

Explorando o Papel das Variantes do *ALPK3* em Cardiomiopatias Hipertróficas e Dilatadas

Exploring the Role of *ALPK3* Variants in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathies

Fernanda Almeida Andrade,^{1,2} Bruno de Oliveira Stephan,¹ Silas Ramos Furquim,¹ Bianca Domit Werner Linnenkamp,¹ Lucas Vieira Lacerda Pires,¹ Vitória Pelegrino do Val,¹ Nara Alves Buriti,¹ Layara Fernanda Vicente Pereira Lipari,¹ Vinícius Machado Correia,^{1,3} José Eduardo Krieger¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

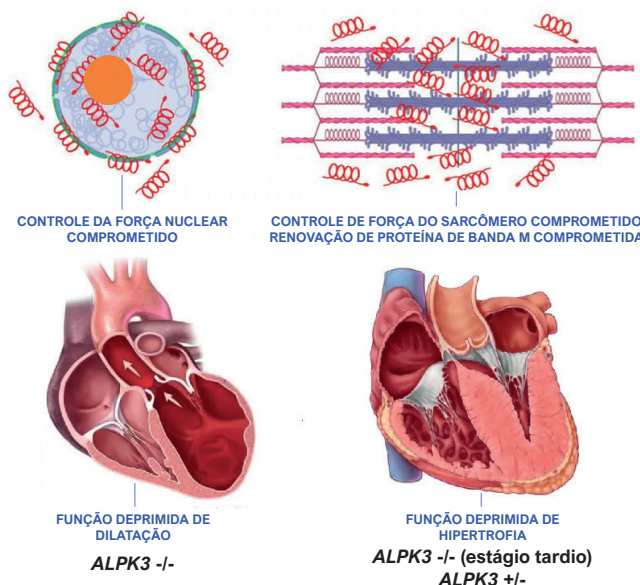
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Instituto Sírio-libanês de Ensino e Pesquisa – UTI Cardiológica,³ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: Explorando o Papel das Variantes do *ALPK3* em Cardiomiopatias Hipertróficas e Dilatadas



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(1):e20240058

Variantes de perda de função (LOF) no *ALPK3* resultam na localização e acúmulo inadequados de miosinas, o que prejudica a função de controle de força tanto no envelope nuclear quanto no sarcômero. Essa interrupção causa disfunção em cardiomiócitos, levando à dilatação ventricular e a uma rápida progressão funcional (insuficiência cardíaca em estágio terminal). O aparecimento da hipertrofia em sobreviventes neonatais e em adultos com variantes heterozigotas do *ALPK3* pode se originar da desregulação de outras proteínas da banda M, como a diminuição dos níveis de MuRF1 e o aumento dos níveis de CAPN3, que são essenciais para a renovação de proteínas sarcoméricas (Inspiração e adaptação da arte – Agarwal et al.¹). *ALPK3* (alfa-quinase 3); *CAPN3* (calpaína 3); *MuRF1* (proteína 1 do dedo do anel muscular); WT (tipo selvagem); espirais vermelhas (miosinas); estruturas do sistema actina-miosina em roxo e rosa (desregulação de outras proteínas da banda M).

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Dilatada; Sarcômeros; Variação Biológica da População

Correspondência: Fernanda Almeida Andrade •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: aandrdefernanda@gmail.com

Artigo recebido em 16/09/2024, revisado em 09/01/2025, aceito em 15/01/2025

Editor responsável pela revisão: Miguel Morita

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240058>

Resumo

As variantes do gene *ALPK3* (proteína alfa-quinase 3), em especial as variantes truncadas (*ALPK3*tv), têm sido associadas à cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e à cardiomiopatia dilatada (CMD), contribuindo para a variabilidade fenotípica e para resultados clínicos graves. A CMH é caracterizada por uma hipertrofia ventricular esquerda não atribuível a outras causas, sendo uma condição genética comum, ligada frequentemente a variantes patogênicas em genes de sarcômeros. No entanto, em aproximadamente 40% dos casos, os testes genéticos não são capazes de identificar uma variante causal, o que sugere o envolvimento de genes não sarcoméricos, como o *ALPK3*.

Estudos recentes revelam que a *ALPK3*tv bialélica está associada à cardiomiopatia grave de início precoce. Os pacientes podem apresentar uma progressão clínica da CMD na infância para a CMH, com função sistólica prejudicada na vida adulta. Nesses indivíduos, o fenótipo da CMH é caracterizado, em geral, por fibrose miocárdica extensa, padrões apicais ou concêntricos de hipertrofia ventricular esquerda e baixa prevalência de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Os portadores de *ALPK3*tv também correm o risco de desenvolver disfunção miocárdica progressiva, insuficiência cardíaca e, em alguns casos, morte cardíaca súbita.

Os mecanismos moleculares subjacentes à cardiomiopatia relacionada ao *ALPK3* envolvem a interrupção de proteínas estruturais e regulatórias, como as miomesinas, essenciais para a integridade do sarcômero e o controle da força dos cardiomiócitos. A descoberta das variantes do gene *ALPK3* em populações sub-representadas destaca a importância da pesquisa genética em diversas coortes. A compreensão das consequências clínicas e moleculares das variantes do gene *ALPK3* pode resultar em abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas para cardiomiopatias associadas a esse gene.

ALPK3 e cardiomiopatias

O gene codificador da proteína alfa-quinase 3 (*ALPK3*), localizado na região cromossômica 15q25.2, foi recentemente associado a múltiplas cardiomiopatias, dependendo das variantes específicas presentes. A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (HVE) que não pode ser explicada por outras condições. Trata-se de uma doença genética que afeta aproximadamente 1 em 500 indivíduos, sendo uma das principais causas de morte súbita cardíaca (MSC).² A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é herdada principalmente como uma condição autossômica dominante resultante de variantes patogênicas em genes do sarcômero cardíaco. Apesar da disponibilidade de testes genéticos clínicos, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas são identificadas em apenas 60% dos casos de CMH, aproximadamente, o que revela um potencial para novas descobertas genéticas. Variantes truncadas bialélicas do *ALPK3* (*ALPK3*tv) foram relatadas inicialmente nos anos 2000, e seu papel na CMH não sarcomérica foi estabelecido definitivamente em 2016. Essas variantes são particularmente importantes para o diagnóstico de formas não sarcoméricas da CMH, associadas a resultados clínicos mais graves. Além disso, alguns casos apresentam progressão fenotípica da cardiomiopatia dilatada (CMD) durante a infância para a CMH, com disfunção sistólica na vida adulta. As variantes do gene *ALPK3* estão associadas a uma variabilidade fenotípica significativa, sendo a CMH apresentada frequentemente como hipertrofia ventricular esquerda (HVE) apical ou concêntrica, obstrução mínima do trato de saída do ventrículo esquerdo e fibrose extensa detectável por meio de ressonância magnética cardíaca.^{2,3}

ALPK3: Estrutura e função

Estrutura e função molecular

O *ALPK3* é um gene que codifica proteínas que não foi amplamente estudado. Acredita-se que ele seja responsável pela fosforilação de fatores-chave de transcrição cardíaca, como o HEY2, além de influenciar a diferenciação de cardiomiócitos. Evidências de estudos recentes indicam que o *ALPK3* está envolvido na organização estrutural de discos intercalados e sarcômeros.³ Modelos de camundongos sem função de *ALPK3* apresentaram hipertrofia ventricular e comprometimento da contratilidade, enquanto cardiomiócitos derivados de células-tronco com variantes homozigotas do *ALPK3* exibem alteração na regulação de cálcio.^{1,3}

Composição de genes e proteínas

O gene humano *ALPK3* consiste em 14 exons, codificando uma proteína de 1907 aminoácidos com um domínio de proteína quinase do tipo alfa e dois domínios semelhantes a imunoglobulina. Embora seu papel preciso ainda não seja claro, o *ALPK3* pode atuar como um regulador de fatores de transcrição cardíaca, como o HEY2. Como um gene não sarcomérico, ele interage com miomesinas — proteínas expressas na membrana nuclear durante o desenvolvimento inicial e, posteriormente, no sarcômero. Alterações nesse gene podem interromper a organização estrutural das miomesinas, levando ao comprometimento do controle da força entre cardiomiócitos e resultando na desregulação metabólica e na redução da renovação celular (Figura 1).^{2,4,5}

Cardiomiopatia e variantes do gene ALPK3

Dependendo da variante, a cardiomiopatia relacionada às variantes do gene *ALPK3* pode se manifestar na forma de CMD, resultante do comprometimento do controle de força pelas miomesinas, ou CMH, causada pela disfunção sarcomérica. Variantes truncadas bialélicas levam à cardiomiopatia grave de início precoce. Essas variantes prejudicam a contratilidade e causam dilatação ventricular devido à deslocalização e desregulação das miomesinas, componentes indispensáveis para a manutenção da força nos cardiomiócitos. Além disso, a hipertrofia pode resultar da desregulação das proteínas da banda M, que são essenciais para a renovação da proteína do sarcômero. Abordagens terapêuticas que restauram o controle de força dos cardiomiócitos e a renovação do sarcômero podem melhorar os resultados de pacientes com cardiomiopatia relacionada às variantes no gene *ALPK3*.^{6,7}

Variantes truncadas do gene ALPK3

Achados clínicos

Um relato de caso descreveu uma família com CMH causada por uma variante heterozigota do *ALPK3* e variantes truncadas do *ALPK3* associadas à herança autossômica dominante foram identificadas em uma coorte mista de pacientes com CMH e CMD. No estudo realizado por Lopes et al. (2021), o sequenciamento de todo o exoma de uma coorte

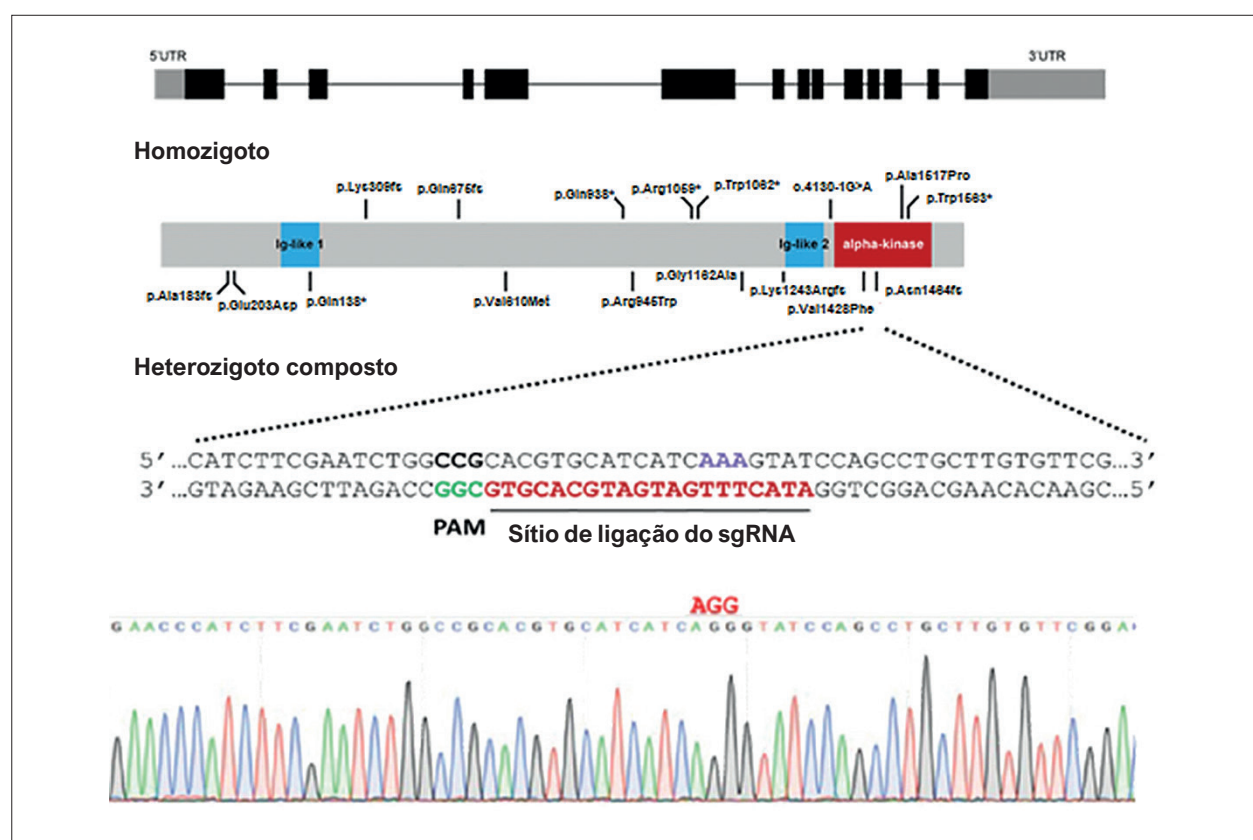


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do gene ALPK3 (parte superior) e da proteína e localização das variantes associadas à doença (Figura adaptada de uma transcrição NM_020778.5 - canônica).

de pacientes com CMH revelou que as variantes truncadas do gene *ALPK3* causam fenótipos clínicos graves, incluindo fibrose miocárdica extensa e progressão para insuficiência cardíaca na idade adulta, conforme exemplificado na ressonância magnética cardíaca exibida na Figura 2, em que uma fibrose extensa resultou em morte cardíaca súbita no paciente em questão. A análise histopatológica confirmou fibrose significativa e vacuolização de cardiomiócitos, com desorganização mínima de miócitos.^{8,9}

Penetrância incompleta e apresentação variável

As descrições clínicas de portadores heterozigotos de variantes truncadas do gene *ALPK3* variam e apenas 5 dos 37 portadores atendem aos critérios diagnósticos para CMH. A penetrância incompleta relacionada à idade, comumente observada em genes CMH autossômicos dominantes, pode explicar essa variabilidade. Mais estudos são necessários para esclarecer a associação entre as variantes do gene *ALPK3* e o envolvimento do músculo esquelético, uma vez que os casos relatados indicam variabilidade nos achados, incluindo miopatia e níveis alterados de creatina quinase.¹⁰

Considerações étnicas e populacionais

Lopes et al. (2021) observaram que a frequência de variantes truncadas do gene *ALPK3* foi significativamente maior

em pacientes de ascendência sul-asiática com CMH (6,8%) em comparação com europeus (1,6%), apesar de frequências populacionais semelhantes no banco de dados gnomAD. Isso sugere uma maior penetrância dessas variantes em populações sul-asiáticas.¹⁰⁻¹²

ALPK3 em homozigidade

Variantes bialélicas e progressão fenotípica

A cardiomiopatia relacionada ao *ALPK3* é caracterizada pela variabilidade fenotípica. Inicialmente identificada em cinco crianças com cardiomiopatia grave de início precoce, estudos recentes ampliaram a coorte para 19 pacientes, muitos dos quais apresentaram CMD progredindo para CMH. Esses pacientes frequentemente apresentam manifestações extracardíacas, como escoliose, dismorfismo facial e fenda palatina, embora elas não sejam consistentes o suficiente para que se defina uma síndrome reconhecível. O curso clínico é em geral grave, já que diversos pacientes necessitam de transplante cardíaco ou sucumbem à doença.¹²⁻¹⁴

Variantes missense e disfunção proteica

Variantes missense bialélicas, que causam cardiomiopatia de início pediátrico, também foram identificadas. Essas variantes provavelmente levam a mudanças conformacionais



Figura 2 – O eletrocardiograma mostra um ritmo de marcapasso. A ressonância magnética cardíaca revela hipertrofia ventricular esquerda médio-apical com fibrose extensa. (As imagens usadas neste trabalho foram generosamente fornecidas pela biblioteca pessoal do autor. Essas imagens fazem parte de uma coleção particular com curadoria do autor e foram utilizadas com permissão explícita para este fim.)

no *ALPK3*, afetando o enovelamento de proteínas, a flexibilidade ou interações com outras proteínas e o DNA. No entanto, a falta de uma estrutura 3D para o *ALPK3* dificulta o estabelecimento de previsões *in silico* precisas sobre as consequências de variantes missense. Herkert et al. relataram que aproximadamente metade dos pacientes pediátricos com variantes no gene *ALPK3* apresentou uma progressão da CMD para hipertrofia ventricular, e alguns casos mostram um fenótipo de cardiomiopatia mista que evoluiu para hipertrofia concêntrica de ambos os ventrículos (Figura Central).^{1,13-16}

Histopatologia

Características histológicas e características arritmogênicas

Histopatologicamente, a cardiomiopatia relacionada ao gene *ALPK3* bialélica compartilha algumas características com

a CMH clássica, como a hipertrofia focal de cardiomiócitos, a fibrose intersticial e a desorganização da fibra miocárdica. Anormalidades de ritmo e condução, semelhantes à cardiomiopatia arritmogênica (CMA), também são comuns. A sinalização reduzida de placoglobina em discos intercalados, semelhante à CMA, sugere uma alteração de compartimentos juncionais para intracelulares e nucleares, inibindo a sinalização canônica Wnt/beta-catenina. Essa sobreposição pode explicar as características arritmogênicas na cardiomiopatia relacionada ao gene *ALPK3*.¹⁰⁻¹²

Implicações

Prognóstico e tratamento clínico

Tanto os portadores de variantes truncadas do gene *ALPK3* quanto os pacientes que não apresentam variantes genéticas

Artigo de Revisão

identificáveis - que desenvolvem insuficiência cardíaca devido a outras causas - podem progredir para insuficiência cardíaca em estágio terminal em taxas comparáveis. Contudo, a presença de variantes truncadas do gene *ALPK3* parece predispor exclusivamente os indivíduos a uma disfunção miocárdica mais pronunciada e progressiva. Isso sugere que, embora o resultado final da insuficiência cardíaca possa ser semelhante, o defeito genético subjacente do gene *ALPK3* pode acelerar a deterioração da função miocárdica ou amplificar os processos patológicos, levando a um curso de doença mais agressivo em indivíduos afetados.

A incidência de insuficiência cardíaca em estágio terminal em portadores de variantes do gene *ALPK3* é semelhante à de pacientes sem variantes patogênicas detectáveis, mas com maior prevalência de cicatrizes miocárdicas e encaminhamentos para transplante cardíaco. Esses achados indicam que as variantes truncadas do gene *ALPK3* elevam significativamente o risco de disfunção miocárdica progressiva.^{4,8,9}

Aconselhamento e triagem genética

Os testes genéticos vão além do paciente índice, beneficiando os familiares por meio de diagnóstico e intervenção precoces. A triagem de parentes de primeiro grau de pacientes com CMH ou CMD, particularmente aqueles com variantes no gene *ALPK3*, é essencial para a detecção e o tratamento precoces. Por fim, as crescentes evidências de que esse gene está relacionado tanto à herança autossômica recessiva quanto à herança autossômica dominante têm importantes implicações para o risco de recorrência e, consequentemente, para o planejamento familiar desses pacientes.^{4,8}

Mensagens importantes

- **Variantes do gene *ALPK3* e cardiomiopatia.** Variantes patogênicas no gene *ALPK3*, um gene altamente expresso em tecidos musculares, estão associadas a formas de cardiomiopatia de início neonatal e adulto. Essas variantes patogênicas podem levar à dilatação ou à hipertrofia ventricular. Apesar de conter um domínio alfa-quinase, o *ALPK3* funciona como uma pseudoquinase e não apresenta atividade catalítica, o que ressalta seu papel único no desenvolvimento da doença.
- **Localização e função de proteínas.** O *ALPK3* localiza-se tanto no envelope nuclear quanto na banda M do sarcômero em cardiomiócitos, desempenhando um papel regulador fundamental na expressão e no posicionamento de miosinas (*MYOM1* e *MYOM2*), proteínas essenciais para manter a integridade estrutural e a renovação de componentes sarcoméricos. Interrupções na função do *ALPK3* impactam a organização estrutural dessas proteínas, contribuindo para o desenvolvimento da cardiomiopatia.
- **Impacto Sobre a contratilidade e dilatação.** A cardiomiopatia relacionada ao *ALPK3* pode comprometer a contratilidade do músculo cardíaco e causar dilatação ventricular devido à má localização e à desregulação

das miosinas, que são indispensáveis para o controle de força em cardiomiócitos. O comprometimento do controle de força prejudica a estabilidade mecânica e a função cardíaca.

- **Hipertrofia e progressão da doença.** Além de causar dilatação, as variantes patogênicas do *ALPK3* podem promover hipertrofia cardíaca ao interromper a regulação das principais proteínas da banda M envolvidas na renovação de proteínas do sarcômero, levando ao acúmulo excessivo de sarcômero, que é a principal característica da cardiomiopatia hipertrófica.
- **Potencial terapêutico.** Terapias que visam restaurar as funções normais de controle de força dos cardiomiócitos e melhorar a renovação de proteínas do sarcômero podem oferecer alternativas promissoras para o tratamento de pacientes com cardiomiopatia relacionada ao *ALPK3*. Tais estratégias podem mitigar a progressão da doença e melhorar os resultados dos pacientes.

Conclusão

O estudo sobre o *ALPK3* destaca a importância de ampliar a pesquisa genética para além das populações europeias, incluindo grupos sub-representados. A identificação de variantes truncadas bialélicas raras do *ALPK3*, especialmente em regiões com alta consanguinidade, enfatiza a necessidade de aprofundar nossa compreensão sobre a base genética das cardiomiopatias. Essas descobertas abrem novas possibilidades para a identificação da cardiomiopatia hipertrófica autossômica dominante em diferentes populações, o que pode aprimorar o diagnóstico, o tratamento e os resultados para os indivíduos afetados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Andrade FA, Stephan BO; Obtenção de dados: Andrade FA; Análise e interpretação dos dados: Stephan BO, Furquim SR, Krieger JE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Andrade FA, Stephan BO, Furquim SR, Linnenkamp BDW, Pires LVL, Val VP, Buriti NA, Lipari LFVP, Correia VM, Krieger JE.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, Zhang Q, Reichart D, Toepfer C, et al. Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in ALPK3, an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere. *Circulation*. 2022;146(22):1674-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059688.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
3. Almomani R, Verhagen JM, Herkert JC, Brosens E, Spaendonck-Zwarts KY, Asimaki A, et al. Biallelic Truncating Mutations in ALPK3 Cause Severe Pediatric Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):515-25. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.093.
4. Katz AM, Lorell BH. Regulation of Cardiac Contraction and Relaxation. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):69-74. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_4.iv-69.
5. Phelan DG, Anderson DJ, Howden SE, Wong RC, Hickey PF, Pope K, et al. ALPK3-Deficient Cardiomyocytes Generated from Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells and Mutant Human Embryonic Stem Cells Display Abnormal Calcium Handling and Establish that ALPK3 Deficiency Underlies Familial Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2586-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehw160.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
7. Ader F, Jedraszak G, Janin A, Billon C, Buisson NR, Bloch A, et al. Prevalence and Phenotypes Associated with ALPK3 Null Variants in a Large French Multicentric Cohort: Confirming its Involvement in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2024;105(6):676-82. doi: 10.1111/cge.14505.
8. Feng W, Bogomolovas J, Wang L, Li M, Chen J. ALPK3 Functions as a Pseudokinase. *Circulation*. 2023;148(23):1911-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065993.
9. Freeman K, Colon-Rivera C, Olsson MC, Moore RL, Weinberger HD, Grupp IL, et al. Progression from Hypertrophic to Dilated Cardiomyopathy in Mice that Express a Mutant Myosin Transgene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):151-9. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H151.
10. Boer RA, Heymans S, Backs J, Carrier L, Coats AJS, Dimmeler S, et al. Targeted Therapies in Genetic Dilated and Hypertrophic Cardiomyopathies: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. A Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):406-20. doi: 10.1002/ehf.2414.
11. Walsh R, Bezzina CR. ALPK3: A Full Spectrum Cardiomyopathy Gene? *Eur Heart J*. 2021;42(32):3074-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab415.
12. Lopes LR, Garcia-Hernández S, Lorenzini M, Futema M, Chumakova O, Zateyshchikov D, et al. Alpha-Protein Kinase 3 (ALPK3) Truncating Variants are a Cause of Autosomal Dominant Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(32):3063-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehab424.
13. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2333-45. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
14. Herkert JC, Verhagen JMA, Yotti R, Haghighi A, Phelan DG, James PA, et al. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of ALPK3 Variants: Phenotypes Identified in Pediatric Cardiomyopathy Patients and Adults with Heterozygous Variants. *Am Heart J*. 2020;225:108-19. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.023.
15. Çağlayan AO, Sezer RG, Kaymakçalan H, Ulgen E, Yavuz T, Baranoski JF, et al. ALPK3 Gene Mutation in a Patient with Congenital Cardiomyopathy and Dysmorphic Features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(5):a001859. doi: 10.1101/mcs.a001859.
16. Hosoda T, Monzen K, Hiroi Y, Oka T, Takimoto E, Yazaki Y, et al. A Novel Myocyte-Specific Gene Midori Promotes the Differentiation of P19CL6 Cells into Cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2001;276(38):35978-89. doi: 10.1074/jbc.M100485200.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons