen pitkittyneestä ylikuormituksesta, kuten verenpainetaudista tai aortan ahtaumataudista. Tällöin kehittyvällä hypertrofialla on taipumus aiheuttaa häiriöitä sydämen toiminnassa, jotka voivat johtaa sydänperäisiin sairaskohtauksiin, kuten sydäninfarktiin. Niin sanottua ”atleetin sydäntä” eli fysiologista hypertrofiaa voi aiheuttaa pitkittynyt, ankara fyysinen rasitus. Tällöin sydämen vasemman kammion ontelo kasvaa ja kammion seinämä paksuuntuu. Tällaisella hypertrofialla ei ole havaittu olevan merkittäviä haitallisia vaikutuksia terveyden tilaan (Cirino & Ho 2019).

Molemmat sekundäärisen hypertrofian aiheuttamat muutokset sydämen fysiologiassa voivat pitkälti palautua normaaleihin puitteisiin, mikäli niitä aiheuttavat fyysiset rasitteet poistetaan elämästä. Esimerkiksi korkean verenpaineen alentaminen tai raskaan liikunnan rutiiniin lisättävä pitkä

palautumisjakso palauttaa tyypillisesti seinämän paksuuden normaaleihin rajoihin. Sekundäärinen hypertrofia voi kuitenkin olla sairaalloista, jolloin sen juurisyihin tulisi puuttua ennen vakavampien seuraamusten ilmenemistä (Cirino & Ho 2019).

Toinen kategoria on oireyhtymällinen hypertrofinen kardiomyopatia, jossa hypertrofia esiintyy toissijaisena oireena jonkin muun geneettisen sairauden ohessa. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi Danonin tauti, Fabryn tauti, sekä Noonanin oireyhtymä (JCS Joint Working Group 2016, 753–774, Cirino & Ho 2019).

Kolmas kategoria on oireyhtymätön hypertrofinen kardiomyopatia, jossa hypertrofinen kardiomyopatia kehittyy ilman erityistä ulkopuolista syytä tai rasitetta. Tällöin hypertrofia johtuu lähes aina sydämen sarkomeerin rakenneosia koodaavissa geneeissä tapahtuneista mutaatioista (Cirino & Ho 2019).

Histologia

Geneettisessä hypertrofisessa kardiomyopatiassa sydämen vasemman kammion seinämät, eritoten kammioiden välinen seinämä, paksuuntuvat ilman muita taustalla vaikuttavia syitä, kuten rasitusta aiheuttavia fyysisiä tekijöitä tai hypertrofiaa aiheuttavia oireyhtymiä. Hypertrofia on tyypillisesti epäsymmetristä, ja paksuuntumisaste vaihtelee lievästä (≥ 15 mm) runsaaseen (≥ 30 mm) (JCS Joint Working Group 2016, 753–774). Kudostasolla HCM on havaittavissa neljästä histologisesta piirteestä: 1) Paksuuntuneen kudoksen sydänlihassolut ovat järjestyneet epäsäännöllisesti verrattuna terveeseen lihaksen selvästi järjestyneeseen, pitkittäissyiseen rakenteeseen: tämä johtuu lihassolujen sisäisten myofibrillien eli lihassäikeiden epäsäännönmukaisesta järjestäytymisestä, joka aiheuttaa solujen epäsäännöllisen muodon. 2) Soluvälien sidekudoksen määrä on lisääntynyt rajusti, ja vaihteleva osa lihaskudoksesta on korvautunut arpikudoksella, jota esiintyy erityisesti kammioiden välisessä seinämässä. 3) Sydänlihaksen sepelvaltimoiden mikroverisuonien toiminnassa esiintyy toimintahäiriöitä, ja paksuuntuneessa kudoksessa on havaittavissa epänormaaleja sepelvaltimoita, joiden seinämät ovat paksuuntuneet, ja joiden lumen, eli verisuonen ontelo, on kaventunut. 4) Myös vasemman eteis-kammioläpän, eli mitraaliläpän, rakenteelliset poikkeavuudet ovat todella yleisiä HCM:ssä. Niihin kuuluvat esimerkiksi läpän papillaaristen lihasten rakenteelliset poikkeavuudet, läpän purjeisiin (eng. leaflets) väärin kiinnittyneet papillaariset lihakset, sekä purjeiden epätavallinen pidentyminen ja leveneminen. Poikkeamat mitraaliläpän rakenteessa aiheuttavat HCM:lle tyypillisen patologisen vasemman kammion ulosvirtauksen gradientin (Baxi ym. 2016).

Fysiologia

Hypertrofinen kardiomyopatia ilmenee tavallisimmin sydämen vasemman kammion ja kammioiden väliseinämän enemmän tai vähemmän epäsymmetrisenä paksuuntumisena. Variaatiota tapausten välillä kuitenkin löytyy. Kammion seinämien paksuuntuminen voi olla samankeskistä, jolloin seinämät paksuuntuvat tasaisesti joka kohdasta. Toisaalta paksuuntumista voi esiintyä vain joissain kohdissa seinämiä, kuten vain kammioiden väliseinämässä, kammion ulkoseinämässä (eng. free-wall), ja paksuuntumista voi tapahtua myös oikean kammion seinämissä. Paksuuntuminen ei välttämättä ole tasaista yhdenkään seinämän alueella, vaan se voi esiintyä keskitetysti, eli paiseen kaltaisena kyhmyinä joko jommassakummassa seinämässä tai molemmissa seinämissä symmetrisesti, tai paksuuntuminen voi olla asteittaista, jolloin seinämät paksuuntuvat yhdestä päästä enemmän kuin toisesta (Baxi ym. 2016).

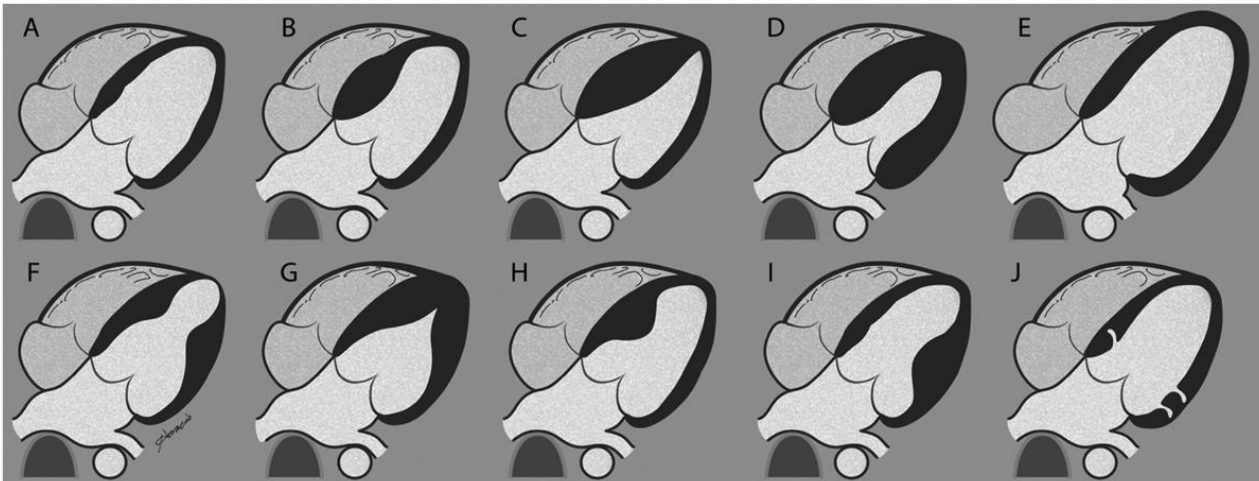


Figure 3. HCM phenotypes. Diagrams show normal or HCM-phenotype-negative cardiac morphology (A), focal basal septum HCM (B), diffuse septum HCM (C), concentric and diffuse HCM (D), burned-out phase HCM (E), midventricular HCM (F), apical HCM (G), focal midseptum HCM (H), free-wall HCM (I), and crypts in genotype-positive and phenotype-negative HCM (J).

Baxi A J, Restrepo C S, Vargas D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: Genetics, pathophysiology, imaging and management. RadioGraphics 2016; 36:335–354. © The Radiological Society of North America:n luvalla.

Epäsymmetrinen hypertrofia on kaikkein yleisin HCM:n morfologinen muoto, ja siihen lasketaan eniten uniikkeja HCM:n morfologioita. Kaikista HCM-tapauksista arviolta 60–70 % on epäsymmetrisiä. Epäsymmetrisestä hypertrofiasta puhutaan aina silloin, kun hypertrofia ei ole kaikissa vasemman kammion seinämissä tasaista. Epäsymmetriseen hypertrofiaan lasketaan esimerkiksi tyypillisin HCM:n morfologia, kammioiden väliseinämän paksuuntuminen. Epäsymmetria voi kuitenkin ilmetä missä seinämän kohdassa tahansa: eri seinämien kohdassa ilmenevä keskittynyt hypertrofia on lähes aina epäsymmetristä. Epäsymmetrinen hypertrofia aiheuttaa usein myös HOCM:ää, etenkin kun se ilmenee kammioiden väliseinämässä: tällöin

paksuuntuminen kaventaa vasemman kammion tilavuutta ja heikentää vasemman kammion ulosvirtausta. Epäsymmetristä HCM:ää sairastavista henkilöistä yhteensä 60 %:lla vasemman kammion ulosvirtaus on heikentynyt jollain tavalla: 30 %:lla ulosvirtauksen heikentymää ilmenee esimerkiksi erilaisten fysiologisten kokeiden aikana, ja 30 %:lla ulosvirtaus on heikentynyt jopa levossa. (Baxi ym. 2016).

Toiseksi yleisin HCM:n morfologia on samankeskinen (eng. Concentric) hypertrofia. Se kattaa HCM-tapauksista arviolta noin 40 %. Samankeskisessä hypertrofiassa koko vasen kammio paksuuntuu diffuusisti (eli kauttaaltaan joka kohdasta), ja siihen liittyy tyypillisesti vasemman kammion tilavuuden pieneneminen. Samankeskinen hypertrofia on lääketieteellisesti kaikkein haastavin diagnosoitava, sillä useissa tapauksissa, joissa samankeskisen hypertrofian tunnusmerkit täyttyvät, on hypertrofian taustalla muita syitä. Varsinaisen HCM:n tunnistaminen hankitusta eli sekundäärisestä, sekä oireyhtymällisestä hypertrofiasta onkin ensiarvoisen tärkeää. Esimerkiksi pitkään jatkuneen kestävyysharjoittelun aiheuttama fysiologien hypertrofia, joka on ensisijaisesti sydämen adaptaatio jatkuvaan fyysiseen rasitukseen, on morfologialtaan hyvin samankaltaista kuin patologinen, mutaation aiheuttama samankeskinen hypertrofia. Tällöin diagnosoinnissa on selvitettävä, kummasta ilmiöstä on kyse, sillä fysiologinen hypertrofia ei ole missään määrin vaarallista, kun taas patologinen hypertrofia yhdistettynä raskaaseen urheiluun altistaa urheilijan vakaville sydämen sairaskohtauksille ja sydänperäiselle äkkikuolemalle (Baxi ym. 2016).

Muihin hypertrofisen kardiomyopatian morfologioihin kuuluvat apikaalinen-, keskikammion-, massamainen-, ja oikeaan kammioon levinnyt hypertrofia. Apikaalisessa hypertrofiassa vasemman kammion ontelo muistuttaa muodoltaan lapion terää, kun hypertrofia on rajoittunut sydämen apikaaliseen alueeseen, eli sydänlihaksen alempaan kärkeen. Hypertrofiaa voi tällöin esiintyä myös kammioiden väliseinämässä kuitenkin niin, että hypertrofia on voimakkainta apikaalisella alueella. Apikaalinen hypertrofia ei tyypillisesti ole kovin vaarallista, mutta se voi altistaa vakaville sairaskohtauksille, kuten sydänkohtaukselle tai kammiovärinälle (Baxi ym. 2016).

Keskikammion hypertrofia on hyvin harvinainen HCM:n muoto, jossa vasemman kammion ontelo muistuttaa tiimalasia. Tällöin hypertrofia on keskittynyt vasemman kammion keskiosiin. Keskikammion hypertrofia voi johtaa kammion apikaalisen osan paineen nousuun, lisäten lihakselle aiheutuvaa fysiologista rasitusta ja vähentäen kammion iskuvoimaa. Tämä johtaa usein sydänlihaksen arpeutumiseen, ja mahdolliseen apikaaliseen aneurysmaan. Apikaaliseen kammioon voi kammion keskiosien paksuuntuessa syntyä myös paikallaanpysyvä virtaus, johon voi syntyä hyytymiä, jotka voivat aiheuttaa veritulppia. Keskikammion hypertrofia onkin yksi vaarallisimmista HCM:n muodoista (Baxi ym. 2016).

Massamaisessa hypertrofiassa vasemman kammion seinämään muodostuu keskitetty, kyhymäinen paksuuntuma, joka voi kuvissa näyttää kasvaimelta. Tällöin diagnosointi hankaloituu, kun on selvitettävä, onko kyseessä tosiaan sydänlihaksen kasvain vai massamainen HCM. Näiden kahden erottaminen voi olla teknisesti hyvin vaikeaa, sillä erottamismenetelmiä ei ole toistaiseksi tutkittu kovin kattavasti (Baxi ym. 2016).

Vaikka hypertrofinen kardiomyopatia on pääasiassa vasemman kammion sairaus, löytyy sen yhteydessä oikean kammion hypertrofiaa peräti 18 %:ssa tapauksista. Erittäin vakavaa oikean kammion paksuuntumista esiintyi 9 %:lla, ja 2 %:lla oikean kammion paksuuntuminen oli johtanut sydänlihaksen arpeutumiseen (Maron ym. 2007). Koska molemmat kammiot ovat tiiviissä anatomisessa yhteydessä toisiinsa, vasemman kammion hypertrofisen kardiomyopatian oireet voivat aiheuttaa paksuuntumista myös oikeassa kammiossa. Tällöin paksuuntuminen aiheutuu tyypillisesti muutoksista vasemman kammion iskuvoimassa, tai HCM:n aiheuttamista suorista vaurioista sydänlihakseen. Oikean kammion hypertrofia voi vaihdella lievästä, samankeskisestä hypertrofiasta vakavaan, oikean kammion ulosvirtausta estävään tautiin. (Baxi ym. 2016).

Sydänlihaksen sarkomeerin rakenne

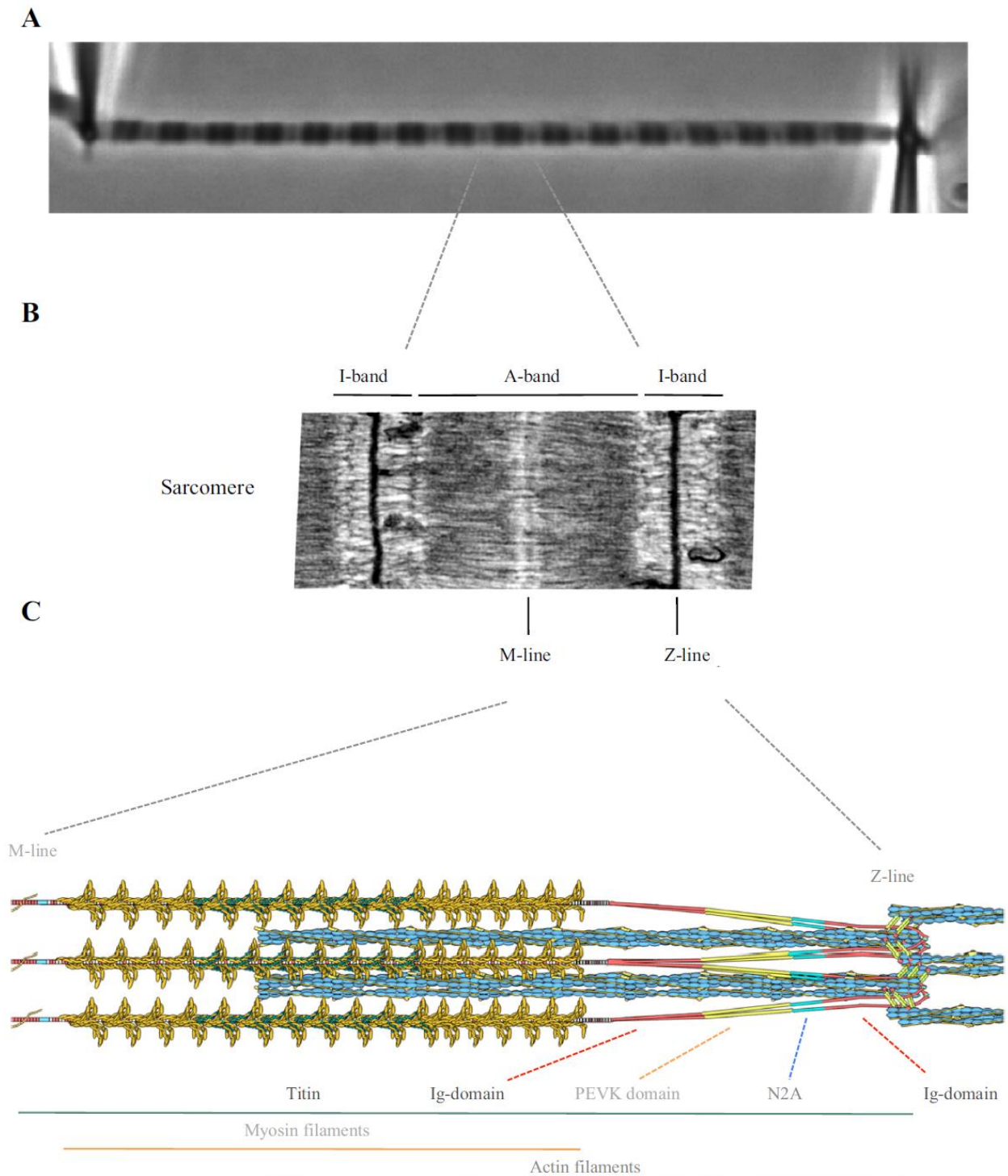


Fig. 1. *A*: a skeletal muscle myofibril suspended between two microneedles. The myofibril is formed by sarcomeres arranged in series. There is a striation pattern due to the thick and thin filaments. *B*: close view of one sarcomere under electron microscopy. *C*: schematic representation of the main protein within the sarcomere: myosin (thick filaments), actin (thin filaments), and titin composed of several different domains.

Rassier D. E. 2017: *Sarcomere mechanics in striated muscles: from molecules to sarcomeres to cells*, *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 2017, C134-C145, 313(2). © American Journal of Physiology:n luvala.

Lihaskudoksen pienimpiä toiminnallisia osia kutsutaan sarkomeereiksi. Sarkomeerit koostuvat kuitumaisista sarkomeeriproteiineista, joista tärkeimmät ovat aktiini, myosiini, tropomyosiini, tropiini ja titiini (Baxi ym. 2016). Sarkomeerit ovat liittyneinä toisiinsa sarjoihin, joita kutsutaan myofibrilleiksi (eng: myofibril) (Rassier 2017). Yksi sarkomeeri määritellään olevan myofibrillin kahden Z-linjan (eng. Z-line) väliin jäävä rakenne, ja se koostuu yhdestä A-nauhasta ja sitä ympäröivistä kahdesta I-nauhasta, A-nauhan sisäisestä H-nauhasta (eng. H-band tai H-zone), sekä H-nauhan, ja siten koko sarkomeerin keskikohdasta, M-linjasta. A-nauha koostuu lähinnä myosiini-II-filamenteista, eli toisin sanottuna ”paksuista filamenteista” (eng. thick filaments). A-nauhaa kiertävät I-nauhat, jotka muodostuvat aktiinifilamenteista, eli ”ohuista filamenteista” (eng. thin filaments). Molempiin nauhoihin kuuluvat lisäksi kaikki muut niihin liittyneet apuproteiinit, kuten aktiinifilamenttien ”cap” -proteiinit, jotka estävät aktiinimonomeerien rajattoman polymerisaation.

A-nauha koostuu siis paksuista, anisotrooppisista ja tiiviisti toistensa viereen pakkautumisen vuoksi elektronitiheistä myosiinifilamenteista. A-nauhan molemmin puolin, Z-linjojen poikkileikkaamina ovat I-nauhat, jotka koostuvat ohuemmista, joustavammista ja vähemmän kohdennetuista aktiinifilamenteista, jotka alkavat Z-nauhasta ja ulottuvat aina A-nauhan sisällä olevan H-nauhan alkupäähän. Tällöin A-nauhan uloin osa on paljon tiiviimpää kuin sisin osa, sillä uloimmalla osalla aktiini- ja myosiinifilamentit ovat järjestyneet lomittain. H-nauha on A-nauhan sisin osa, jossa myosiinifilamentit ovat ainoita poikittaisia rakenteita. H-nauha koostuu kuitenkin kolmesta osasta. H-nauhan keskellä kulkee tiheä M-nauha, joka yhdistää paksut filamentit ristisidoksilla toisiinsa verkostoksi. Heti M-nauhan jälkeen tulee huomattavasti väljempi L-alue, joka ei sisällä lainkaan myosiinifilamenteja yhdistäviä ristisidoksia. Loppu H-nauhasta on huomattavasti tiiviimpää kuin L-alue myosiinifilamenttien välisten ristisidosten takia. Sarkomeerin lyheneminen aiheutuu ohuiden filamenttien liukumisesta paksujen lomaan, jolloin I- ja H-nauhat lyhenevät, mutta muut alueet pysyvät ennallaan: tähän perustuu lihassupistuksen yleisesti hyväksytty ”sliding filament theory”, jonka ensimmäisinä kuvasivat Huxley and Niedergerke, sekä Huxley ja Hanson vuonna 1954 (Sweeney & Hammers 2018).

Ohut filamentti

Sarkomeerin ohut filamentti koostuu pitkistä aktiinipolymeereistä, jotka kiertyvät toistensa kanssa tiiviiksi, kierteisiksi filamenteiksi, sekä niihin liittyneistä rakenne- ja säätelyproteiineista. Aktiinifilamenttien päihin on liitetty erityisiä cap-proteiineja, toiselta nimeltään β -aktiniini-proteiineja, jotka toimivat aktiniinimonomeerien polymerisaation aloituskohtana, sekä määrittävät aktiinifilamentin pituuden estämällä filamentin polymerisaation liian pitkäksi (Sweeney & Hammers 2018). Aktiinipolymeerit rakentuvat Z-linjan reunalta, niiden ”piikikäs” pää kohti Z-

linjan reunaa, ja ”terävä” pää kohti A-nauhaa. Tärkeitä ohuiden filamenttien ominaisuuksia ovat aktiinimonomeerien säännönmukainen järjestäytyminen polymeeriksi, sekä koko filamentin kattavat apuproteiinit, troponiini ja tropomyosiini. Tropomyosiini on pitkä, kaksijuosteinen, sekä alfakierteinen molekyyli, joka kiertää aktiinipolymeeria seitsemän aktiinimonomeerin pituudella. Troponiini on tropomyosiiniin liittynyt proteiinikompleksi, joka koostuu kolmesta alayksiköstä: TnT:stä, TnC:stä, sekä TnI:stä. Jokaisella alayksiköllä on oma tehtävänsä sarkomeerin toiminnassa, joita tarkastellaan myöhemmin Genetiikka-kappaleessa. Troponiini- ja tropomyosiiniproteiinit säätelevät lihaksen supistumista ja rentoutumista, riippuen solun sisäisestä kalsiumionikonsentraatiosta. Matalissa kalsiumkonsentraatioissa troponiini pitää tropomyosiinin paikallaan, jolloin se estää aktiinimolekyylien ja paksun filamentin myosiinimolekyylien välisen vuorovaikutuksen, ja siten sarkomeerin voiman tuoton. Kalsiumionin sitoutuessa troponiiniin, tropomyosiini pääsee liikkumaan pois sen aktiini-myosiinivuorovaikutusta estävästä tilasta, jolloin filamentit pääsevät vuorovaikuttamaan keskenään, ja tuottamaan lihaksen supistumiseen tarvittavan voiman. Tämä on yksi lihaksen pääasiallisista mekanismeista supistumisen ja relaksaation säätelyssä (Sweeney & Hammers 2018).

Paksu filamentti

Paksut filamentit koostuvat heksameerisistä myosiini II-proteiineista, jotka rakentuvat kahdesta parista (eli yhteensä neljästä) kevytketjuja, sekä kahdesta raskasketjusta. Rakasketjut rakentuvat kahdesta osasta, pääosasta ja runko-osasta. Runko-osa on ketjujen toistensa ympäri α -kierteisesti kiertynyt, molemmat pallon muotoiset pääosat yhdistävä varsi, jonka keskivaiheilla sijaitsee taipuisa saranaosa. Runko-osalla on kriittinen rooli myosiiniproteiinien järjestäytymisessä paksuiksi filamenteiksi. Ketjujen pääosissa sijaitsevat ATP-hydrolyysiä fasilitoivat osat, kevyiden ketjujen liitoskohdat proteiinin α -kierteiseen varteen, sekä liittymispisteet aktiinifilamentteihin. Molempiin pääosiin on liittynenä kaksi myosiinin kevytketjua. Ensimmäinen, heti pääosasta seuraavaa sanotaan välttämättömäksi (eng. essential) kevytketjuksi, ELC:ksi, ja sitä seuraavaa sääteleväksi (eng. regulating) kevytketjuksi, RLC:ksi. Säätelevän kevytketjun tehtävä sydämen sarkomeerissa on fosforylaation avulla joko vastustaa tai edesauttaa myosiinin pääosan sitoutumista aktiinifilamenttiin, tosin kuitenkin sitä täysin estäen tai mahdollistaen. Tämä on jälleen yksi mekanismi, jolla lihassolut hienosäätävät supistumisnopeuttansa ja -voimaansa, kulloisenkin tarpeen mukaan. (Sweeney & Hammers 2018).

Kaikilla selkärangaisilla eläinlajeilla myosiini II-proteiini toimii samalla periaatteella. Runko-osastaan paksun filamentin selkärangan liittyneiden myosiini II-proteiinien pääosat suuntautuvat pois päin selkärangasta, kohti ohuiden filamenttien aktiiniproteiineja, joiden kanssa ne muodostavat

poikkisiltoja, jotka mahdollistavat lihaksen supistumiseen tarvittavan voiman tuoton. Tämä onnistuu parhaiten silloin, kun myosiinien säätelevät kevytketjut (RLC) ovat fosforyloituneet. Mikäli RLC:t eivät ole fosforyloituneet, asettuvat myosiiniproteiinit niin kutsuttuun ”super-*rentoutuneeseen* tilaan” (eng. *Super-relaxed state, SRX*), jossa myosiinit pakkautuvat tiiviisti paksun filamentin selkärunkaa vasten, näin hankaloittaen niiden sitoutumista aktiinimolekyyleihin (Sweeney & Hammers 2018). SRX-tilaa ja sen merkitystä hypertrofiselle kardiomyopatialle käsitellään tarkemmin Genetiikka-osiossa.

Titiini

Titiini on sarkomeerin rakenteessa esiintyvä jättiläismäinen, aina I-nauhan puolivälistä M-linjalle saakka ylettyvä, joustava proteiini. Titiini on ihmisruumiin suurin proteiini, ja sitä koodaa vain yksi geeni, joka toimii kaikentyyppisissä lihaskudoksissa. Titiiniproteiini voi pisimmillään olla jopa 33 000 aminohapon pituinen, ja sen molekyylipaino jopa 3 800 kilodaltonia. Titiiniproteiinit ovat siis massiivisia verrattuna ihmiskehon proteiinien pituuksien mediaaniin, joka on noin 375 aminohappoa (Ware & Cook 2018).

Titiinillä on sarkomeerin rakenteessa kolme pääasiallista tehtävää. Ensimmäkin se toimii lihaksen rakenteessa kuin kaksisuuntainen jousi, jonka kautta se osallistuu lihaksen supistumiseen ja relaksaatioon, sekä voiman välitykseen ja vastustukseen. I-nauhan sisällä titiini koostuu lähinnä venyvistä, elastisista osista, jotka kiertyvät kelaksi lihaksen supistuessa ja suoristuvat lihaksen rentoutuessa. A-nauhan sisällä titiini on liittynyt tiukasti paksuihin filamentteihin. Titiini osallistuu myös sarkomeerin organisointiin, ja tiettyjen signalointivasteiden tuottoon. Sydämessä tiedetään esiintyvän ainakin neljää titiini-isoformia: pitkä (N2BA, ~ 300 eksonia) ja lyhyt (N2B, ~190 eksonia) isoformi, jotka molemmat ulottuvat sarkomeerin yli; erittäin pitkä sikiöaikainen isoformi, sekä erittäin lyhyt (Novex-3, ~46 eksonia) isoformi, joka ei ulotu sarkomeerin eri osiin. N2B-, eli lyhyessä isoformissa ei ole samanlaista I-nauhan jousimaista elementtiä kuin pidemmissä titiineissä. Erittäin lyhyen, Novex-3 isoformin tarkkaa roolia sarkomeerissä ei taas tunneta tarkasti. Kaikissa titiini-isoformien rakenteessa huomionarvoista on yksittäisten titiinimolekyylien eksonirakenteen vaihtelu niin sarkomeerin osien, kuin kudostyyppien välillä. Esimerkiksi sydämen vasemman kammion seinämissä esiintyy huomattavasti enemmän lyhyttä, jäykempää N2B-isoformia, ja sydänkohtauksille altistavissa taudeissa, kuten hypertrofisessa kardiomyopatiassa, sarkomeerista löytyy enemmän pitkästä, mukautuvampaa titiiniä. Kaikkein pisimmät titiinimolekyylit löytyvät alkion kehitysvaiheen lihaksista (Ware & Cook 2018).

Genetiikka

Hypertrofinen kardiomyopatia johtuu mutaatioista sydänlihaksen sarkomeerin rakenneproteiineja koodaavissa geneissä. HCM:ää aiheuttavia sarkomeeriproteiineja koodaavia genejä tunnetaan varmuudella ainakin 11: kun mukaan lasketaan vähemmän tutkitut ja heikommin todistetusti tautiin liittyvät geenit, luku nousee ainakin kahteenkymmeneen (Gersh ym. 2011, JCS Joint Working Group 2016, 753–774). Noin 60 %:ssa tapauksista HCM:ää tiedetään esiintyvän suvussa, ja noin 30 %:lla HCM:ään viittaavaa sukuhistoriaa ei ole. Noin kuudella prosentilla potilaista on löydetty useampi kuin yksi mutatoitunut HCM:ää aiheuttava geeni, joka tyypillisesti aiheuttaa vaikean taudin. Yleisimmät geenit, joiden tiedetään aiheuttavat HCM:ää ovat MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3 ja MYL2, joiden lisäksi tunnetaan useita harvinaisia ja vähemmän tutkittuja mutaatioita (Baxi ym. 2016). Seuraavissa kappaleissa tarkastelen lähemmin yleisimpiä tautia aiheuttavia mutaatioita, niiden aiheuttamia muutoksia sarkomeerin rakenteessa ja mahdollista mekanismia, kuinka mutatoituneet proteiinit aiheuttavat HCM:ää.

MYBPC3

MYBPC3, eli ”Cardiac myocin binding protein C”:tä (cMyBP-C) koodaava geeni, on yleisin ja ensimmäisenä löydetty HCM:n liittyvä geeni, josta on tunnistettu yli 350 yksittäistä mutaatiovarianttia (Carrier ym. 2015). MYBPC3 onkin yleisin tunnettu yksittäinen hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttava geeni, ja se on osallisena noin 40 %-50 % kaikista hypertrofiseen kardiomyopatiaan johtavista mutaatioista. MYBPC3-geeni sijaitsee kromosomistossa paikalla 11p11.2 Labeitin ryhmässä (Gautel ym. 1995), ja se on yksi kolmesta MYBPC-geeniperheen isoformeista: MYBPC1 ja MYBPC2 ekspressoituvat vastaavasti hitaasti ja nopeasti supistuvissa luustolihaksissa, kun MYBPC3 ekspressoituu sydänlihaksessa (Carrier ym. 2015).

MYBPC3 koodaa sydämen sarkomeerin paksuun filamenttiin liittyvää myosiinia sitovaa proteiini C:tä (thick-filament associated protein cardiac myosin-binding protein C, cMyBP-C), joka osallistuu sarkomeerirakenteen kunnossapitoon ja supistumis- ja relaksaation säätelyyn. cMyBP-C:n toimintamekanismi sydämen sarkomeerin rakenteessa tiedetään perustuvan vahvasti sen fosforylaatiostatukseen: proteiinin rakenne sisältää ainakin kolme fosforyloituvaa seriini-aminohappoa, joiden toimintaa on kirjallisuudessa käsitelty kattavasti (Mcnamara ym. 2018). Tarkkaa mekanismia, kuinka cMyBP-C sydämen sarkomeerissa toimii, ei täysin tunneta. On kuitenkin esitetty, että cMyBP-C:n fosforylaatio saattaa moduloida sarkomeerin myosiinien SRX-tilaa (Super-Relaxed State), jossa osa myosiinipäistä asettuu niin sanottuun ”super-rentoutuneeseen” konformaatioon, jossa ne muodostavat kierteisen rakenteen lähelle paksun filamentin runkoa, jolloin ne eivät pysty muodostamaan sidoksia aktiiniproteiinien kanssa. Toinen mahdollisen

konformaatio myosiinipäille on niin kutsuttu DRX-tila (Disordered-Relaxed State), jossa myosiinipäät suuntautuvat pois päin myosiinirungosta, kohti filamenttien välistä tilaa. SRX-tilassa myosiinien ATP:n kulutus putoaa yhteen kymmenesosaan DRX-tilaan verrattuna, ja tämän uskotaan olevan yksi perustavanlaatuisimmista lihaksen supistumisen säätelyn mekanismeista: SRX-tilaan asettuneiden myosiinipäiden määrä määrittää samalla sekä myofilamenttien (sekä ohuen että paksun filamentin) energiankäyttöasteen, että suurimman mahdollisen lihaksen supistumiseen osallistuvien myosiinipäiden määrän. SRX-tilaan asetettujen myosiinipäiden määrää säätelemällä sydänlihas voi siis muuttaa supistumisvoimaansa ja säädellä energiankulutusta erilaisissa rasiutilanteissa (Mcnamara ym. 2018).

MYH7

Kromosomi 14:ssä sijaitseva MYH7-geeni koodaa 2-luokan myosiinia (eng. slow/b-cardiac myosin heavy chain, MyHCI), jota ekspressoidaan hitaissa, tyypin 1 lihaskuiduissa, sekä sydämen kammioiden seinämissä. MyHCI on lihaksen molekulaarinen moottoriproteiini, ja se on kriittisessä osassa sarkomeerin paksun filamentin toiminnassa. MyHCI koostuu kahdesta globulaarisesta pääalueesta, N- ja C-päästä, sekä niiden välisestä α -kierteisestä runko-osasta. N-päät sitovat aktiinia ja ATP:ta, joita tarvitaan sarkomeerin motorisessa toiminnassa, kun C-päät kokoavat myosiineja paksuiksi filamenteiksi. Luustolihasiin ja sydänlihakseen vaikuttavat mutaatiot esiintyvät yleensä eri proteiinin osissa: Sydäntauteihin liittyvät mutaatiot esiintyvät yleensä proteiinin pääalueissa, kun luustolihasien myopatioihin liittyvät mutaatiot sijaitsevat proteiinin runko-osassa. MYH7:n hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttavien mutaatioiden arvellaankin vaikuttavan MyHCI:n kykyyn sitoa aktiinia (Fiorillo ym. 2016). Koska MYH7 toimii sekä sydän, että luustolihasissa, mutaatiot sen toiminnassa aiheuttavat joskus sekä sydäntauteja, että luustolihashäiriöitä. Siksi MYH7-geenistä johtuva HCM voidaan joskus havaita sen yhteydessä esiintyvien muiden lihastautien perusteella. Esimerkiksi tietyt mutaatiot MYH7-geenissä aiheuttavat potilaissa lihasheikkoutta etenkin alaraajoissa, jotka johtavat usein jalkojen epämuodostumiin (Fiorillo ym. 2016). MYH7-geenin mutaatioiden arvioidaan kattavan 20–30 % kaikista HCM-tapauksista (Baxi ym. 2016).

TNNT2

TNNT-geeniperhe sisältää kolme geeniä, TNNT1, TNNT2 ja TNNT3, joista jokainen koodaa yhtä troponiini T-proteiini-isoformia, TnT:tä. TNNT1 koodaa hitaan, ja TNNT3 nopean luustolihasen TnT:tä, kun TNNT2 koodaa sydänlihaksen TnT:tä, joka usein kirjoitetaan lyhenteellä cTnT (Gangadharan ym. 2017). TNNT2-geeni sijaitsee kromosomipaikalla 1q3, ja sen HCM:ää aiheuttavat mutaatiot sijaitsevat tyypillisesti eksoneissa 8, 9, 11 ja 14–16 (García-Castro ym. 2003).

TNNT2:n mutaatiot aiheuttavat noin 15 % kaikista HCM-tapauksista, ja vaikka geenin aiheuttama hypertrofia on verrattain lievää muiden geenien aiheuttamaan tautiin verrattuna, on TNNT2:lla poikkeuksellisen korkea riski aiheuttaa sydänperäinen äkkikuolema (Gangadharan ym. 2017).

Sarkomeerin ohuet filamentit koostuvat kolmesta toisiinsa liittyneestä kompleksista, aktiinista, tropomyosiinista ja troponiinista. Troponiini toimii tässä rakenteessa kalsiumsensorina (Ca^{2+}), ja se koostuu kolmesta alayksiköstä: TnC:stä, TnI:stä, ja TnT:stä. TnC sitoo Ca^{2+} -ioneita, TnI toimii inhibiittorialayksikkönä, ja TnT sitoo koko troponiini-kompleksin tropomyosiiniin, joka puolestaan kiinnittyy aktiinifilamenttiin (Gangadharan ym. 2017). Troponiinin rooli sarkomeerin toiminnassa on toimia kalsiumin säätelijänä lihaksen supistumisessa ja rentoutumisessa. Lihaksen supistuminen on seurausta sarkomeerin paksujen myosiini- ja ohuiden aktiinifilamenttien liukumisesta toistensa lomaan. Tähän prosessiin tarvittavan voiman tuottaa aktiinin aktivoima myosiini-ATPaasi, jonka toimintaa ohjaa solun Ca^{2+} -konsentraatio aktiinifilamentteihin sitoutuneiden troponiini-kompleksien säätelämänä.

Troponiinin sitoutuminen tropomyosiiniin tapahtuu TnT:n sitoutuessa tropomyosiini-dimeerien ”head-to-tail” rakenteeseen, muodostaen proteiinien välisen sillan. Suurin osa HCM:ään liittyvistä TnT:n mutaatioista kohdistuu nimenomaan tähän proteiini-kompleksin osaan. (Gangadharan ym. 2017) Tarkkaa tietoa TnT1-Tm-vuorovaikutuksesta ei ole saatu selville lähinnä TnT1:n rakenteen huonosta tuntemuksesta, mutta Sweeneyn (1998) tutkimuksessa havaittiin, että mutatoituneet TnT-proteiinit kerääntyvät sarkomeeriin, ja aiheuttavat sen rakenteessa häiriöitä. Tämä on yksi mahdollinen selitys sille, kuinka mutaatiot TnT:n rakenteessa voivat aiheuttaa HCM:ää.

Mutatoituneiden TnT-proteiinien havaittiin samassa tutkimuksessa vähentävän sarkomeerin tuottaman voiman määrää, joka nimenomaan näytti johtuvan troponiinin ja tropomyosiinin välisten siltojen määrän vähenemisestä, eikä niinkään yksittäisen sillan tuottaman voiman vähenemisestä. Tutkimuksessa spekulointiin tämän johtavan sarkomeerin voiman tuottamisen kohonneeseen energiavaatimukseen, jota lihassolut eivät pysty täyttämään. Tämän energiavajauksen epäiltiin johtavan lopulta sydämen rytmihäiriöihin ja alueellisiin iskemioihin, jotka voivat selittää TnT-mutaatioiden aiheuttaman hypertrofisen kardiomyopatian kohonneen sydänperäisen äkkikuoleman riskin (Sweeney ym. 1998).

TNNI3

TNNI3-geeni koodaa sydänlihaksen sarkomeerin troponiini-kompleksin troponiini-I-alayksikön, TnI:n tuottoa. Kuten aikaisemmassa kappaleessa todettiin, TnI on yksi kolmesta

proteiinalayksiköstä, jotka yhdessä muodostavat sarkomeerin troponiini-kompleksin. TnI on troponiini-kompleksin inhiboiva alayksikkö, jonka tehtävä on estää lihaksen supistuminen kiinnittymällä ohueen filamenttiin ja inhiboimalla aktomyosiinin aktiivisuutta myosiinin raskaassa ketjussa. Kalsiumin sitoutuminen TnC-alayksikköön laukaisee inhiboivan vaikutuksen, samalla käynnistäen lihaksen supistumiseen johtavat muutokset aktiinia, troponiinia ja tropomyosiinia sitovissa rakenteissa, jotka vapauttavat paksun filamentin myosiiniproteiinien päät liukumaan pitkin aktiinifilamentteja. Samalla myös ATP:n hydrolyysi mahdollistuu, tuottaen lihaksen supistumiseen tarvittavan energian (Van Den Wijngaard ym. 2011).

Ihmisen TnI-proteiini voidaan jakaa viiteen toiminnalliseen osaan: (1) N-terminaalinen jatkeeseen, (2) I-T-käsivarsialueeseen, (3) inhiboivaan peptidialueeseen, (4) switch-peptidialueeseen ja (5) C-terminaalinen mobiilialueeseen. (1) N-terminaalinen jatke (eng: the cardiac-specific N-terminal extension) sisältää kaksi fosforyloituvaa aluetta: jos fosforylointia ei ole tapahtunut, N-terminaalinen jatke on sitoutunut tiukasti TnC:n. Fosforyloitueessaan N-terminaalinen jatke ja TnC:n välinen sitoutuminen heikkenee, lisäksi TnI:n liikkuvuutta ja mahdollistaen sen vuorovaikutuksen muiden alayksiköiden kanssa. (2) I-T-käsivarsialue (eng: I-T arm region) ankkuroi troponiinin ohueen filamenttiin, ja sitoutuu TnT:hen (3) Inhiboiva peptidialue (eng: inhibitory-peptide region) sitoutuu matalassa Ca^{2+} -konsentraatiossa tiukasti sarkomeerin aktiinifilamentteihin, stabiloiden tropomyosiinin siton, ettei sitoutuminen aktiinin ja myosiinin välillä onnistu, estäen näin lihaksen supistumisen. (4) Switch-peptidialue (eng: switch peptide region) stabiloi TnC:tä (5) C-terminaalinen mobiilialue (eng: C-terminus region) toimii toisena tropomyosiinin ja aktiinin liitoskohtana (Cheng ym. 2016).

Hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttavat mutaatiot esiintyvät TnI-proteiinissa vain tietyissä kohdissa. Suurin osa mutaatioista löytyvät inhiboivasta peptidialueesta, switch-peptidialueesta ja C-terminaalinen mobiilialueesta. Mutaatiot juuri näissä alueissa viittaavat siihen, että TnI:stä johtuvan hypertrofisen kardiomyopatian mekanismi perustuu juuri TnI:n ja TnC:n väliseen vuorovaikutukseen, sekä TnI:n ja aktiinifilamenttien vuorovaikutukseen. Kun kalsiumioni sitoutuu TnC:n säätelyalueeseen, TnC:n ja cTnI:n välinen vuorovaikutus vahvistuu, ja cTnI:n ja aktiinin välinen vuorovaikutus heikkenee. Tällöin aktiini ja myosiini pääsevät sitoutumaan toisiinsa, joka aloittaa lihaksen supistumisen. Mutaatiot TnI:ssä näyttävät lisäävän sen Ca^{2+} -herkkyyttä, jolloin troponiinin kyky inhiboida aktiinin ja myosiinin sitoutumista huononee, ja lihaksen rentoutumiskyky heikkenee (Cheng ym. 2016). Tällöin sydänlihaksen heikentynyt rentoutumiskyky johtaa hypertrofisen kardiomyopatian kehittymiseen.

MYL2

Myosiinin kevytketju 2 (eng. Myosin light chain-2), eli MYL2, on yksi sydämen sarkomeerin toiminnan kannalta merkittävimmistä proteiineista. Se koostuu 166 aminohaposta, ja sitä koodaava geeni sijaitsee ihmisen kromosomi 12q23:ssa. MYL2 kuuluu EF-käsivarren kalsiumia sitovien proteiinien perheeseen, johon kuuluu lihasproteiineille tyypillisesti kolme isoformia, joista kukin ekspressoituu omassa lihastyypissään: yksi nopeasti supistuvassa lihaksessa, yksi hitaasti supistuvassa lihaksessa, ja yksi sydänlihaksessa. Sen lisäksi sydämen eteisten ja kammioiden lihasten proteiinit eroavat toisistaan (Sheikh ym. 2015).

Sarkomeerin rakenteen myosiini koostuu yhdestä parista myosiinin raskasketjuja ja kahdesta parista myosiinin kevytketjuja: välttämättömistä kevytketjuista (MYL1 tai MYL3) ja säätelevistä kevytketjuista (MYL2) (Sheikh ym. 2015). Kevytketjut stabilisoivat myosiinin α -kierteistä kaula-aluetta, ja ne sijaitsevat heti myosiinin ATP:tä ja aktiinia sitovien alueiden vieressä (Kabaeva ym. 2002).

Sydänlihaksen supistumisen aktiini-myosiini-vuorovaikutusta ohjaa kalsiumionien (Ca^{2+}) sitoutuminen ohuiden filamenttien tropomyosiini-troponiini-säätelyjärjestelmään. MYL2:n toimintaa sarkomeerin rakenteessa ohjaa MLCK-entsyymi, joka fosforyloi tietyn kohdan MYL2-proteiinin rakenteessa. Fosforyloiduttuaan MYL2:n tehtävä sarkomeerin rakenteessa on jäykistää myosiinin vipuvartta, joka johtaa myosiinin suurempaan supistusvoiman tuottoon, ja edistää näin myosiinien päiden erkanemista myosiinifilamentin selkärangasta, kohti aktiinifilamentteja. Tämä pidentää myosiinin toimintasykliä ja johtaa suurempaan määrään aktiineihin (ohueen filamenttiin) sitoutuvia myosiineja. Näin sarkomeerin myofilamenttien kalsiumherkkyyttä voidaan hienosäätää voiman tuotossa. Mutaatiot MYL2-proteiinissa tai sitä fosforyloivassa MLCK-entsyymissä on yhdistetty melko harvinaiseen HCM-tyyppiin, jossa MYL2-proteiinin fosforylointi on heikentynyt. Tarkkaa mekanismia, jolla mutatoitunut MYL2-proteiini aiheuttaa hypertrofista kardiomyopatiaa, ei tunneta. Epäilläään kuitenkin, että heikentyneen MYL2:n fosforylaation seurauksena sarkomeerin hypertrofinen stressi lisääntyy, kun se ei kykene tuottamaan riittävää supistusvoimaa kaikissa tilanteissa (Sheikh ym. 2015). Tällöin lihas yrittää kompensoida puuttuvaa voimaa kasvattamalla lihaksen kokoa, joka johtaa kammion seinämien paksuuntumiseen.

Muut harvinaisemmat tai vähemmän tunnetut mutaatiot

Vaikka hypertrofinen kardiomyopatia on kaikkialla maailmaa esiintyvä tauti, löytyy sen sisältä runsaasti sekä geneettistä että alueellista vaihtelua ja uniikkeja piirteitä. Genetiikka-kappaleen kolme ensimmäistä mutaatiovarianttia, MYBPC3, MYH7 ja TNNT2, kattavat suurimman osan, eli

noin 60–80 % kaikista HCM-tapauksista, kun muiden geenien mutaatiot ovat harvinaisempia, usein alueellisesti yleistyneitä erikoistapauksia. Tässä kappaleessa tarkastellaan lyhyesti muutamaa harvinaista, mutta tutkielman kontekstissa kiinnostavaa hypertrofiseen kardiomyopatiaan linkitettyä geeniä: α -Tropomyosiiniä koodaavaa TPMI1:tä, titiiniä koodaavaa TTN:ää, sekä junktofiili-2:ta koodaavaa JPH2:ta, joka poikkeuksellisesti ei ole sarkomeerin rakenneosia koodaava geeni.

Siinä missä TNNT2-mutaatio näyttää aiheuttavan häiriöitä troponiinin ja tropomyosiinin vuorovaikutuksessa, TPM1-mutaatio näyttää häiritsevän tropomyosiinin sitoutumista aktiinifilamenttiin. Mutatoituneen tropomyosiinin affiniteetti aktiinifilamenttiin on alentunut, jolloin se liukuu huomattavasti helpommin aktiinin ja myosiinin välistä vuorovaikutusta estävästä tilasta sen sallivaan tilaan. Tällöin troponiinin inhiboivan alayksikön vaikutus tropomyosiiniin on huomattavasti alentunut, jolloin tropomyosiinin liikuttaminen aktiinifilamenttia pitkin vaatii huomattavasti vähemmän energiaa (Farman ym. 2018). Tällöin aktiinin ja myosiinin välisen vuorovaikutuksen syntyminen helpottuu, ja lihaksen relaksaatiokyky heikkenee. Relaksaatiokyvyn heikkeneminen aiheuttaa sydänlihakselle ylimääräistä fysiologista stressiä, joka johtaa hypertrofisen kardiomyopatian kehittymiseen.

Sarkomeerin massiivista rakenneproteiinia titiiniä koodaavassa TTN-geenissä tapahtuvat mutaatiot on hiljattain yhdistetty suureen joukkoon erilaisia lihastauteja, aina luustoliuksista sydäntauteihin. Koska geeni itsessäänkin on fyysisesti suurikokoinen (~100 kb), on sen sekvensoiminen kokonaisuudessaan ollut mahdollista vasta hiljattain uuden sukupolven sekvensointimenetelmien kehittymisen myötä. Titiinin mutaatioista aiheutuva HCM on kuitenkin hyvin harvinaista (<1% tapauksista), verrattuna esimerkiksi dilatoivaan kardiomyopatiaan, DCM:n, jossa mutaatiot titiinissä aiheuttavat noin 30 % kaikista tapauksista. Koska titiinin mutaatioista johtuva HCM on harvinaista, on tutkimus keskittynyt pitkälti sen yhteydestä DCM:ään. Tiedetään kuitenkin, että sydänlihas pystyy kompensoimaan HCM:n lihaskudoksen arpeutumisen aiheuttamaa jäykkyyttä yliekspressoimalla titiinin joustavampaa N2BA-isoformia, jolloin sarkomeeri muuttuu joustavammaksi, ja pahin lihaskudoksen jäykkyys helpottuu. Tämä on sydämen luonnollinen keino lievittää sydäntautien, kuten HCM:n, oireita (LeWinter & Granzier 2013).

Junktofiiliini-2 on lihassolujen sarkoplastin pinnalla sijaitsevien junktionaalisten kalvorakenteiden tärkeä rakenteellinen proteiini. Tämä kalvorakenne toimii sarkoplastin kalvolla pitkittästen L-tyypin kalsiumkanavien, ja tyypin 2 ryanodiinireseptorien välisenä yhdysliitoksena. Kun kalsiumionivirta kulkee L-tyypin kalsiumkanavan läpi, junktionaaliset kalvorakenteet välittävät tällöin signaalin tyypin 2 ryanodiinireseptoreille, jotka tällöin aukeavat, ja päästävät kalsiumionivirran kulkemaan kalvon läpi sytosoliin. Tällöin Ca^{2+} -ionit pääsevät kulkemaan sarkomeerin, jolloin ne sitoutuvat

troponiini-C:hen, laukaisten näin lihaksen supistumiseen tarvittavan sarkomeerin voimantuoton. Tiedetään jo ennestään, että häiriöt junktionaalisen kalvorakenteen toiminnassa altistavat rytmihäiriöille ja sydänkohtauksille. Hiljattain on huomattu, että mutaatiot junktofiliini-2:ta koodaavassa JPH2-geenissä voivat itsessään johtaa hypertrofisen kardiomyopatian kehitykseen. Mekanismia ei täysin vielä tunneta, sillä genotyypin vaikutusta mutaation ilmenemiseen soluissa ei ole vielä täysin selvitetty. Mielenkiintoisen geenistä kuitenkin tekee se, ettei se koodaa sarkomeerin rakenteellisia osia, kuten HCM:n liitetyt geenit yleensä. JPH2:n mutaatioista johtuvat tautitapaukset osoittavat sen, että HCM:n kehittymiseen voivat johtaa myös solun muissa osissa tapahtuneet muutokset, tai että niillä voi olla nykytietämystä suurempi vaikutus HCM:n puhkeamiseen, kehittymiseen, morfologiaan tai oireisiin (Vanninen ym. 2018).

Johtopäätökset

Yleisyydestään ja solutason monimutkaisuudestaan huolimatta hypertrofisen kardiomyopatian diagnoosi on nykypäivänä pääsääntöisesti hyvä ja sen vaikutus eliniänodotteeseen minimaalinen. Vaikka molekyylibiologisesta näkökulmasta taudin mekanismit tunnetaan parhaimmillaankin keskinkertaisesti, taudin oireiden lievittämisessä ja kliinisissä operaatioissa on edistytty vauhdilla, ja elintapojen merkityksestä taudin kehittymiseen tiedetään jo suhteellisen paljon. Edes suhteellisen terveellisiä elämäntapoja noudattamalla taudin oireet on helppo pitää kurissa. Vakavissakin tapauksissa äkkikuoleman riski voidaan tehokkaasti minimoida ja hengenvaarallisten oireiden, kuten sydänkohtausten hoitomuodot ovat jo hyvin luotettavia. Esimerkiksi terapeuttien hypotermian on havaittu vähentävän tehokkaasti äkkikuoleman ja pysyvien vammojen syntymisen riskiä sydänperäisen sairaskohtauksen yhteydessä (Maron ym. 2011).

Suurimmat haasteet taistelussa HCM:ää vastaan tulevat vastaisuudessa olemaan taudin riittävän aikainen diagnosointi, elämäntapasairauksien ja ylipainon jatkuva lisääntyminen, arkiliikunnan ja urheilamisen väheneminen, sekä taudin yksilöllinen hoitaminen. Koska tauti on genetiikaltaan monimutkainen ja fysiologista variaatiota on paljon, ei sille tule löytymään universaalia, kaikkia tautimuotoja kattavaa hoitoa ainakaan lähitulevaisuudessa. Sen sijaan tautia aiheuttavien mutaatioiden tutkimus voi tarjota työkaluja taudin nykyistä aikaisempaan diagnosointiin, esimerkiksi geenitestien järjestämisen muodossa. Lisäksi on tärkeää löytää mutaatiokohtaisia hoitomuotoja, joilla tautia voidaan alkaa hoitamaan nykyistä yksilöllisemmin. Nuorille, urheilullisille ihmisille on vähintään arveluttavaa määrätä β -salpaajien kaltaisia solunsalpaajia, siinä missä ne sopivat hyvin vanhemmille, fyysisesti passiivisempaa työtä tekeville. Tärkeintä olisi löytää sellaisia hoitokeinoja, jotka sallisivat aktiivisen ja vapaan elämäntyylin, ilman pelkoa hengenvaarallisten oireiden ilmenemisestä, tai tarvetta pysytellä alituisen kymmenen minuutin

ambulanssimatkan sisällä. Lisäksi olisi hyödyllistä kehittää geeniterapian tai biolääketieteen muotoja, joilla fysiologisia muutoksia voitaisiin peruuttaa, tai tautia aiheuttavia geenimutaatioita korjata. Ideaalitulanteessa hypertrofista kardiomyopatiaa aiheuttava mutaatio voitaisi kartoittaa kokonaisten sukujen sisältä, kehittää juuri sitä vastaan spesifi geeniterapia, ja pysäyttää mutaation kulkeminen suvussa vanhemmilta lapsille. Näin oireiden ilmenemisen, geenitestauksen, diagnosoinnin, hoitomuodon kehittämisen ja sen noudattamisen loputon kierre voitaisi pysäyttää. Kaiken kaikkiaan hypertrofisen kardiomyopatian saralla on saavutettu viimeisen kolmen vuorikymmenen aikana paljon, mutta paljon on vielä löytämättä, ja tulevaisuudessa on haettava yhä luovempia ja uskaliaampia lähestymistapoja useilta eri tieteen saroilta.

Viitteet

1. Baudhuin L., Kotzer K., Kluge M. ym. 2015: What is the true prevalence of hypertrophic cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology*, 1845-1846, 66(16)
2. Baxi A., Restrepo C., Vargas D., ym. 2016: Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: Genetics, pathophysiology, imaging, and management, *Radiographics*, 335-354, 36(2)
3. Cao Y., Zhang P. 2017: Review of recent advances in the management of hypertrophic cardiomyopathy, *European review for medical and pharmacological sciences*, 5207-5210, 21(22)
4. Carrier L., Mearini G., Stathopoulou K. ym. 2015: Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology, *Gene*, 188-197, 573(2)
5. Cheng Y., Regnier M., Biochem A., ym. 2016: Cardiac Troponin Structure-Function and the Influence of Hypertrophic Cardiomyopathy Associated Mutations on Modulation of Contractility, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 11-21, 601
6. JCS Joint Working Group, *Circulation Journal* 2016: Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy (JCS 2012), *Japanese Circulation Society*, 80: 753–77
7. Cirino A., Ho C. 2019: Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. -Teoksessa Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. JH., Mirzaa G., Amemiya A. (toim.) *GeneReviews* [internet], Seattle (WA), University of Washington, Seattle, 1993 – 2021
8. Farman G., Rynkiewicz M., Orzechowski M., ym. 2018: HCM and DCM cardiomyopathy-linked α -tropomyosin mutations influence off-state stability and crossbridge interaction on thin filaments, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 84-92, 647

9. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G., *ym.* 2017: Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of the American Heart Association*, 6:e00716
10. Fiorillo C., Astrea G., Savarese M., *ym.* 2016: MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11:91
11. Gangadharan B., Sunitha M., Mukherjee S. *ym.* Molecular mechanisms and structural features of cardiomyopathy-causing troponin T mutants in the tropomyosin overlap region, *PNAS*, 11115–11120, 17(42)
12. García-Castro M., Reguero J., Batalla A., *ym.* 2003: Hypertrophic Cardiomyopathy: Low Frequency of Mutations in the-Myosin Heavy Chain (MYH7) and Cardiac Troponin T (TNNT2) Genes among Spanish Patients, *Clinical Chemistry*, 49, No. 8
13. Gautel M., Zuffardi O., Freiburg A., Labeit S. 1995: Phosphorylation switches specific for the cardiac isoform of myosin binding protein-C: a modulator of cardiac contraction? *The Embo Journal*, 14, 1952–1960
14. Gersh B. J., Maron B. J., Bonow R. O., *ym.* 2011: ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(25):e212–e260
15. Kabaeva Z., Perrot A., Wolter B., *ym.* 2002: Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy, *European Journal of Human Genetics*, 741-748, 10
16. LeWinter M., Granzier H. 2013: Titin is a Major Human Disease Gene, *Circulation*, Vol. 127, 938-944
17. Maron B. J., Maron M. S., Maron B. A., *ym.* 2011: Successful therapeutic hypothermia in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of American College of Cardiology*, 57:2454–6
18. Maron M., Hauser T., Dubrow E., *ym.* 2007: Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology*, 100(8):1293–1298.

19. Mcnamara J., Singh R., Sadayappan S. 2019: Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation regulates the super-relaxed state of myosin, *PNAS*, 11731–11736, 116(24)
20. Rassier D. E. 2017: Sarcomere mechanics in striated muscles: from molecules to sarcomeres to cells, *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, C134-C145, 313(2)
21. Semsarian C., Ingles J., Maron M. ym. 2015: New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 1249-1254, 65 (12)
22. Sheikh F., Lyon R., Chen J., ym. 2015: Functions of Myosin Light Chain-2 (MYL2) In Cardiac Muscle and Disease, *Gene*, 14-20, 569(1)
23. Sweeney H., Feng H., Yang Z., Watkins H. 1998: Functional analyses of troponin T mutations that cause hypertrophic cardiomyopathy: Insights into disease pathogenesis and troponin function, *Medical Sciences*, Nov. 1998, Vol. 95, pp. 14406 – 14410
24. Sweeney H., Hammers D., 2018: Muscle Contraction, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10:a02320
25. Van Den Wijngaard A., Volders P., Van Tintelen J. P., ym. 2011: Recurrent and founder mutations in the Netherlands: cardiac Troponin I (TNNI3) gene mutations as a cause of severe forms of hypertrophic and restrictive cardiomyopathy, *Netherlands Heart Journal*, 19:344–351
26. Vanninen S., Leivo K., Seppälä E., ym. 2018: Heterozygous junctophilin-2 (JPH2) p. (Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM with heart failure, *PLOS One*, 13(9):e0203422
27. Veselka J., Anavekar N., Charron P. 2017: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, *The Lancet*, 2017, 1253-1267, 389(10075)
28. Ware J., Cook S. 2018: Role of titin in cardiomyopathy: From DNA variants to patient stratification, *Nature Reviews Cardiology*, 241-252, 15(4)