

33. Bölüm

KALP YETERSİZLİĞİNDE GENETİK

Mevlüt Serdar KUYUMCU¹

Kalp yetmezliği (KY), endojen mekanizmalarla telafi edilmeyen kardiyak output, vücudun metabolik taleplerini karşılayamadığında meydana gelir. Klinik olarak nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu belirtileri ve kardiyak yapısal anormallik ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanır⁽¹⁾. Nüfusun yaşlanması, koroner arter hastalığının başarılı yönetimi ve diyabet ve hipertansiyon prevalansının artması nedeniyle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı artmaktadır. 40 yaşında erkek ve kadınlar için yaşam boyu KY gelişme riski % 20'dir ve Avrupa ve ABD'deki bireylerde % 2-4'lük bir prevalansa sahiptir. Tanı konulduktan dört yıl sonra hayatta kalma oranı %50 olduğundan prognozu kötüdür⁽²⁾. Çoğu KY vakasına koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve kalp kapak hastalığı neden olurken⁽³⁾, epidemiyolojik çalışmalar bu edinilmiş hastalıklarda bile KY riskinin bir dereceye kadar genetik yatkınlığa bağlı olduğunu düşündürmektedir. Framingham kohortunda⁽⁴⁾, KY göreceli geliştirme risk oranı bir ebeveyn etkilenmişse 1,69, iki ebeveyn de etkilemişse 1,92'dir. KY'nin bu edinilmiş formları, bireysel koşullara yatkınlık, patofizyolojik stres faktörlerine karşı maladaptif patofizyolojik yanıtı modüle eden genetik bir

varyasyon ve tedaviye cevabın genetik değiştiricilerini içeren çok karmaşık bir genetik mimari ile karakterizedir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, tipik olarak, sporadik kalp yetmezliğine bireysel genetik katkıda bulunanlar hakkındaki çalışmaların tekrarlanabilirliği zayıftır ya da etki büyüklüğü azdır. Olguların küçük fakat önemli bir kısmında KY'ye Mendeliyen genetik bozuklukları neden olur. Ventriküler morfoloji ve işleve göre, çeşitli klinik fenotipler şu şekilde sınıflandırılır: hipertrofik, dilate, restriktif, aritmojenik ve sınıflandırılmamış kardiyomiyopatiler⁽⁵⁾. Çoğunlukla, lokus ve alelik heterojenite ve eksik/yaşa-bağlı klinik penetranslı oldukça değişken aile içi/arası ekspresyon ile karakterize, otozomal dominant özellikler olarak kalıtılır⁽⁵⁾. Yüksek değişkenliğe sahip ekspresite ve penetrans, modifiye edici genler, epigenetik etkiler, post-transkripsiyon ve post-translasyon değişiklikler ve çevresel etkiler ile açıklanabilir⁽⁶⁾. Genetik kalp kası hastalığının karmaşıklığı ve klinik heterojenliği genotip-fenotip ilişkilerinin anlaşılmasını zorlaştırmıştır, ancak tüm kalp yetmezliği formlarına ışık tutan yoğun bir araştırma konusudur.

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kardiyoloji Anabilim Dalı, kuyumcuserdar@hotmail.com

EYA4	X				
GATAD1	X				
Kalsiyum İyon Kanalları					
SCN5A	X				
ABCC9	X				
RYR2			X		
PLN	X	X			
CASQ2					
JPH2		X			
Diğerleri					
TAZ/G4.5	X				X
TGFB3			X		
BAG3	X				
PSEN1/2	X				

YENİ GENETİK BİLGİLERİ KLİNİK OLARAK ANLAMLI VERİLERE DÖNÜŞTÜRME

Kalıtsal kardiyomiyopatiler “doğal olarak” ortaya çıkan KY hastalığı modellerini oluşturduklarından, genetik arka planlarının ve genotip-fenotip ilişkilerinin daha iyi anlaşılması, KY hastalığı ile ilgili yolak ve patofizyoloji bilgisini artırabilir ve yeni tedavilerin gelişmesine ön açabilir.

Altta yatan yaygın ve nadir genetik varyasyonun daha iyi bir tanımının yapılması, hem edinilmiş ve kalıtsal KY formları için kişiselleştirilmiş rehberlik, danışmanlık ve terapötik seçenekler çağına geçmenin önünü açacaktır. Ancak bu hedeflerin gerçekleştirilmesi için nadir ve yaygın genetik varyasyondan, nihai hücrel ve organ düzeyinde fenotipe (fenom), moleküler yolakların (transkriptom ve proteom) daha fazla araştırılması gerekmektedir. Aynı zamanda, gen ekspresyon regülasyonunun karmaşık mekanizmalarına (örn. MikroRNA etkileri, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu) ilişkin gelişmiş bilgi hayati önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.
2. Kryukov GV, Pennacchio LA, Sunyaev SR. Most rare missense alleles are deleterious in humans: implications for complex disease and association studies. Am J Hum Genet. 2007;80:727-739.
3. Callis TE, Jensen BC, Weck KE, et al. Evolving molecular diagnostics for familial cardiomyopathies: at the heart of it all. Expert Rev Mol Diagn. 2010;10:329-351.
4. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. N Engl J Med. 2006;355:138-147.
5. 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.
6. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. Eur Heart J. 2012;33:296-304.
7. Dorn GW, 2nd. Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease. Physiol Rev. 2010;90:1013-1062.
8. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature. 2010;467:1061-1073.
9. Rochais F, Vilaridaga JP, Nikolaev VO, et al. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. J Clin Invest. 2007;117:229-235.
10. Sandilands AJ, Parameshwar J, Large S, et al. Confirmation of a role for the 389R>G beta-1 adrenoceptor polymorphism on exercise capacity in heart failure. Heart. 2005;91:1613-1614.
11. Eijgelsheim M, Visser LE, Uitterlinden AG, et al. Pro-

- protective effect of a GRK5 polymorphism on heart failure and its interaction with beta-adrenergic receptor antagonists. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1551-1555.
12. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86:1343-1346.
13. Wang SX, Tao T, Fu ZQ, et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene confer a risk to lone atrial fibrillation in Chinese male patients. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:4608-4611.
14. Cuoco MA, Pereira AC, de Freitas HF, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;99:97-103.
15. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2019-2026.
16. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009;2:253-261.
17. Bai Y, Wang L, Hu S, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem*. 2012;361:297-304.
18. Li X, Li Y, Jia N, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele increases the risk of left ventricular hypertrophy: evidence from a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39:10063-10075.
19. Kolder IC, Michels M, Christiaans I, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:1071-1077.
20. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-678.
21. Smith NL, Felix JF, Morrison AC, et al. Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:256-266.
22. Cappola TP, Li M, He J, et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:147-154.
23. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W, et al. Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001167.
24. Cappola TP, Matkovich SJ, Wang W, et al. Loss-of-function DNA sequence variant in the CLCNKA chloride channel implicates the cardio-renal axis in interindividual heart failure risk variation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:2456-2461.
25. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012;148:1242-1257.
26. Nikpay M, Goel A, Won H-H, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics*. 2015;47:1121-1130.
27. Singh M, Singh AK, Pandey P, et al. Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016;38:268-277.
28. Stein R, Ferrari F, Scolarì F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Current Cardiology Reports*. 2019;21:68.
29. Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e002090-e002090.
30. Gorbea C, Makar KA, Pauschinger M, et al. A role for Toll-like receptor 3 variants in host susceptibility to enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem*. 2010;285:23208-23223.
31. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:186-194.
32. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med*. 2010;12:655-667.
33. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641-1649.
34. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493-500.
35. van Berlo JH, de Voigt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83:79-83.
36. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation*. 2004;110:2163-2167.
37. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:314-322.
38. Theis JL, Sharpe KM, Matsumoto ME, et al. Homozygosity mapping and exome sequencing reveal GATAD1 mutation in autosomal recessive dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:585-594.
39. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.
40. Failure of Extracranial-Intracranial Arterial Bypass to Reduce the Risk of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1985;313:1191-1200.
41. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92:785-791.

42. Morita H, Rehm HL, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008;358:1899-1908.
43. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:158-168.
44. Ichida F. Left ventricular noncompaction. *Circ J*. 2009;73:19-26.
45. Takasaki A, Hirono K, Hata Y, et al. Sarcomere gene variants act as a genetic trigger underlying the development of left ventricular noncompaction. *Pediatr Res*. 2018;84:733-742.
46. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:232-239.
47. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:367-374.
48. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med*. 2010;61:233-253.
49. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Tadros R, et al. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:645-651.
50. Otten E, Asimaki A, Maass A, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Heart Rhythm*. 2010;7:1058-1064.
51. Taylor M, Graw S, Sinagra G, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation*. 2011;124:876-885.
52. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33:1128-1136.
53. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1643-1656.
54. Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest*. 2003;111:209-216.
55. van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011;80:354-366.
56. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counseling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-2726.
57. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:10-17.
58. Bauce B, Nava A, Beffagna G, et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2010;7:22-29.
59. Olivetto I, Girolami F, Sciagra R, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:839-848.