

Impact of β -1-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Susceptibility to Heart Failure, Arrhythmogenesis, Prognosis, and Response to Beta-Blocker Therapy

Dr. Murat Biteker

β -1-adrenerjik reseptör polimorfizminin kalp yetersizliğinin (KY) patogenez, klinik prezentasyon ve prognozu üzerindeki rolü hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Bu çalışmada, 2 fonksiyonel reseptör polimorfizminin (β 1-Arg389Gly ve β 1-Ser49Gly) KY'ne yatkınlık, aritmogenez, prognoz ve beta blokör tedaviye alınan yanıtındaki etkisi Brezilya'da araştırılmıştır. 201 sistolik KY olan hasta ve 141 sağlıklı kontrolde, 389 ve 49 numaralı kodonlardaki genotipleme, "restriction fragment length polymorphism analizi" ve polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar KY kliniklerinde izlenmiştir. KY hastaları ve kontrol grubundaki allel sıklığı benzer oranlarda saptanmıştır ve iki polimorfizm de KY'ne yatkınlık ile ilişkili bulunmamıştır.

β 1-389Gly homozigot olanlarda, Holter monitorizasyonunda daha az süresiz ventriküler taşikardi (Arg/Arg olanlarda %17'e %48; $p = 0.015$) ve daha uzun KY ile ilişkili sağkalım saptanmıştır. Ortalama 40 aylık takip sonunda bu grupta hiç olay saptanmamıştır (log-rank istatistiği = 0.025). β -1389Arg allelinin KY ile ilişkili sağkalım üzerindeki negatif etkisi yüksek doz beta blokör kullanımı ile azalmıştır (yüksek dozda % 80 sağkalım, daha düşük doz kullanan ya da hiç kullanmayanlarda % 42 sağkalım, log-rank istatistiği = 0.0003). β -1Ser49Gly polimorfizmi, süresiz ventriküler taşikardi ya da KY prognozu ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak β 1-Arg389Gly ve β 1-Ser49Gly polimorfizmleri KY'ne yatkınlık ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak, Gly389 alleli, daha az ventriküler aritmi ve daha uzun KY'ne bağlı sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Beta blokörler β 1-389Arg alleli taşıyıcılarında daha etkin olarak bulunduğundan, farmakogenetik bir etkileşim olduğu düşünülmektedir.

Sürekli adrenerjik aktivasyonun KY patogenezine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Adrenerjik reseptörler, adrenerjik yolağın önemli kısıtlayıcı basamaklarıdır. β -1 adrenerjik reseptörlerde iki önemli fonksiyonel polimorfizm tanımlanmıştır. 389. pozisyonda Arjinin (Arg) ya da Glisin (Gly) varlığına yol açan (β 1-Arg389Gly) G proteinleri için önemli bir noktada meydana gelir. β 1-Arg 389 variant reseptörü deneysel KY modellerinde daha yüksek coupling afinitesi ve hiperaktif sinyal özelliğine sahip iken, β 1-Gly389 alleli artmış downregülasyon ve dolayısıyla adrenerjik aktiviteye karşı koruyucu özelliklere sahiptir.

Ser49Gly polimorfizmi reseptörün hücre dışı kısmında yerleşir. β -1-49Gly alleli yüksek desensitizasyon ve downregülasyon ile ve bazı çalışmalarda, idiyopatik KY olanlarda daha iyi prognozla ilişkilidir.

Bu çalışmada β 1-Arg389Gly ve Ser49Gly polimorfizmlerinin;

- 1) KY gelişme riski,
- 2) Sempatik aktivasyonun klinik belirteçleri,
- 3) KY'ne bağlı mortalite,
- 4) KY olan Brezilyalı bir hasta grubunda beta blokörlere spesifik farmakolojik yanıt ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Metodlar:

Brezilya'daki 3. basamak bir üniversite hastanesine 2003 ve 2004 yılları arasında başvuran KY hastaları ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri; ≥ 18 yaş, fonksiyonel kapasitelerine bakılmaksızın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $< 45\%$ olup sadece iskemik, hipertansif ya da idiyopatik dilate kardiyomyopatisi olanlar dahil edilmiştir. Genomik DNA periferik kan örneklerinden ve mevcut ticari kitler ile (Puregene; Gentra Systems, Minneapolis, Minnesota) çalışılmıştır. Hastalara günlük normal aktivitelerine ve ilaçlarına devam etmeleri söylenmiş ve 24 saatlik Holter monitorizasyonu uygulanmıştır.

Beta blokör tedavi rejimine göre hastalar; yüksek doz kullananlar: KY tedavi kılavuzlarında tanımlanan hedef dozun (karvedilol 50 mg/ gün, metoprolol tartarat 150 mg/gün veya metoprolol süksinat 200 mg/gün) %50'sinden fazla kullananlar, düşük doz kullanan ya da hiç kullanmayanlar: daha düşük doz alanlar ya da hiç kullanmayanlar olarak tariflenmiştir.

Bulgular:

201 KY olan hasta ve 141 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki β 1-Arg389Gly ve β 1-Ser49Gly polimorfizm prevalansları ve allel sıklıkları Tablo 1'de sunulmuştur.

Table 1

Prevalence of β 1-adrenergic receptor polymorphisms in patients with heart failure (HF) and controls

	Patients With HF	Controls	p Value
β 1-Arg389Gly			
Gly allele frequency	0.26	0.24	0.56
Gly carriers	89 (44%)	60 (42%)	0.62
β 1-Ser49Gly			
Gly allele frequency	0.15	0.15	<0.99
Gly carriers	54 (27%)	36 (26%)	0.52

The p values for comparisons of allele frequencies and comparison between the presence or absence of polymorphisms (β 1-389Gly and β 1-49Gly) were determined using 2×2 chi-square tests.

KY hastaları ve kontrol grubundaki β -1 reseptör genotipleri ve allel sıklıkları benzer oranlarda saptanmıştır. KY olan hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu beyaz (%68) ve erkeklerden (%65) oluşmaktadır. En çok reçete edilen beta blokör metoprolol (146 hasta) iken bunu karvedilol izlemektedir (24 hasta). 112 hastada (%56) yüksek doz beta blokör kullanılmıştır. Holter monitorizasyonu yapılan 162 hastanın 67'sinde (%41) süresiz ventriküler taşikardi saptanmıştır.