

## BÖLÜM 4



# Atriyal Fibrilasyonda Genetik ve Epigenetik

Şeyda GÜNAY POLATKAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kalp ritim bozukluğu olup yaşam kalitesini düşürürken morbidite ve mortaliteyi yükseltir (1). Tüm dünyada 33 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (2). İnme, kalp yetersizliği, ölüm gibi tablolarla ilişkili olup en önemli halk sağlığı konularından biridir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme riski 5 kat artarken, AF ile ilişkili inmeler 2,5 kat daha fatal seyreder (3). Atriyal fibrilasyon tıbbi boyutunun yanısıra ciddi bir sosyoekonomik yüke de neden olur, öyle ki Avrupa’da ulusal sağlık harcamalarının %0,28-2,6’sı AF nedenli hastane masraflarını karşılamaktadır (4-6).

Kardiyak aksiyon potansiyeli, kontraksiyon ve relaksasyon esnasında kardiyomiyositlerdeki elektriksel aktiviteyi yansıtır ve her fazı iyon kanallarındaki iyon geçişi ile gerçekleşir. Ryanodine receptörleri (RyRs) aracılığıyla sarkoplazmik retikulumdan sitoplazmaya diyastolde kalsiyum sızması AF başlangıcı ve gelişimi için elektrofizyolojik bir substrat yaratır (7). AF’de atriyum-

daki anormal elektriksel uyarılar refrakter kısımlarda reentry yaratır (uyarılabılır substrat). Neticede atriyal kontraksiyon kaotik bir hal alır ve atriyum fibrile olur. Böylece ventriküler uyarılma ve de kardiyak fonksiyonlar bozulur (8,9). Zaman geçtikçe uyarılabilir substratta yapısal yeniden şekillenme meydana gelir ve reentry paterni ön plana geçerken başlatıcı ektopik uyarının önemi azalır (10). Bu nedenle ilerleyici atriyal yeniden şekillenme sayesinde AF kalıcı bir hal alır. Bir diğer tabirle AF, AF’yi tetikler.

Atriyal yeniden şekillenme atriyumdaki kalıcı yapısal veya fonksiyonel değişimleri ifade eder ve bunu da aksiyon potansiyelini yaratan iyon akışlarındaki değişimlerle karakterize elektriksel yeniden şekillenme başlatır (7). Her ne kadar araştırmalar atriyumlardaki kardiyomiyositler üzerinde yoğunlaşsa da atriyumlardaki fibroblastlar, immun hücreler, adipositler gibi başka hücrelerin de AF gelişiminde etkili olduğu bilinmelidir (11,12). AF ilişkili yeniden şekillenmede temel özellik atriyal fibrozistir. Atriyal fibrozis nedeniyle kardiyomiyositler arasındaki bağlantıyı sağlayan proteinlerin eks-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., seydagunay@uludag.edu.tr

minal kısmında post-transkripsiyonel modifikasyonlar gelişebilir. Bu modifikasyonların başlıcaları fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon ve ubikitasyondur (7). Histon modifikasyonu sonucunda hücre siklusu ve metabolizma kontrolü, DNA tamiri ve birçok önemli genin transkripsiyon süreci etkilenebilir. Bugüne kadar atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiş modifikasyon asetilasyondur. Histon asetilasyonu histon asetiltransferaz (HATs) aracılığıyla gerçekleşir ve sonucunda da gen transkripsiyonu aktive olurken, histon deasetilaz (HDACs) ile ilgili gen deaktive olur (7).

## SONUÇ

Atriyal fibrilasyon patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile elektrofizyolojik dengelessizliklerin yanısıra ekstraselüler matriks birikimi, inflamasyon ve metabolik bozuklukların da AF'nin başlamasına ve progrese olmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Genetik ve epigenetik bileşenlerin AF patogenezindeki yerine dair bilgiler giderek artmaktadır. İyon kanallarının yanısıra bu öğeler de gelecekte birer antiaritmik ilaç hedefi olabilir. Öte yandan miRNA'ların tedavi ajanı olarak kullanılmasına yönelik yeterli bilgi ve deneyim mevcut değildir. miRNA'nın hedeflenen doku veya organın dışında başka bir hedefa bağlanabilme potansiyelinin olması bu tür tedaviler için birçok ileri çalışmanın yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Weng ve ark'nın yaptığı bir çalışmada klinik riski düşük olan ama genetik riski yüksek olan olanlarda yaşamboyu AF gelişme riski %44 saptanmıştır (24). Atriyal fibrilasyonun genetik boyutuyla ilişkili bilgiler arttıkça hastaların genetik risk skorları elde edilerek risk analizi daha sağlıklı bir şekilde yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Di Carlo A, Zaninelli A, Mori F, et al.; National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of Atrial Fibrillation Subtypes in Italy and Projections to 2060 for Italy and Europe. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Nov;68(11):2534-2541.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837-847.
3. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008 Jan;92(1):17-40.
4. Bhat A, Khanna S, Chen HHL, et al. Drivers of hospitalization in atrial fibrillation: A contemporary review. *Heart Rhythm.* 2020 Nov;17(11):1991-1999.
5. Delaney JA, Yin X, Fontes JD, et al. Hospital and clinical care costs associated with atrial fibrillation for Medicare beneficiaries in the Cardiovascular Health Study and the Framingham Heart Study. *SAGE Open Med.* 2018 Feb 20;6:2050312118759444.
6. Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Popham F, et al. Health Surveys of England, Open, 2012.
7. Velasco E, Franco D, Aranega A, et al. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 10;21(16):5717.
8. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992 Nov;71(5):1254-67.
9. Mandapati A, Skanes J, Chen O, et al. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart, *Circulation* (2000), Jan 18;101(2):194-9.
10. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Pizarro G, et al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev.* 2012 Nov;8(4):310-26.
11. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015 Aug;25(6):475-84.
12. Liu Y, Shi Q, Ma Y, et al. The role of immune cells in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018 Oct;123:198-208.
13. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123:1501-1508.
14. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2016 Jan;18(1):57-63.
15. Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, et al. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* 2004;21(6):871-9.
16. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al.

- Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1160-6.
17. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:378–383.
  18. Alzahrani Z, Ornelas-Loredo A, Darbar SD, et al. Association between family history and early-onset atrial fibrillation across Vracial and Ethnic Groups. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e182497
  19. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):708-12.
  20. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):905-11.
  21. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2880-3.
  22. Darbar D, Hardy A, Haines JL, et al. Prolonged signal-averaged P-wave duration as an intermediate phenotype for familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 18;51(11):1083-9.
  23. Lubitz SA, Brody JA, Bihlmeyer NA, et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS Genet*. 2016 Sep 2;12(9):e1006284.
  24. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2018; 137:1027–1038.