

Bölüm 6

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN GENETİK TEMELİ

Bilge SARIKEPE¹

GİRİŞ

Kardiyolojik hastalıklar, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan; esasen kalbi, periferik dolaşımı, beyni de etkileyen majör bir sağlık sorunudur. Damarları, miyokardı, ileti sistemini, konjenital kardiyak anomalileri kapsayan geniş bir skalada yer almaktadır. Bu hastalıklarda; gözlenen fenotipin ortaya çıkışında genetik ve çevresel faktörler katkı sağlamaktadır. Ayrıca genetik heterojenite etiyojinin belirlenmesindeki güçlüğe neden olmaktadır (1,2).

Son yıllarda gelişen yeni nesil yüksek verimli dizileme teknolojileri ile yapılan bağlantı analizleri ve genom boyu çalışmalar sayesinde tanımlanan yeni genler ve genetik varyasyonlar; genetik etiyojinin aydınlatılmasında önemli aşamalar kaydedilmesini sağlamıştır.

HİPERLİPİDEMİLER

Familiyal hiperkolesterolemi (FH); artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ile seyreden, tendon ksantomları, ksantelezma, prematür korneal arkus gibi klinik bulguların eşlik edebildiği yada izole olarak görülebilen klinik tablodur (3). Bu kişilerde erken yaşlarda ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık ve aile öyküsü dikkat çekicidir. Erken yaşta görülen akut miyokard enfarktüsünde *LDLR* geninde patojenik varyant taşıyıcılarında 4 kat, *APOA5* patojenik varyant taşıyıcılarında 3 kat risk artışı gösterilmiştir (4). İlk olarak benzer fenotiple görülen serebrotendinöz ksantomato-

zis, kolesterol ester depo hastalığı, sitosterolemi gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Doğru tedavi ve genetik danışma için öncelikle hastanın kliniği, LDL düzeyi belirlenmeli; genetik test ile doğrulanmalıdır. LDL reseptör yolağına ait *APOB*, *LDLR*, *PCSK9* ve *LDLRAP1* genlerine ait patojenik varyant varlığı araştırılmalıdır (3). Heterozigot FH sıklığı 1/67-500 iken, homozigot FH oldukça nadir görülmektedir (yaklaşık milyonda bir sıklıkta) (5,6,7). Bu genlerden *LDLRAP1* geni otozomal resesif kalıtılır, taşıyıcılarda etkilenme beklenmez. Diğer genler otozomal dominant kalıtıma sahiptir. Ayrıca *APOB* genine ait genetik değişimlerde kliniğin daha hafif olduğu bildirilmiştir (8).

RİTİM BOZUKLUKLARI

Uzun QT Sendromu

Uzun QT sendromu (LQTS) yaklaşık 2000'de bir sıklıkta görülen, elektrokardiyogramda uzamış QT intervali görülen ve bazen de ventriküler taşikardiye ilerleyen, senkop, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüme neden olabilen klinik tablodur (9).

En sık görülen LQTS tipleri için tanımlanmış birer gen bulunmaktadır. LQT1 için *KCNQ1* geni, LQT2 için *KCNH2* geni, LQT3 için *SCN5A* geninin sorumlu olduğu saptanmıştır. Bunun dışında daha nadir görülen LQTS tiplerinden *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C* (Timothy sendromu), *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2* (Andersen-Tawil sendromu), *KCNJ5*, *SCN4B*,

¹ Uzm.Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bsarikepe@gmail.com

kolesteroleminin diğer genetik nedenlerindedir. *APOB* gen mutasyonlarında klinik daha ılımlıdır (43). *APOA1* genindeki homozigot mutasyonların koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisi daha belirgin iken, Tangier hastalığının etiolojisinde yer alan *ABCA1* genindeki homozigot mutasyonların da HDL kolesterol seviyelerini azaltarak KKH etiolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir (44).

Olguların daha büyük bir kısmını oluşturan ve tek gen defektleriyle açıklanamayan durumlarda; GWAS ile ortaya konulmuş çok sayıda genetik faktörün (poligenik kalıtım) hastalığın ortaya çıkışında etkisi olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan en bilinen örneği; *APOE* genidir. Zhang ve arkadaşlarının bu gene ait $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polimorfizmlerinin incelendiği meta-analizde; *APOE4* allelinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı, bunun yanı sıra *E2* allelinin azalmış risk ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (45). Hu ve arkadaşlarının *CYBA* genine ait C242T polimorfizminin akut koroner sendromu ile ilişkisinin incelendiği meta analizde; Asya kökenli toplumlarda riski azalttığı saptanmış fakat Kafkas toplumunda ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak; Kafkas toplumunda T allelinin koruyuculuğunu modifiye eden başka faktörler olabileceği düşünülmektedir (46). Nawaz ve arkadaşlarının Pakistan toplumunda yaptığı *NOS3* genine ait rs1799983 polimorfizm çalışmasında (47) koroner arter hastalığı ile ilişkisinin saptanmasına rağmen Alp ve arkadaşlarının Türk toplumunda yaptığı çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (48). Sonuç olarak; ilişkilendirme çalışmalarına ait sonuçların toplumlar arasında farklılık gösterdiği ve başka genetik faktörlerin patogeneizde etkili olduğu akılda tutulmalıdır.

HİPERTANSİYON

GWAS çalışmalarıyla, kan basıncını belirleyen 280 genetik lokus/ haritalanmış en yakın gen bölgeleri tanımlanmıştır (49). OMIM veritabanında ise güncel verilere göre; hipertansiyona yatkınlık genleri; *ECE1*, *AGT*, *HYT3*, *AGTR1*, *HYT6*, *NOS3*, *GNB3*, *HYT4*, *HYT2*, *HYT1*, *NOS2A*, *HYT5*, *PTGIS*; kan basıncı düzenlenmesinde görevli genler; *RG55*, *ATP1B1*; tuza duyarlı hipertansiyonla ilişkili genler; *ADD1*, *CYP3A5* olarak yer almaktadır (24).

SONUÇ

Tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıkların genetik etiolojisinin anlaşılması; hem yıllar içinde artmış olan beklenen yaşam süresinin kalitesinin artırılabilmesi, hem de sağlık hizmetleri için ayrılan maliyetin azaltılabilmesi açısından kritik önem arz etmektedir. Genetik bilimindeki teknolojik ilerlemeler ve yapılan çalışmalar sayesinde, kardiyovasküler hastalıkların genetik etyopatogenezine ait önemli oranda veri elde edilmiş olmasına rağmen daha geniş popülasyonları içeren daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik ve genetik olarak oldukça heterojen olan kardiyovasküler sistem hastalıklarında, diğer hastalık gruplarında olduğu gibi hastanın bütüncül olarak değerlendirilmesi, ve multidisipliner yaklaşımın oldukça önemli olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: genetik, polimorfizm, gen, sendrom

KAYNAKÇA

1. Abbate R., Sticchi E., Fatini, C. Genetics of cardiovascular disease. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*.2008, 5(1), 63.
2. Kathiresan, S., & Srivastava, D. (2012). Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148(6), 1242-1257.
3. Brautbar, A., Leary, E., Rasmussen, K., et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Current atherosclerosis reports*. 2015, 17(4), 20.
4. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Emerging risk factors collaboration: major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993–2000.
5. Fahed A, Safa R, Haddad F, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Mol Genet Metab*. 2011;102:181–8. 2.
6. Goldstein J, Schrott H, Hazzard W, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52:1544–68. 3.
7. Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1795–803.
8. García-Giustiniani, Diego, and Ricardo Stein. Genetics of dyslipidemia. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016, 106(5), 434-438.
9. Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009, 120, 1761–1767.
10. Nakano, Yukiko, and Wataru Shimizu. "Genetics of long-QT syndrome." *Journal of human genetic*.2016;61.1: 51.

11. Sansone, Valeria, and Rabi Tawil. "Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome (ATS *Neurotherapeutics*, 2007, 4.2: 233-237.
12. Boczek, N. J., Miller, E. M., Ye, D., et al. "Novel Timothy syndrome mutation leading to increase in CACNA1C window current." *Heart rhythm*, 2015, 12.1: 211-219.
13. Denjoy, I., Lupoglazoff, J. M., Villain, E., et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Natural history, molecular basis and clinical outcome. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*.2007,100(5), 359-364.
14. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?. *Cardiology*. 2000;94:99-102.
15. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108:965-70.
16. Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109:30-5.
17. Belloccq C, Ginneken AC, Bezzina CR et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004;109:2394-7.
18. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005;96:800-7.
19. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
20. Templin C, Ghadri JR, Rougier JS et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6) *Eur Heart J*. 2011;32:1077-88.
21. Corrado D, Basso C, Pilichou K, et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*, 2011, 97.7: 530-539.
22. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*, 2009, 373.9671: 1289-1300.
23. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*, 1982, 65.2: 384-398.
24. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org>. Erişim tarihi:15.10.2019.
25. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995; 91: 1512-1519.
26. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, et al.. Cardiac channel molecular autopsy: Insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87: 524-539.
27. Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Grima EZ, et al. Diagnostic approach to unexplained cardiac arrest (from the FI-VI-Gen Study). *Am J Cardiol*. 2015; 116: 894- 899.
28. Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., et al.. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998, 98.10: 946-952.
29. Christophersen, Ingrid E., and Patrick T. Ellinor. "Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes." *Journal of human genetics*. 2016, 61.1: 61.
30. Elliott P, Anderson B, Arbustini E, et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270 – 276.
31. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807 –1816.
32. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84:476 – 482.
33. Jacoby, Daniel, and William J. McKenna. "Genetics of inherited cardiomyopathy. *European heart journal*. 2011, 33.3: 296-304.
34. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Erişim tarihi:15.10.2019
35. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-276.
36. McNally, Elizabeth M., and Luisa Mestroni. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circulation research*, 2017, 121.7: 731-748.
37. Thiene G, Basso C, Angelini A, et al. Morbid anatomy and pathobiology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 1998, 9.3: 147-154.
38. Peters S, Trummel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasiacardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97:499 –501.
39. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ (2005) Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005, 16.8: 927-935.
40. Vimalanathan, Anita Kiran, Elisabeth Ehler, et al.. Genetics of and pathogenic mechanisms in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Biophysical reviews*, 2018, 10.4: 973-982.
41. C.Weber and H. Noels. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*, 2011, 17.11: 1410.
42. M. Bourbon, M. A. Duarte, A. C. Alves, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia: the importance of functional analysis of potential splice-site mutations. *Journal of medical genetics*. 2009, 46.5: 352-357.
43. F.K. Welty. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Current opinion in lipidology*. 2014, 25.3: 161.
44. Santos, R. D., Asztalos, B. F., Martinez, L. R et al. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *Journal of clinical lipidology*. 2008, 2.4: 237-247.

45. Zhang, Y., Tang, H. Q., Peng, W. J., et al. Meta-analysis for the association of apolipoprotein E $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism with coronary heart disease. *Chinese medical journal*. 2015, 128.10: 1391.
46. Hu, P., Huang, M. Y., Hu, X. Y., et al. Meta-analysis of C242T polymorphism in CYBA genes: risk of acute coronary syndrome is lower in Asians but not in Caucasians. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2015, 16.5: 370-379.
47. Nawaz, S. K., Rani, A., Yousaf, M., et al. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. *Vascular*. 23.3 (2015): 270-276.
48. Alp, E., Menevse, S., Tulmac, M., et al. Lack of association between matrix metalloproteinase-9 and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in Turkish population. *DNA and cell biology*, 2009, 28.7: 343-350.
49. Patel, Riyaz S., Stefano Masi, and Stefano Taddei. Understanding the role of genetics in hypertension. *European heart journal*, 2017, 38.29: 2309-2312.