

Kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde, tanı ve tedavisinde -omik teknolojileri

The role of -omics technology in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of cardiovascular diseases

Dr. Ümit Yaşar Sinan,¹ Dr. Serkan Unlu²

¹İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Leuven Üniversite Hastanesi, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Leuven-Belçika

Özet- Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, dünya genelinde halen en sık ölüm sebebidir. KVH'nın fizyopatolojisi multifaktöryel olup, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi söz konusudur. Bu nedenle genomik, transkriptomik, proteomik, lipidomik ve metabolomik teknolojilerin tanıda entegre bir şekilde kullanılması, hastalıkların çok etmenli yapısını anlamamıza ve tedavide etkili yöntemleri seçmemize yardımcı olacaktır. Gen ve kromozom kelimelerinden türetilen genom, bir organizmadaki protein kodlayan tüm genleri ve bu genler arasındaki tüm DNA sekanslarını (intronların oluşturduğu boşlukları da içerecek şekilde) ifade etmektedir. Bir hücre, doku ya da organizmada sentezi yapılan proteinlerin tamamı proteom olarak adlandırılır. Proteomik ise proteomu inceleyen bilim dalıdır. Lipidom bir organizmadaki tüm lipid dizisini ifade etmek için kullanılır; lipidomik vücut sıvı, doku ve hücrelerindeki lipidlerin, lipidlerden köken alan mediyatörlerin ve biyolojik sistemdeki fonksiyonlarının incelenmesini konu alır. Metabolom, bir insanda veya canlı organizmadaki düşük molekül ağırlıklı metabolit veya moleküllerin tamamına denir. Metabolomik insan veya hayvan biyolojik sıvılarındaki küçük moleküllerin ve metabolitlerin sistematik analizidir. Kardiyovasküler olay riskini değerlendirmek amacı ile kullanılan biyobelirteçlerin sayısı oldukça sınırlıdır ve eski araçlardır. Tedavide hala 30 yıl önce üretilen ilaçlar kullanılmaktadır. KVH tanısında ve tedavisinde yeni ajanların bulunup klinik pratiğe yerleştirilebilmesi için -omik bilimleri önemli yer tutmaktadır ve bu bilim dallarına olan ihtiyaç artmaktadır. -Omik bilimlerinin klinisyenler tarafından tanınması ve içselleştirilmesi ise zaman alacak bir süreçtir ancak bu sürecin hızlanarak devam edeceği ve daha çok önem kazanacağı söylenebilir.

Summary- Although evident improvement has occurred in the diagnosis and treatment of cardiovascular disease (CVD), it is still the most important cause of mortality worldwide. The majority of the CVDs are multifactorial and polygenic. Therefore, it is logical to use genomics, proteomics, lipidomics, and metabolomics together for diagnosis and effective treatment of CVD. "Genome" is the combination of the words "gene" and "chromosome," and includes all protein-coding genes and intergenic spaces (as well as intragenic regions, or introns, within genes) in an organism. Proteins that are synthesized in a cell, tissue, or organism are all called proteomes. Proteomics is the study of proteomes. The analysis of the lipodome, or all lipids synthesized in the organism, as well as lipid-derived mediators, and the functions of these mediators in biological systems, is the field of lipidomics. The metabolome is the complete set of low-molecular-weight metabolites and molecules in a human or any living organism. Metabolomic is the systematic analysis of small molecules and metabolites in human or animal biological fluids. The number of biomarkers used for the purpose of evaluating the risk of cardiovascular events is very limited and many of them are old. The drugs that were produced 30 years ago are still used in treatment. Development of -omics science plays an important role in the search for new biological markers that can be used in the diagnosis of CVD and there is a growing need for advancement of these branches of genetics. The recognition and internalization of -omics by clinicians is a time-consuming process, but will be more important in the near future.

Yazarlar yayın için eşit katkıda bulunmuştur.

Geliş tarihi: 04.12.2016 Kabul tarihi: 20.01.2017

Yazışma adresi: Dr. Ümit Yaşar Sinan. Zafer Mah., Gümüş Sok., No: 36, Eren Apt., A Blok, Daire: 10, Yenibosna, Bahçelievler, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 459 20 00 e-posta: drumityasar@hotmail.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



-Omik Bilimleri ve Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

Genomik bilimi ve kardiyovasküler patofizyoloji

Gregor Mendel'in 1865 yılında genetik bilginin otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) kalıtımla (Mendelian kalıtım kuralları) kuşaktan kuşağa aktarıldığını bitkiler üzerinde göstermesinden ve 1909 yılında Wilhelm Johannsen tarafından kalıtım hakkındaki şaşırtıcı gözlemleri açıklamak için ilk kez gen kavramının kullanılmasından yıllar sonra insan genom projesinin (İGP) tamamlanması (2004) biyolojik bilimlerde genom çağını başlattı.^[1,2] 2004 yılında Nature Dergisi'nde tüm genom sekansının yayımlanmasıyla insan vücudundaki gen sayısının sanılanın aksine 100 bin değil (Walter Gilbert 1980) 20–25 bin arasında olduğu ortaya çıktı ve bir gen bir enzim hipotezi terk edildi.^[3,4] Bu projenin tamamlanması sayıları yaklaşık 4 bin ile ifade edilen insan genetik hastalıklarının ve karmaşık çok etmenli poligenik hastalıkların daha iyi anlaşılabilmesi ümidini yarattı. Projenin tamamlanması ve bireysel genom sekanslama tekniğinin kullanıma girmesi post-genomik alanı doğurdu. Bu da biyolojik bilimlerde “-omik” teknolojisinin doğmasına ve bireysel genomik tıbbı yönlendirmesine neden oldu. Geçen on yılda deoksiribo nükleik asit (DNA) ve ribo nükleik asit (RNA) sekanslama yöntemlerinde meydana gelen köklü değişiklikler genom sekanslama için gerekli zamanı ve maliyeti azalttı. Ayrıca çok sayıda transkripsiyon molekülünün, proteinin ve protein-protein etkileşiminin, metabolizmada görevli tüm lipid ailesinin ve küçük moleküllerin aynı anda, kapsamlı analizine imkan sağlayan yenilikçi metodların gelişmesi (transkriptomik, proteomik ve interaktomik, lipidomik ve metabolomik gibi) insan sağlığının ve hastalıklarının moleküler mekanizmasının anlaşılmasına farklı bir bakış açısı kazandırdı.^[5]

Birçok kardiyovasküler hastalığın (KVH), nörolojik bozukluğun ve kanser gibi karmaşık hastalıkların patofizyolojisinde, çok sayıda genin etkileşimi söz konusudur (poligenik). Bu nedenle genomik, transkriptomik, proteomik, lipidomik ve metabolomik teknolojilerin tanıda tümleşik bir şekilde kullanılması, hastalıkların çok etmenli yapısını anlamamıza ve tedavide etkili yöntemleri seçmemize yardımcı olacaktır.^[6]

Gen ve kromozom kelimelerinden türetilen genom, organizmada protein kodlayan tüm genleri ve

bu genler arasındaki tüm DNA sekanslarını (intronların oluşturduğu boşlukları da içerecek şekilde) içermektedir. Genom, organizmada DNA çiftlerinin yerleştiği tüm hücrelerde yerleşir ve hücre içindeki genetik materyalin tamamıdır. Genomik yaklaşım tüm insan genomu içerisinde, bir hastalık veya özgül koşulla ilgili tüm genleri ve genetik çeşitlilikleri taramayı tanımlamaktadır. Hastalığa neden olan

Kısaltmalar:

<i>BNP</i>	<i>Brain natriüretik peptid</i>
<i>DNA</i>	<i>Deoksiribo nükleik asit</i>
<i>GWAS</i>	<i>Genom wide association studies</i>
<i>HL</i>	<i>Hiperlipidemi</i>
<i>HT</i>	<i>Hipertansiyon</i>
<i>İGP</i>	<i>İnsan genom projesi</i>
<i>KAH</i>	<i>Koroner arter hastalığı</i>
<i>KE</i>	<i>Kolesterol esterleri</i>
<i>KKY</i>	<i>Kronik Kalp Yetersizliği</i>
<i>KMP</i>	<i>Kardiyomyopati</i>
<i>KVH</i>	<i>Kardiyovasküler hastalıklar</i>
<i>KY</i>	<i>Kalp yetersizliği</i>
<i>LDL</i>	<i>Düşük yoğunluklu lipoprotein</i>
<i>ME</i>	<i>Miyokart enfarküsü</i>
<i>MS</i>	<i>Modern kütle spektrometresi</i>
<i>NMR</i>	<i>Nükleer manyetik rezonans</i>
<i>PE</i>	<i>Fosfatidiletanolamin</i>
<i>RNA</i>	<i>Ribo nükleik asit</i>
<i>TAG</i>	<i>Triasilgliserol</i>
<i>TG</i>	<i>Trigliseriden</i>
<i>TNP</i>	<i>Tek nükleotid polimorfizmleri</i>

mutasyonları saptamada en etkileyici gelişme uzun QT sendromu, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati (KMP), ateroskleroz ve hipertansiyonun (HT) ailevi formları gibi monogenik hastalıkların tanısında yaşandı. Bununla birlikte geniş kitleleri etkileyen HT, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği (KY) gibi hastalıkların gelişiminde çok sayıda genetik lokus ve çevresel faktörlerin etkileşimi (çok etmenli ve poligenik) söz konusudur.^[5,6] Yaklaşık son 30 yıldır gen sekans analizi Sanger tarafından 1970 yılında tanımlanan geleneksel tekniklere (ilk nesil sekanslama/first generation sequencing) ve onun yarı otomatik değişikliği olan kapiller jel elektroforez bazlı tekniklere dayanmaktaydı.^[7] Bu teknik oldukça güvenilirdir ve %99.9 gibi yüksek bir doğruluk oranı ile DNA sekanslamasında altın standart teknik olmaya devam etmektedir. Son on yılda İGP'nin tamamlanmasıyla tüm insan genomunu dizisini saptayan gelecek nesil sekanslama (next generation sequencing-NGS) tekniği geliştirildi.^[5] Bu teknik benzersiz bir görüntüleme ve veri analiz sistemiyle milyonlarca kısa DNA fragmant dizisini incelemeye imkan verir; DNA fragmantasyonu, adaptör lıgasyonu, adaptör-DNA lıgantının plaka veya yataklara immobilizasyonu, DNA molekülünün belirli dizilerinin klonal çoğaltılması ve aynı anda çok sayıda dizinin tanımlanması basamaklarını içermektedir. Diğer bir tüm genom tarama yaklaşımı ise DNA mikrodizininin kullanımına dayanır. Bir mikrodizin, daha önceden tanımlanmış bir oligonükleotid dizisini içeren yapıdır. Bu yapı probe olarak adlandırılır ve solid bir destek

üzerine (gen çipi) yerleştirilir. Florasan işaretli hasta DNA veya RNA numunesi bu yapıya eklenir ve gen çipi üzerinde proba hibridize edilir. Bilgisayar analizi ile kombine edilmiş tarama mikroskopisi analiz edilen bu numunedeki özgül sekansları tanımlamada ve sayısını belirlemede kullanılır. DNA mikrodizin analizi daha kolay, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Genom bazında ilişkilendirme çalışmaları ile (genom wide association studies-GWAS) 1983 yılında Huntington hastalığı ile ilişkili DNA polimorfizmlerinin haritalanmasıyla sonuçlandı.^[5] Takiben genetik haritalama tekniği meme kanseri, diyabet ve HT gibi yaygın bir kaç Mendelian kalıtmı hastalığın başarılı bir şekilde tanımlanmasında kullanıldı.^[5]

Hastalarda ve sağlıklı kişilerde genetik çeşitlilik sıklığının karşılaştırılmasıyla hastalığa sebep olan genler belirlenebilir. Başlangıç genetik ilişkilendirme çalışmaları, hastalık fenotipiyle ilişkisi daha önceden bilinen genlerin araştırılmasına dayandırılmıştır. Bu taraflı (biased), hastalıkla ilişkili olabilecek genlerin taranması çalışmaları KVH'nın patogeneze katkıda bulunan birtakım allellerin saptanmasını sağlamış, bununla birlikte zamanla bunlardan sadece bazıları doğrulanmıştır. Aksine GWAS çalışmaları tarafsız bir yaklaşımla daha çok genetik çeşidin taranmasına olanak vererek, özgül kromozomal lokuslarla karmaşık insan hastalıkları arasındaki ilişkiyi daha iyi belirler. GWAS bir hastalıktan (KAH, KY, miyokart enfarktüsü [ME], HT, hiperlipidemi [HL], kanser, inme gibi) etkilenen geniş hasta kitlelerinin taranmasına dayanır ve hastalıktan etkilenmiş kişilerde, sağlıklı bireylere göre hangi allel belirteçlerinin daha sık görüldüğünü araştırır. 2007'de 3 laboratuvar genom sekanslama tekniğiyle kromozom 9p21 üzerinde KAH ve ME için artmış risk taşıyan genetik çeşit tespit ettiler (Non-Afro Amerikan %75 insidans). 9p21 lokusu replikasyon artırıcılardan (enhancer) zengin karmaşık genomik bir bölgedir ve KAH için artmış risk taşıyan 58 kb'lık bir bölge barındırır. Bu genetik türün tek kopyasını taşıyanlarda KAH riski %25 iken, iki kopyasını taşıyanlarda %50'dir. Yakın zamanda bu bölgenin sadece KAH için değil aort anevrizması, iskemik inme, tip 2 DM, şiddetli periodondit, gliom ve melanom için de artmış risk teşkil ettiği gösterilmiştir.^[8-10] Avrupa ve Kuzey Amerika'da birkaç laboratuvarın oluşturduğu Koroner Arter Hastalığı Genetik Konsorsiyumu (Coronary Artery Disease Genetic Consortium) artmış KAH riski için 29 tane genetik çeşit tanımlamışlardır. Bunlardan sadece altı tanesi KAH için bilinen

risk faktörleriyle aynı doğrultuda hareket ederken geri kalanların etki mekanizması bilinmemektedir.^[11,12] KY çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabildiği için, gen sekanslama tekniği KAH'nın aksine KY konusunda daha kısıtlı kullanılabilir. Bununla birlikte KY ile ilişkili olabilecek birkaç lokus tanımlanmıştır. Bunlar arasında ısı şok proteinlerini kodlayan BAG3 ve HSPB 7 en önemlileridir ve dilate KMP'ye bağlı KY ile ilişkili bulunmuşlardır.^[13,14] Yüz binden fazla kişide gerçekleştirilen genom bazlı çalışmalarda HL ile ilişkili 95 lokus tespit edildi.^[15] Bu lokuslardan çoğunun daha önce KAH ilişkili olduğu gösterilmişti. Apo B antijeni, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü, PCSK 9 genleri bunlardan bazılarıdır. Son dönemlerde kardiyak disritmiler de genom sekanslama tekniklerinin konusu olmuşlardır. QT, PR intervalleri, QRS süresi fenotipik karakterler olarak seçilmiş, iyon kanallarını kodlayan ve dolayısıyla hücre içi elektrolit yoğunluklarını etkileyerek bu parametreleri belirleyen pek çok gen tanımlanmıştır.^[16,17] Ayrıca atriyum fibrilasyonu (AF) ve ME sonrası ventrikül fibrilasyonu (VF) ile ilişkili çok sayıda genetik lokus belirlenmiştir.^[18] Genetik sekanslama ile 4q25 ve 16q22 lokuslarının AF ve iskemik inme ile ilişkisi gösterilmiştir.^[19,20]

Proteomik bilimi ve kardiyovasküler patofizyoloji

Bir hücre, doku ya da organizmada sentezi yapılan proteinlerin tamamı 'proteom' olarak adlandırılır (yaklaşık 400 bin). 'Proteomik' ise proteomu inceleyen bilim dalıdır. Belirli koşullar altında proteinlerin tanımlanmasına, miktarının belirlenmesine, uğradıkları değişikliklere ve hücre içi veya dışı yerleşim yerlerine odaklanır. Proteomik genomik teknolojiye benzer şekilde protein mikrodizinleri kullanarak çevresel değişikliklere bağlı olarak proteinin yapısında, fonksiyonunda ve protein davranışında (fenotip) meydana gelen değişiklikleri inceler. Ateroskleroz, KAH, KMP, KY ve disritmiler gibi çoğu KVH, genetik yapıda meydana gelen çok sayıda defekt sonucu oluşur. Bu hastalıkların tanımlanması, erken tanısı, tedavisi ve takibi protein belirteçleri de içeren çok sayıda biyolojik belirtecin tümleşik bir şekilde kullanılmasını gerektirir. Yakın zamana kadar western blot analizi ve özgül antikorların kullanıldığı immünohistokimyasal teknikler, protein ekspresyonunu ve yerleşimini değerlendirmede kullanılan esas tekniklerdi. Bu teknikler daha önceden bilinen, seçilmiş ve sınırlı sayıda

protein setlerinin kullanıldığı göreceli olarak küçük ölçekli çalışmalara izin veriyordu. Bugünkü modern kütle spektrometresi (MS) tabanlı proteomik teknikler, binlerce proteinin ve post-translasyonel değişikliklerin aynı anda, sayısal ve yüksek çözünürlüklü analizine imkan sağlar. Genomik ve transkriptomik yaklaşımlarıyla birlikte proteomik tekniklerin kullanılması, karmaşık KVH patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaları ayrıntılı bir biçimde incelemize olanak sağlar. Aynı anda çok sayıda proteinin analizi, hastalıklara, yaşlanmaya ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı meydana gelen değişiklikleri saptamada kullanılacak çok sayıda biyobelirtecin araştırılmasına olanak sağlamıştır. Biyobelirteç arayışlarında en kolay ulaşılan ve sık kullanılan örnek plazmadır. Tek bir seferde en fazla insan proteini (>106) plazmadan elde edilebilir.^[5] Plazmadaki toplam protein kütlelerinin %90'ı yaklaşık 10 protein tarafından oluşturulur ve bunun da yarısı albümindir.^[5] KVH, plazmadaki protein belirteçlerin tanıda en çok kullanıldığı hastalıklardır. KVH'ların çoğunda plazma proteinleri (koagülasyon kaskadı ve negatif-pozitif düzenleyicileri >29 protein veya aterosklerozla ilişkili lipidlerin taşınmasında görevli >16 protein) veya damar duvarı ve/veya trombositlerle ilişkili proteinler doğrudan görev almaktadırlar.^[5] Ayrıca kanda taşınan çok sayıda enflamasyon düzenleyicisi direkt veya indirekt olarak KVH'larla ilişkilidirler. Miyosit hasarıyla ilişkili proteinlerin (troponin, CK-MB) kana salınımı da kardiyak hasarın direkt göstergesidir. Miyokart enfarktüsünde troponinlerin tek başına veya CK-MB ile kullanımı, beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP'nin kronik kalp yetersizliği (KKY) tanısında kullanımı, proteinlerin KVH tanısında kullanımına başarılı örneklerdir.^[21-24]

Lipidomik bilimi ve kardiyovasküler patofizyoloji

Lipidom bir organizmadaki tüm lipidleri ifade etmek için kullanılır. Lipidomik vücut sıvı, doku ve hücrelerindeki lipidlerin, lipidlerden köken alan araçların ve biyolojik sistemdeki fonksiyonlarının incelenmesini konu alır. Son yıllarda biyolojik sistemlerde lipidleri keşfetmek, belirlemek ve ölçümü için yoğun çaba harcanmaktadır. Modern kütle spektrometresi teknolojilerindeki son gelişmeler lipidom'ların genel değerlendirilmesinde çeşitli kolaylıklar sağladı (bilinen lipid moleküllerinin sayılarının ve patofizyolojik olaylarda yer alan yeni lipid türlerinin belirlenmesi).

Yüzlerce yeni lipid türü keşfedildi.^[5] Lipidomun karmaşık yapısı nedeniyle lipid araştırması zordur ancak KVH riski de sadece geleneksel risk faktörleriyle belirlenemez. Modern kütle spektrometresi ile elde edilen moleküler lipid tiplmesi KVH riski tahminini kolaylaştırır. Stegemann ve ark. MS tekniğiyle gerçekleştirdikleri çalışmalarında, insan karotis endarterektomi numunesinde, lipid analizi sonucunda 9 farklı sınıftan 150 lipid türü saptamış ve bunların 24 tanesinin sadece endarterektomi numunesinde olduğunu göstermişlerdir.^[25] Semptomlu ve semptomsuz hasta, dengeli ve dengesiz plak (aynı lezyonda) ayırımında; çoklu doymamış kolesterol esterleri ve belirli sfingomyelin türleri duyarlı plakta daha fazla olduğu saptanmıştır.^[25] 2000 yılında yapılan ileriye dönük, toplum bazlı Bruneck Çalışması'nda 10 yıllık gözlem sonucunda 90 KV olay tespit edilmiştir. Modern kütle spektrometresi ile 685 plazma numunesinden lipidler ayrıştırılmış ve KV olay yaşanan grupta kolesterol esterleri (KE), lizofosfatidilkolin, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin (PE), sfingomyelin ve triaçilgliserol (TAG) seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. En güçlü ilişki, düşük C ve çift bağ sayılı TAG (54:2), KE (16:1) ve PE (36:5) ile kurulmuştur.^[26] Total trigliseritten (TG) ziyade TG bileşenlerini (C ve çift bağdan fakir) KVH ve DM Tip 2 ile ilişkiyi belirlemektedir. Düşük C sayılı ve az sayıda çift bağ içeren KE'nin KAH ve insülin duyarlılığıyla ilişkisi gösterilmiştir. Kolesterol palmitoleat (KE 16:1) sadece ilerlemiş aterosklerotik plaklarda bulunur. Fosfatidil kolin (PC) (38:3), SM (34:2) ve Sfingomyelin (PE) (36:5) de KVH ile ilişkili diğer lipidlerdir.^[27,28]

Metabolomik bilimi ve kardiyovasküler patofizyoloji

Metabolom, bir insanda veya canlı organizmadaki düşük molekül ağırlıklı metabolit veya moleküllerin tamamına denir. Metabolomik ise insan veya hayvan biyolojik sıvılarındaki küçük moleküllerin ve metabolitlerin sistematik incelenmesidir. Sıklıkla insanın güncel sağlık durumuna en yakın ölçüttür. Metabolik profil, özgül bir metabolik yolağa ait metabolitlerin ve miktarlarının belirlenmesidir. Bugünkü tahminlere göre insan metabolomunda binlerce endojen metabolit yer almaktadır. Ekzojen ve endojen uyarılara yanıt olarak metabolik profilde hızlı bir değişim olur. Örneğin koroner tıkanmasından sonra 10 dk içinde dolaşan metabolamda ölçülebilir değişiklikler saptanır. Metabolomu değerlendirmede iki ana teknoloji bulunmak-

tadır; nükleer manyetik rezonans (NMR) ve ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry (UPLC-MS).^[5] Metabolom, enzimlerin molekülleri ayrıştırma, birleştirme ve dönüştürme reaksiyonlarının bir yansıması olduğu için, izotop işaretleme teknikleriyle metabolitlerin özgül yolaklardaki kinetikleri belirlenebilir ve yeni biyokimyasal reaksiyonlar saptanabilir (örn. Asetattan kolesterol biyosentezi). Metabolik profilin saptanmasında iki teknik kullanılır.^[5]

1. Hedefli (targeted) yaklaşım: Az sayıda belirli molekül,

2. Hedef gözetmeyen (untargeted) yaklaşım: Daha çok sayıda bilinen veya bilinmeyen molekülün araştırılması.

Örneğin; bir kanser popülasyonu kontrol popülasyonu ile önce hipotez-bağımsız yolla ve hedef gözetmeyen (untargeted) bir yaklaşımla karşılaştırılır. Hastalıklı grup ve kontrol grubu arasında etkilenen yolak belirlenir. Daha sonra bu yolak derinlemesine araştırılır. Kolon kanseri olanlarda kontrol grubuna göre sitrat siklusu baskılanmışken tersine protein ve DNA sentezinde kullanılmak üzere pürin ve amino asit sentezi kanserli hastalarda artmıştır. Hastalıkların erken tanısını koyabilmek için damar ve miyokart anormalliği gösteren karakteristik dolaşan moleküllerin saptanması gereklidir. Modern kardiyolojide tanı ve prognozu gösteren kısıtlı sayıda biyokimyasal belirteç vardır (özellikle troponin ve BNP). Bu iki biyobelirteç hastalığın erken tanısında (ME ve KKY için) mükemmel belirteçlerdir.^[5]

Oksidatif stress ve enflamasyon birçok KVH patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. C-reaktif protein dışında bu yolaklar için araştırılan belirteçler başarılı sonuçlar vermemiştir. Wurtz ve ark. (2015) başlangıçta KVH olmayan 7256 kişide ‘targeted’ metabolomik profil çıkarmış ve KVH olay riski için incelemişlerdir.^[29] İncelenen 68 metabolit içinden 19 tanesi KVH risk öngördürücüsü olarak belirlenmiştir (geleneksel risk faktörlerinden ve lipitlerden bağımsız olarak). Daha sonra bu 19 metabolit 6185 kişilik yeni 2 kohortta daha ileri bir teste tabi tutulmuş ve 5 metabolit KV olaylarla anlamlı bir ilişki içinde bulunmuştur. Bu araştırmacılar bu 5 metabolitin 4’ünü geleneksel risk tahmin skorlarına eklediklerinde, özellikle orta riskli grupta olmak üzere tahmin gücünde artma saptamışlardır. Çoğu KVH çok etmenli ve poligenik kalıtım

gösterir. Hastalığın fenotipinin ortaya çıkması için tek başına genetik mutasyon yetersizdir, gen-çevre etkileşimi sorumludur. Metabolomiğin hedefi olan alanlardan biri de bu etkileşimi ortaya koymaktır. Genetik olarak kodlanmış endojen metabolitlerle; diyet, ilaç tedavisi, sigara ve çevresel kirlilik gibi etkenlerin etkileşimi sonucu oluşan metabolik anormallikleri inceler. Aynı şekilde tedaviye yanıtı belirlemede de (responder/non-responder) metabolomik profilden yararlanabilir (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullananlar ile normal popülasyonun metabolik profilinin karşılaştırılması ve non-responderlara uygulanması gibi). 2002 yılında Brindle ve ark. 1H NMR (hidrojen1 işaretli NMR spektrometrisi) tekniğiyle normal koronerleri olan hastalarla 1, 2, 3 damar hastalarının serumlarını karşılaştırdılar ve KAH ciddiyetini ayırt etmede 1H işaretli metabolamların etkili olduğunu gösterdiler.^[30] Lewis ve ark. 2008 yılında septal ablasyon yapılan hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati 36 hastasını sadece koroner anjiyografi yapılan kontrol grubu ile karşılaştırdığında planlı ME yapılan grupta MS bazlı metabolit profil tekniğiyle pirimidin metabolizmasına, TCA siklusuna ve pentoz fosfat yolağına ait metabolitlerde ve değişiklikler tespit ettiler.^[31] Kang ve ark. 2011 yılında perheksilin ve trimetazidin gibi kalp metabolizmasını hedefleyen ajanlarla idrar metabolit profilinde meydana gelen değişiklikleri NMR spektroskopisi ile gösterdiler (asetat, aseton, metilmalonik asit, sitozin ve fenilasetilglisin ↑ buna karşın metilnikotinamid ↓).^[32] 2005 yılında Sabatine ve ark. Metabolomik analizle stres egzersiz testinde iskemi gelişen hastalarla gelişmeyen hastaları birbirinden ayırdedebildiler.^[33] Efor testinden hemen önce, efor sırasında ve efor sonrasında serum örnekleri toplanıp yüksek performanslı likit kromatografisi + MS uygulandı. İskemik hastalarda sitrik asit yolağına ait 6 metabolitin seviyesi daha yüksek saptandı.

-Omik Bilimlerinin Klinikte Rolü

-Omik bilim dallarına neden ihtiyacımız var?

Kardiyovasküler hastalıklar, tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, dünya genelinde halen en sık ölüm sebebidir. 2025 yılında KVH’ya bağlı mortalitenin dünya genelinde daha da artacağı öngörülmektedir ancak gelişmiş ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri ve sigara kullanımındaki azalma ile birlikte ölüm sıklıklarında da gerileme beklenmektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkeler ve coğrafya

için, risk faktörleri kontrol altına alınmadığı sürece, cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler olaylara bağlı ölümden belirgin artış olacağı öngörülmektedir.^[34] KVH'ları, risk altındaki kişileri tanımlayarak öngörmenin, hastalığa doğru ve erken tanı koymanın ve sonrasında doğru ve uygun tedavinin ölüm sıklığını önemli derecede azalttığı kanıtlanmıştır.^[35,36]

KVH'ların tanısında ve bireylerin kardiyovasküler olay riskini değerlendiren klinik skorlarda kullandığımız kardiyovasküler biyobelirteçlerin sayısı oldukça sınırlıdır ve uzun yıllardır kullanılan eski araçlardır. KVH tedavisinde de, birçoğu 30 yıl önce keşfedilmiş ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda, klinik kullanım için onay alan yeni kardiyovasküler ilaç sayısı oldukça azalmış durumdadır.^[37] Kardiyovasküler ilaçların geliştirilmesi ile ilgili kısıtlılıkları ortaya koyan başka bir bulgu ise her geçen yıl bu alanda gerçekleştirilen Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarının sıklığının azalmasıdır.^[38] Kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve tedavisinde yeni biyobelirteçlerin bulunup klinik pratiğe yerleştirilebilmesi için -omik bilimlere önemli yer tutmaktadır ve bu bilim dallarına olan ihtiyaç artmaktadır. Omik yaklaşımların tanı, tedavi ve takipte oldukça etkili olabilecekleri onkoloji bilim alanında gözlenmiştir.^[37] Bu bilim dallarına önem verilmesi gerekliliğinin bir diğer nedeni ise çağın yakalamaktır. Tıp pratiğinde bir sonraki aşama olarak nitelendirilen bireyselleştirilmiş tedavi ve hassas tıp uygulamaları -omik bilimlerinden elde edilen verilerle daha hızlı şekilde kullanıma sokulmaya başlanmıştır.^[39,40] Klinikçilerin ME ve inme için genomik ve diğer omik bilimlerdeki farkındalığını artırmak, eğitim ve bilgilendirilmelerini sağlamak amacıyla Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC- American College of Cardiology) tarafından son yıllarda bir çok rapor yayımlandı. Bunlar, KVH'ların önlenmesinde ve tedavisinde genetik ve genomik bilimi, kardiyologlar ve nörologlar için genetik ve genomik bilimlerinin basit tanımlamaları ve muhtemel uygulamaları, genetik, kardiyovasküler genetik hakkında okur yazarlığının artırılması, kardiyovasküler araştırmalar için elektronik sağlık sisteminin genomik bilimi ile birleştirilmesi, çevrenin, beslenmenin etkisi ve gen ilişkisi konularını içermektedir.^[41-45] -Omik bilimlerinin klinikçiler tarafından tanınması ve içselleştirilmesi ise zaman alacak bir süreçtir ancak bu sürecin hızlanarak devam edeceği ve daha çok önem kazanacağı söylenebilir.

Omik bilimlerini nasıl kullanabiliriz?

-Omik bilimlerinin tanı amacıyla kullanılabilmesi için, bu bilimler hakkında klinisyenlerin bilgilendirilmesi ve bu yaklaşımla elde edilen yeni biyobelirteçlerin klinikte uygulanabilir olması gerekmektedir. Biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ise, hastalıkları öngörme, risk altındaki kişileri belirleme, prognozu gösterme, tedaviye yanıtı gösterme, ilaç duyarlılığını, doz aralığını ve toksitesini belirleme gibi konularda özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olarak bilgi vermesi gerekmektedir.^[46] Bu biyobelirteçlerin üretilmesi ve sonrası klinik senaryolarda denenmesi ve kullanıma sokulması da uzun ve zorlu bir süreçtir.^[47] -Omik bilimlerinin birbiri ile olan karmaşık ilişkisi, geno-fizyopatolojik süreçlerin ortaya konulmasını zorlaştırırsa da, bu alandaki çalışmalar artarak devam etmektedir.

Omik bilimlerinin kullanım alanları/amaçları

Genomik bilimi

Halen kromozom anomalilerinde ve bazı monogenik bozukluklar için genetik testler uygulanabilmektedir. Çalışılabilen mutasyon sayısı ve çeşitliliği bunları yapan merkezlerin kapasitesine göre değişmektedir. Bugün KMP'ler, aritmiler ve aortapatiler ile ilgili en sık rastlanan gen mutasyonları bildirilmektedir.^[45] (Tablo 1).

Yeni genetik yaklaşımlar tek tek hastalıkların tanımlanmasından ziyade tüm DNA'nın değerlendirilmesine odaklanmaktadır. İnsan genomu projesi ile birlikte ateroskleroz ile ilişkili 52 adet lokusun, koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilgili 200'ün üzerinde lokusun tanımlanması, bu alanların günlük pratikte incelenerek, erken tanı koyma ve korumada etkili olacağı düşüncesi ile heyecan yaratmıştır.^[8-10,48] Tanımlanan lokuslardaki tek nükleotid polimorfizmleri, monogenik bozukluklardan farklıdır. Ayrıca tek gen tek protein ilişkisi poligenik bozukluklarda izlenmez. Tüm bu nedenlerle tek nükleotid polimorfizmi daha sık görülse de fenotipe etkisi sınırlı kalmaktadır. Fenotipe olan sınırlı etki ise klinik pratikte kullanımlarını kısıtlamıştır. Ayrıca tek nükleotid polimorfizmlerinin KVH'nın sadece %15 kadarından sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda tek nükleotid polimorfizminin genellikle Amerika ve Avrupa popülasyonlarında incelendiği görülmektedir. Koroner arter hastalığı ile ilişkili olarak tanımlanan bazı lokusların aynı zamanda KVH risk faktörleri ile

Tablo 1. Klinik pratikte en sık incelenebilen ve raporlanabilen genler

Test	Gen
Aritmojenik sağ ventrikül displazisi	PKP2
	DSP
	DSC2
	TMEM43
	DSG2
Hipertrofik kardiyomiyopati	TPM1
	MYL3
	ACTC1
	PRKAG2
	GLA
Brugada sendromu	MYBPC3
	MYH7
	TNNT2
	TNNI3
Uzun QT sendromu	KCNQ1
	KCNH2
	SCN5A
Katekolaminerjik PVT	RYR2
Ailesel hiperkolesterolemi	LDLR
	APOB
	PCSK9
Ailesel torasik aorta anevrizması ve diseksiyonu / Marfan sendromu	TGFBR1
	TGFBR2
	SMAD3
	ACTA2
	MYLK
	MYH11
FBN1	

ACTA2: Alfa aktin 2 (düz kas,aorta); ACTC1: Alfa aktin 1 (kalp kası); APOB: Apolipoprotein B; DSC2: Desmoglein 2; DSG2: Desmoglein 2; DSP: Desmoplakin; FBN1: Fibrilin 1; GLA: Galaktosidaz alfa; KCNH2: Voltaj kapılı potasyum kanalı ailesi H üyesi 2; KCNQ1: Voltaj kapılı potasyum kanalı ailesi Q üyesi 1; LDLR: Düşük dansiteli lipoprotein reseptör; MYBPC3: Miyozin baülayıcı protein C; MYH11: Miyozin ağır zincir 11; MYH7: Miyozin ağır zincir 7; MYL3: Miyozin hafif zincir 3; MYLK: Miyozin hafif zincir kinaz; PCSK9: Prporetin konvertaz subtilizing/keksin tip 9; PKP2: Plakofilin 2; PRKAG2: AMP ile aktive olan nonkatalitik protein kinaz gama subunitesi 2; RYR2: Riyanodin reseptör 2; SCN5A: Voltaj kapılı sodyum kanalı alfa subunitesi 5; SMAD3: SMAD aile üyesi 3; TGFBR1: Dönüştürücü büyüme faktörü beta reseptör 1; TGFBR2: Dönüştürücü büyüme faktörü beta reseptör 2; TMEM43: Transmembran protein 43; TNNI3: Kardiyak tip troponin tip 3; TNNT2: Kardiyak tip troponin tip 2; TPM1: Tropomiyozin 1.

de ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[41,49] Çalışmalarda bulunan lokuslar ayrıca, KAH/ateroskleroz gelişiminden çok, erken ME'yi göstermektedir. Ortaya konu-

lan araştırmalara rağmen, beklenilen aksine İnsan Genomu Projesi ve DNA analizi tanı alanında kardiyovasküler hastalıklar için istenen sonuçları şimdilik vermemiştir.^[41,48,50,51]

Genetik risk skorlamaları

İnsan Genomu Projesi ile elde edilen bilgiler ile genetik risk skorları oluşturulmuş ve bunlar kullanılmaya başlanmıştır. Genetik risk skorları her allele bir puan verilerek oluşturulup bu verilerin geleneksel risk skorlamalarına eklenmesinin daha iyi hastalık öngörme değerleri sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır.

Bu konuda çok sayıda çalışma 2010 yılından itibaren yayımlanmaya başladı. İlk yayımlanan çalışmalarda genetik risk skorları için kullanılan lokus sayısı az iken gelişmelerle birlikte kullanılan lokus sayısı arttı.

Ripatti ve ark.^[52] ile Paynter ve ark.^[53] yaptıkları çalışmalarda genetik risk skorlamasının, geleneksel risk skorlamalarına eklenmesinin daha iyi risk öngörme değerleri sağlamadığını göstermişlerdir. Thannassoulis ve ark.^[54] ile Hughes ve ark.^[55] değişik sayıda tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) kullanarak ürettikleri genetik risk skorlama sistemleri ile, genetik risk skorlamalarının, geleneksel risk skorlama yöntemlerine göre daha hastalık için daha iyi öngörme sağladıklarını belirtmişlerdir. Tikkanen ve ark.^[56] yaptıkları çalışmada iki aşamalı incelemeyle birlikte orta riskteki hastaları belirlemişler ve ilk KVO yaşanmasında genetik risk skoru kullanımının geleneksel risk faktörlerine göre daha iyi öngörme değerlerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Ganna ve ark.^[57] çalışmalarında değişik sayıda TNP içeren genetik risk skorlarını kullanmışlardır. KAH ve akut koroner sendromu öngörmeye, genetik risk skorlarını geleneksel risk faktörlerine göre makul olarak daha iyi olduğunu saptamışlardır; ancak çalışmada aile öyküsü geleneksel yöntemlerde kullanılmamıştır. Weijmans ve ark.^[58] çalışmalarında TNP ile oluşturdukları genetik 30 risk skorunun SMART risk skorundan farklı olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalarda dikkat edilecek nokta ise incelemeye aile öyküsünün eklenmesi durumunda faydanın kaybolması veya azalmasıdır. Aile öyküsünün geleneksel risk skorlama yöntemleri içinde kullanılıp kullanılmaması önem taşımaktadır. Abraham ve ark.^[59] yaptığı çalışmada ise değişik bir algoritma izlenerek KAH ile anlamlı olarak ilişkili olan alanlar yerine belirli bir korelasyon taşıyan

yaklaşık 49000 tek nükleotid polimorfizmi ile değerlendirme yapıldı. Çalışmaya birçok popülasyon dahil edilmiştir. Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC-American College of Cardiology) ve Framingham Risk Skorlamasına (Framingham Risk Score System), genetik risk skorlarının eklenmesinin daha iyi öngörme değerleri verdiği bulunmuştur. ayrıca genetik risk skoru yüksek olanların kardiyovasküler olay geçirme sıklığının da artmış olduğu gösterilmiştir.

Genetik risk skorlama sistemlerinin tedaviye karar verme üzerinde etkisinin değerlendirildiği çalışmalar da son yıllarda yayımlanmaya başlamıştır. Kullo ve ark.nın^[60] ileriye dönük olarak planladıkları bir çalışmada geleneksel risk faktörleri ile birlikte genetik risklerin veri tabanında verilmesi, statin tedavisine başlama sıklığında artışa neden olmuş ve altı ay sonunda genetik risk verisi kullanılan grubun kontrol grubuna göre daha düşük LDL seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Genetik risk değerlendirmesinin hastaların tedavisinde önemli rol oynayabileceği ve klinikçiler tarafından kullanılabilirliği gösterilmiştir.^[60] Mega ve ark.^[61] yaptığı çalışmada ise genetik risk skorlarının statin tedavisinin faydası ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, statin tedavisinin en çok genetik olarak yüksek riski bulunanlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Üretilen genetik risk skorlama sistemlerinin, yakın zamanda klinik pratikte kullanılmaya başlanacağı tahmin edilmektedir.

Proteomik bilimi

Proteinler metabolizmanın işlevinde asıl elemanlar olduğundan, proteinlerin analizinin tanı ve tedavide etkili olacağı düşünülmüştür. Ancak sayıları 600 binden fazla olduğu için bu oldukça zorlu bir süreçtir.^[62] Son yıllarda çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bu yayınlarda KVH ile ilişki saptanmış çok sayıda protein vardır ancak tanıda kullanılabilmesi için biyobelirteç özelliklerini taşıyan molekül bulunmamaktadır.^[62-70] Çalışmaların hala sürdüğü bazı moleküller; akut koroner sendromda kalp tipi yağ asiti bağlayıcı protein ve KY'de quiescin sülfidril hidroksilaztır.^[65,69,71] Klinikte kullanıma en yaklaşmış olan aynı zamanda bir metabolit de olan co-peptindir.^[36] Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Israrcı ST-Segment Yükselmesi Belirtileri Göstermeyen Hastalarda Akut Koroner Sendromların Tedavi Kılavuzu'nda da (2015) akut koroner sendromlarda yüksek negatif tahmin değeri nedeni ile co-peptinin troponinler ile birlikte kullanılmasının faydalı olabileceği vurgulanmıştır.^[36]

Metabolomik ve lipidomik bilimleri

Metabolomik ve lipidomik çalışmalar sonucunda elde edilen metabolitlerin ve lipitlerin tanıda kullanılabilmesi için yürütülen çalışmalar da proteomik çalışmalar sonrasında hız kazanmıştır ve yüzlerce metabolit ve lipid KVH ile ilişkili bulunmuştur.^[64,72-80] Triaçilgliserol, fosfotidiletalamin ve kolesterol esterlerinin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu ve geleneksel risk faktörlerine eklenmelerinin KAH'ı öngörme olanağını artırdığı ileriye dönük bir çalışma ile gösterilmiştir.^[26] Bu ajanların dışında fosfotidilkolin ve açikarnitinlerin de KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[81-83] KY ile psodouridin ve 2-oksoglutarat moleküllerinin ilişkili olabileceği de belirlenmiştir. Özellikle psodouridinin kreatinin ile yüksek etkileşim içinde olması bağımsız bir biyobelirteç olamayacağını göstermektedir. Akut koroner sendromlarda ise dokasakesanoik asit düzeylerinin ve özellikle dalı zincirli aminoasitler ve metabolitlerinin (arjinin/ortnitin ve sitrulin gibi) arttığı gösterilmiştir.^[64,72,74-76,78, 84]

-Omik Bilimlerinin Tedavide Rolü

Farmakogenetik

-Omik bilimleri ile tedavi alanında çalışmalar özellikle farmakogenetiğe yönelmiştir. Bu alanda antitrombotikler varfarin ve statinler en çok incelenen ilaç gruplarıdır.^[39,85]

Çok kapsamlı bir alan olmasına rağmen özetlemek gerekirse; statinler için "çözünebilir taşıyıcı organik anyon taşıyıcı aile üyesi 1B1" mutasyonunun plazmada dolaşan simvastatin dozunun artmasına sebep olduğu ve miyopati ve ilaç uyumsuzluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Apolipoprotein E3 ilişkili polimorfizmler tüm statinler için ve hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz ile ilişkili polimorfizmler simvastatin için, ilaç etkisinin azalması ile ilişkilidir.^[39,85-94] Hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz enzimi için tanımlanmış bazı polimorfizmlerin statin kullanımı ile birlikte yeni tip II diabetes mellitus gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir.^[95]

Varfarin ile ilişkili sitokrom P2C9, vitamin K Epoksit redüktaz kompleks altünitesi 1, gamma-glutamil karboksilaz mutasyonları daha düşük doz ilaçla yüksek INR değerleri ile ilişkilidir. Sitokrom P4F2 ve kalumenin genleri ilacın etkin konsantrasyonunun azalmasına ve trombotik olaylara neden olmaktadır.^[96-101]

Klopidogrel direnci oldukça popüler bir konu olmakla beraber sitokrom P2C19 geninde meydana gelen farklı mutasyonlar ilacın etkisini değiştirebilmektedir. Aynı enzim için tanımlanan değişik polimorfizmlerden bazıları ilacın etkinliğini azaltırken, diğerleri artırmaktadır (Tablo 2).^[102-106] Aspirin insanların %99'unun üzerinde etkilidir ancak bazı mutasyonlar (platelet endotelial agregasyon reseptör 1) ilacın etkisinin azalmasından sorumlu tutulabilir.^[107] Diğer ilaç gruplarında da etkinlik ve yan etkiler ile ilişkili olabilecek çeşitli mutasyonlar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Gen Tedavisi

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde gerçekleştirilmeye çalışılan konu ile ilgili bir diğer tedavi türü gen tedavisidir ve bu konuda oldukça umut beslenmektedir. Gen transferine dayanan bu tedavide genler viral ve non-viral olmak üzere iki yöntem ile aktarılabilir. Nonviral olarak çıplak plasmid DNA veya lipid kompleksleri ile DNA aktarımı sağlanabilir. Kullanılan viral ajanlar ise; adenovirüsler, adeno-ilişkili virüsler, retrovirüsler ve lentivirüslerdir. Genlerin aktarılması için gen içeren vektörlerin dokuya aktarılmasında çeşitli yollar mevcuttur. Bunlar arasında miyokart enjeksiyonu ve koroner perfüzyon en sık kullanılanlardır. Bunların dışında, aortik klemp sol ventrikül infüzyonu, epikardiyal boyama, ultrason ve mikrobalon, elektroporasyon gibi yöntemler de denenmiştir.^[108-110]

Gen tedavisi ile de yapılmış çok sayıda prelinik-klinik çalışma mevcuttur. Gen tedavisi kullanılmaya çalışılan alanlar temel olarak üçe ayrılabilir, bunlar; aritmi, KAH ve KY'dir. Aritmi alanında, voltaj kapılı potasyum kanalı ailesi H üyesi 2 (KCNH2-G628S), kardiyak sodyum kanalı 4a (SCN4a), konneksin 32, konneksin 40, konneksin 43, sarkoplazmik/endoplasmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA2a), adenil siklaz 1, adenil siklaz 6, potasyum iyon kanalı (Kir2.1) moleküler hedefleri denense de tüm çalışmalar prelinik aşamada kalmıştır. KAH için vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, hipoksi ile tetiklenebilir faktör büyüme faktörleri denenmiş ancak başarı sağlanamamıştır.^[109,110] Özellikle KY üzerine yoğunlaşan çalışmalarda faz 2 aşamasına geçilebilmiştir. Bu çalışmalarda sarkoplazmik/endoplasmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA2a), stromal hücre kaynaklı faktör, adenil siklaz transferi

hedeflenmiştir. 2015 yılında STOP-HF çalışmasında stromal hücre kaynaklı faktör 1, plazmid ile endomi-yokardiyal enjeksiyon yöntemi ile aktarılmış, çalışmaya toplam doksan üç hasta dahil edilip, ajami 30 mg, 15 mg alan iki tedavi grubu ve plasebo grubu olarak randomize edilmiştir. On iki hafta takip sonucunda, düşük doz tedavi alan grupta BNP değerlerinde yükselme ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma izlenmiştir. Yüksek doz tedavi alan grupta ise ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme görülmüştür.^[111] 2016 yılında CUPID2 çalışmasında ise SERCA2a, adeno-ilişkili virus 1 intrakoronar infüzyon yöntemi ile faz 2b çalışmada 123 hastaya aktarılmıştır. Çalışmada 127 olguluk plasebo tedavi alan kontrol grubu da bulunmaktadır. Yaklaşık 18 ay takip sonrası KY sıklığında ve mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır.^[112] Diğer bir çalışmada ise adenil siklaz, adenovirüs 5 aracılığı ve intrakoronar infüzyon ile aktarılmıştır. Bu çalışmaya 56 hasta alınmasına rağmen, analizler en yüksek dozu alan 24 hasta ve plasebo grubunda yer alan 14 hasta dahil edilerek yapılmıştır. On iki haftalık takip sonrasında ejeksiyon fraksiyonunda değişme gözlenmemiş ancak dP/dt değerlerinde gen transferi yapılan grupta iyileşme saptanmıştır.^[113] Özetle gen transferi çalışmalarının hiçbirinde KV fayda açısından göze çarpan bir etkililik saptanmamıştır.

Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından -Omik Bilimlerinin Gelecek Hedefleri

Hasta yönetimi ve tedavisinin kişiselleştirilmesi amacıyla sağlık sistemi veri tabanlarında hastaların tüm genom analizi ve -omik verileri ile elde edilen bilgileri paylaşarak daha etkili ve doğru karar vermek, kişiye özgü tedavi sağlamak hedeflenmektedir. Ön gördürücü değerlerin de geliştirilmesi ve kişilerin hastalık öncesinde korunması amaçlanmaktadır.^[40,114,115] Tabii ki, bu sistemlerde sadece hekimlerin değil, biyomedikal mühendislerinin, biyoinformatik merkezlerinin, uygun iletişim ağının, gerekli laboratuvarların ortak çalışması gerekmektedir.^[39] Bunlara ek olarak çeşitli ilaç gruplarının genetik çeşitlilik ile etkinlikleri arasında ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir.^[108] Sağlık profesyonelleri arasında -omik bilimlerinin farkındalığının artırılması, tanı, prognoz ve tedavide bu yöntemlerle elde edilen yeni biyobelirteçlerin kullanılması, tedavinin bireyselleştirilmesine vesile olacak ve 'hastalık yoktur, hasta vardır' öğretisi anlamını pekiştirecektir.

Tablo 2. İlaçlar ile ilgili mutasyonlar ve etkileri

Statinler	
APOE	Tüm statinler ile ilaç etkisinin azalması
HMGCR	İlaç etkisinin azalması (simvastatin)
SLCO1B1	Simvastatin plazma miktarında artma ve miyopati ve ilaç uyumsuzluğu
KIF-6	Pleiotropik etkiler
Varfarin	
CYP4F2	Düşük plazma dozu, embolik olaylar, doz titrasyonunda zorluk
CALU	Düşük plazma dozu, embolik olaylar, doz titrasyonunda zorluk
CYP2C9	Yüksek plazma dozu, kanama, doz titrasyonunda zorluk
VKORC1	Yüksek plazma dozu, kanama, doz titrasyonunda zorluk
GGCX	Yüksek plazma dozu, kanama, doz titrasyonunda zorluk
Klopidogrel	
CYP2C19*2	İlaç etkisinde artış, kanama
CYP2C19*17	İlaç etkisinde azalma, trombotik olaylar
ABCB1	İlaç etkisinde artış, kanama
Asetilsalisilik asit	
PTGS1/PTGS2	İlaç etkisinde azalma, trombotik olaylar
LPA	İlaç etkinliğinde artma
PEAR 1	İlaç etkisinde azalma, trombotik olaylar
Diüretikler	
ADD1	Diüretik direnci, kardiyovasküler olay riskinde artış
NEDD4L	Na duyarlılığı, kardiyovasküler olay riskinde artış
NPPA	Kardiyovasküler olay riskinde azalma
B-blokerler	
ADRB1	Kan basıncında ve kalp hızında belirgin azalma
ADRB2	Kan basıncında ve kalp hızında belirgin azalma, ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme
GRK 5	Kardiyovasküler olay riskinde azalma
GRK 4	Kardiyovasküler olay riskinde artış
CYP2D6	Kan basıncında ve kalp hızında belirgin azalma, bradikardi
ACE inhibitörleri	
ACE	Kardiyovasküler olay riskinde artış
AGTR1	Kardiyovasküler olay riskinde azalma
AGTR2	Kardiyovasküler olay riskinde artış
CA kanal blokörleri - antiaritmikler	
CYP2D6	Metabolizma değişiklikleri

APOE: Apolipoprotein E; ABCB1: ATP bağlayıcı kaset ailesi üyesi B1; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ADD1: Alfa-addusin geni; ADRB1: Adrenoseptör Beta 1; ADRB2: Adrenoseptör Beta 2; AGTR1: Anjiyotensin reseptör tip I; AGTR2: Anjiyotensin reseptör tip II; CALU: Kalumenin; CYP2C19*17: Sitokrom P 2C19*17; CYP2C19*2: Sitokrom P 2C19*2; CYP2C9: Sitokrom P 2C9; CYP2D6: Sitokrom P 2D6; CYP4F2: Sitokrom P 4F2; GGCX: gamma-glutamil karboksilaz; GRK 4; G protein-kenetli reseptör kinaz 4; GRK 5: G protein-kenetli reseptör kinaz 5; HMGCR: Hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz; KIF-6: Kinezin aile üyesi 6; LPA: Lipoprotein A; NEDD4L: Nöral öncü hücrece eksprese edilen gelişimsel indirgenmiş gen-4 benzeri; NPPA: Atrial natriüretik prekürsör A; PEAR: Platelet endotelial agregasyon reseptör 1; PTGS1: Prostaglandin-endoperoksit Sentetaz 1; PTGS2: Prostaglandin-endoperoksit Sentetaz 2; SLCO1B1: Çözünbilen taşıyıcı organik anyon taşıyıcı aile üyesi; VKORC1: Vitamin K epoksit redüktaz kompleks alt ünitesi 1.

İlgi çakışması (conflict of interest): Bildirilmemiştir.**Kaynaklar**

1. Annual Meeting, February 6th, 1865. *Trans Microsc Soc J* 1865;13:16–7. [\[CrossRef\]](#)
2. Johannsen W. *Elemente der exakten erblichkeitslehre. Deutsche wesentlich erweiterte ausgabe in fünfundzwanzig vorlesungen.* Smithsonian Institution; 1909. [\[CrossRef\]](#)
3. Human Genome Sequencing Consortium I. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931–45. [\[CrossRef\]](#)
4. Gilbert W. Why genes in pieces? *Nature* 1978;271:501.
5. Marín-García J. *Methodologies in the Era of Cardiovascular “Omics” Post-Genomic Cardiology.* Elsevier BV 2014. p. 15–55. [\[CrossRef\]](#)
6. Liew C-C, Dzau VJ. *The Gene in the Twenty-First Century. Cardiovascular Genetics and Genomics for the Cardiologist.* Wiley-Blackwell 2008. p. 1–15.
7. Sanger F. Sequences, Sequences and Sequences. *Annu Rev Biochem* 1988;57:1–29. [\[CrossRef\]](#)
8. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R, Wells G, Lau P, Naing T, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1671–7. [\[CrossRef\]](#)
9. Harismendy O, Notani D, Song X, Rahim NG, Tanasa B, Heintzman N, et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- γ signalling response. *Nature* 2011;470:264–8. [\[CrossRef\]](#)
10. Roberts R, Stewart AF. 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease. *Clin Chem* 2012;58:104–12. [\[CrossRef\]](#)
11. Preuss M, König IR, Thompson JR, Erdmann J, Absher D, Assimes TL, et al. Design of the Coronary ARtery DIsease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:475–83. [\[CrossRef\]](#)
12. Mehta NN. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;4:465–6.
13. Smith NL, Felix JF, Morrison AC, Demissie S, Glazer NL, Loehr LR, 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;3:256–66. [\[CrossRef\]](#)
14. Villard E, Perret C, Gary F, Proust C, Dilanian G, Hengstenberg C, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32:1065–76. [\[CrossRef\]](#)
15. Teslovich TM, Musunuru K, Smith A V, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707–13. [\[CrossRef\]](#)
16. Pfeufer A, Sanna S, Arking DE, Muller M, Gateva V, Fuchsberger C, et al. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nat Genet* 2009;41:407–14. [\[CrossRef\]](#)
17. Pfeufer A, van Noord C, Marcianti KD, Arking DE, Larson MG, Smith AV, et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet* 2010;42:153–9. [\[CrossRef\]](#)
18. Sotoodehnia N, Isaacs A, de Bakker PIW, Dorr M, Newton-Cheh C, Nolte IM, et al. Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction. *Nat Genet* 2010;42:1068–76. [\[CrossRef\]](#)
19. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41:876–8. [\[CrossRef\]](#)
20. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet* 2010;42:240–4. [\[CrossRef\]](#)
21. Horvatovich P, Hoekman B, Govorukhina N, Bischoff R. Multidimensional chromatography coupled to mass spectrometry in analysing complex proteomics samples. *J Sep Sci* 2010;33:1421–37. [\[CrossRef\]](#)
22. Prokopi M, Mayr M. Proteomics: A Reality-Check for Putative Stem Cells. *Circ Res* 2011;108:499–511. [\[CrossRef\]](#)
23. Zhao Y, Jensen ON. Modification-specific proteomics: Strategies for characterization of post-translational modifications using enrichment techniques. *Proteomics* 2009;9:4632–41.
24. Yates JR, Ruse CI, Nakorchevsky A. Proteomics by Mass Spectrometry: Approaches, Advances, and Applications. *Annu Rev Biomed Eng* 2009;11:49–79. [\[CrossRef\]](#)
25. Stegemann C, Drozdov I, Shalhoub J, Humphries J, Ladroue C, Didangelos A, et al. Comparative lipidomics profiling of human atherosclerotic plaques. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:232–42. [\[CrossRef\]](#)
26. Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, Langley SR, Mangino M, Mayr U, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based bruneck study. *Circulation* 2014;129:1821–31. [\[CrossRef\]](#)
27. Meikle PJ, Wong G, Tsorotes D, Barlow CK, Weir JM, Christopher MJ, et al. Plasma Lipidomic Analysis of Stable and Unstable Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2723–32. [\[CrossRef\]](#)
28. Miller CD, Thomas MJ, Hiestand B, Samuel MP, Wilson MD, Sawyer J, et al. Cholesteryl Esters Associated With Acyl-CoA:cholesterol Acyltransferase Predict Coronary Artery Disease in Patients With Symptoms of Acute Coronary Syndrome. *Acad Emerg Med* 2012;19:673–82. [\[CrossRef\]](#)
29. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, et al. Metabolite Profiling and Cardiovascular Event Risk: A Prospective Study of 3 Population-Based Cohorts. *Circulation* 2015;131:774–85. [\[CrossRef\]](#)

30. Brindle JT, Antti H, Holmes E, Tranter G, Nicholson JK, Bethell HWL, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using ¹H-NMR-based metabolomics. *Nat Med* 2002;8:1439–45. [\[CrossRef\]](#)
31. Lewis GD, Wei R, Liu E, Yang E, Shi X, Martinovic M, et al. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury. *J Clin Invest* 2008;118:3503–12. [\[CrossRef\]](#)
32. Kang S-M, Park J-C, Shin M-J, Lee H, Oh J, Ryu DH, et al. ¹H nuclear magnetic resonance based metabolic urinary profiling of patients with ischemic heart failure. *Clin Biochem* 2011;44:293–9. [\[CrossRef\]](#)
33. Sabatine MS. Metabolomic Identification of Novel Biomarkers of Myocardial Ischemia. *Circulation* 2005;112:3868–75.
34. Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, Arnett DK, Bonita R, Gaziano TA, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke. *Circulation* 2016;133:e674–90.
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capotano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81. [\[CrossRef\]](#)
36. Roffi M, Patrono C, Collet J-PJ, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:1101–6.
37. Fordyce CB, Roe MT, Ahmad T, Libby P, Borer JS, Hiatt WR, et al. Cardiovascular drug development: Is it dead or just hibernating? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1567–82. [\[CrossRef\]](#)
38. Hwang TJ, Lauffenburger JC, Franklin JM, Kesselheim AS. Temporal trends and factors associated with cardiovascular drug development, 1990 to 2012. *JACC Basic to Transl Sci* 2016;1:301–8. [\[CrossRef\]](#)
39. Zaiou M, El Amri H. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically-guided therapy and personalized medicine. *Clin Genet* 2016.
40. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:591–602. [\[CrossRef\]](#)
41. Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, Basson CT, Chakravarti A, Ellinor PT, et al. Genetics and Genomics for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:2813–51. [\[CrossRef\]](#)
42. Musunuru K, Hickey KT, Al-Khatib SM, Delles C, Fornage M, Fox CS, et al. Basic concepts and potential applications of genetics and genomics for cardiovascular and stroke clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:216–42. [\[CrossRef\]](#)
43. Hall JL, Ryan JJ, Bray BE, Brown C, Lanfear D, Newby LK, et al. Merging Electronic Health Record Data and Genomics for Cardiovascular Research. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:193–202. [\[CrossRef\]](#)
44. Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, Ideraabdullah F, Kris-Etherton PM, Ordovás JM, et al. Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:291–313. [\[CrossRef\]](#)
45. Mital S, Musunuru K, Garg V, Russell MW, Lanfear DE, Gupta RM, et al. Enhancing Literacy in Cardiovascular Genetics: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:448–67. [\[CrossRef\]](#)
46. Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, et al. Cardiac Troponin Increases Among Runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med* 2007;49:137–43. [\[CrossRef\]](#)
47. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail* 2013;1:1–20.
48. Nikpay M, Goel A, Won H-H, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics*. 2015;47:1121–30. [\[CrossRef\]](#)
49. Ashley EA, Hershberger RE, Caleshu C, Ellinor PT, Garcia JGN, Herrington DM, et al. Genetics and Cardiovascular Disease A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:142–57. [\[CrossRef\]](#)
50. Roberts R, Marian AJ, Dandona S, Stewart AFR. Genomics in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2029–37.
51. Feero WG, Guttmacher AE, O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011;365:2098–109. [\[CrossRef\]](#)
52. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet (London, England)* 2010;376:1393–400.
53. Paynter NP, Chasman DI, Paré G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *Jama* 2010;303:631–7. [\[CrossRef\]](#)
54. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, et al. A Genetic Risk Score Is Associated With Incident Cardiovascular Disease and Coronary Artery Calcium: The Framingham Heart Study. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2012;5:113–21. [\[CrossRef\]](#)
55. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 2012;7:e40922. [\[CrossRef\]](#)
56. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic Risk Prediction and a 2-Stage Risk Screening Strategy for Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2261–6. [\[CrossRef\]](#)
57. Ganna A, Magnusson PKE, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Arnlov J, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2267–72. [\[CrossRef\]](#)
58. Weijmans M, de Bakker PIW, van der Graaf Y, Asselbergs FW, Algra A, Jan de Borst G, et al. Incremental value of a

- genetic risk score for the prediction of new vascular events in patients with clinically manifest vascular disease. *Atherosclerosis* 2015;239:451–8. [\[CrossRef\]](#)
59. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;21:450. [\[CrossRef\]](#)
 60. Kullo IJ, Jouni H, Austin EE, Brown SA, Kruisselbrink TM, Isseh IN, et al. Incorporating a Genetic Risk Score Into Coronary Heart Disease Risk Estimates: Effect on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (the MI-GENES Clinical Trial). *Circulation* 2016;133:1181–8. [\[CrossRef\]](#)
 61. Mega JL, Sirtziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: An analysis of primary and secondary prevention trials. *The Lancet* 2015;385:2264–71. [\[CrossRef\]](#)
 62. Lindsey ML, Mayr M, Gomes A V., Delles C, Arrell DK, Murphy AM, et al. Transformative impact of proteomics on cardiovascular health and disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:852–72. [\[CrossRef\]](#)
 63. Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo Ó, López JA, Egido J. Proteomic Strategies in the Search of New Biomarkers in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2009–16. [\[CrossRef\]](#)
 64. Ganna A, Salihovic S, Sundström J, Broeckling CD, Hedman AK, Magnusson PK, et al. Large-scale metabolomic profiling identifies novel biomarkers for incident coronary heart disease. *PLoS Genet* 2014;10:e1004801. [\[CrossRef\]](#)
 65. Beck HC, Overgaard M, Melholt Rasmussen L. Plasma proteomics to identify biomarkers – application to cardiovascular diseases. *Transl Proteomics* 2015;7:40–8. [\[CrossRef\]](#)
 66. Barallobre-Barreiro J, Chung Y-L, Mayr M. Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease | La proteómica y la metabolómica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:657–61. [\[CrossRef\]](#)
 67. Sharma P, Cosme J, Gramolini AO. Recent proteomic advances in cardiac cells. *J Proteomics* 2013;81:3–14. [\[CrossRef\]](#)
 68. Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, Drozdov I, Yin X, Fernández-Caggiano M, et al. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2012;125:789–802. [\[CrossRef\]](#)
 69. Basak T, Varshney S, Akhtar S, Sengupta S. Understanding different facets of cardiovascular diseases based on model systems to human studies: A proteomic and metabolomic perspective. *J Proteomics* 2015;127:50–60. [\[CrossRef\]](#)
 70. Prentice RL, Zhao S, Johnson M, Aragaki A, Hsia J, Jackson RD, et al. Proteomic risk markers for coronary heart disease and stroke: validation and mediation of randomized trial hormone therapy effects on these diseases. *Genome Med* 2013;5:112. [\[CrossRef\]](#)
 71. Doehner W. Diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: The proteomics approach. *Eur Heart J* 2012;33:2249–51.
 72. Dona AC, Coffey S, Figtree G. Translational and emerging clinical applications of metabolomics in cardiovascular disease diagnosis and treatment. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1578–89. [\[CrossRef\]](#)
 73. Djekic D, Nicoll R, Novo M, Henein M. Metabolomics in atherosclerosis. *IJC Metab Endocr* 2015;8:26–30. [\[CrossRef\]](#)
 74. Kordalewska M, Markuszewski MJ. Metabolomics in cardiovascular diseases. *J Pharm Biomed Anal* 2015;113:121–36.
 75. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Wang X. Metabolomics for Biomarker Discovery: Moving to the Clinic. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–6. [\[CrossRef\]](#)
 76. Rasmiena AA, Ng TW, Meikle PJ. Metabolomics and ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:289–306. [\[CrossRef\]](#)
 77. Barba I, Garcia-Dorado D. Metabolomics in Cardiovascular Disease: Towards Clinical Application. *Coron Artery Dis - New Insights Nov Approaches* 2012.
 78. Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases form and function. *Circulation* 2012;126:1110–20. [\[CrossRef\]](#)
 79. Rhee EP, Gerszten RE. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery. *Clin Chem* 2012;58:139–47. [\[CrossRef\]](#)
 80. Dunn. WB, Goodacre. R, Neyses. L, Mamas. M. Integration of metabolomics in heart disease and diabetes research: current achievements and future outlook. *Bioanalysis* 2011;3:2205–22. [\[CrossRef\]](#)
 81. Meikle PJ, Wong G, Barlow CK, Kingwell BA. Lipidomics: Potential role in risk prediction and therapeutic monitoring for diabetes and cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2014;143:12–23. [\[CrossRef\]](#)
 82. Hinterwirth H, Stegemann C, Mayr M. Lipidomics: Quest for molecular lipid biomarkers in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:941–54. [\[CrossRef\]](#)
 83. Von Zychlinski A, Williams M, McCormick S, Kleffmann T. Absolute quantification of apolipoproteins and associated proteins on human plasma lipoproteins. *J Proteomics* 2014;106:181–90. [\[CrossRef\]](#)
 84. Alawieh. Metabolomics in Cardiovascular Diseases: Biomarkers Quest. *J Data Min Genomics Proteomics* 2013. p. 1–4.
 85. Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:9–20. [\[CrossRef\]](#)
 86. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, Wood LS, Lira ME, Lloyd DB, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics J* 2005;5:352–8. [\[CrossRef\]](#)
 87. Donnelly LA, Doney ASF, Tavendale R, Lang CC, Pearson ER, Colhoun HM, et al. Common Nonsynonymous Substitutions in SLC11B1 Predispose to Statin Intolerance in Routinely Treated Individuals With Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study. *Clin Pharmacol Ther* 2010;89:210–6. [\[CrossRef\]](#)

88. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, et al. The SLCO1B1*5 Genetic Variant Is Associated With Statin-Induced Side Effects. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1609–16. [CrossRef]
89. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M CR. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99. [CrossRef]
90. Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, Paciga SA, Hinds DA, Cox DR, et al. Comprehensive Whole-Genome and Candidate Gene Analysis for Response to Statin Therapy in the Treating to New Targets (TNT) Cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:173–81. [CrossRef]
91. Voora D, Shah SH, Reed CR, Zhai J, Crosslin DR, Messer C, et al. Pharmacogenetic Predictors of Statin-Mediated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Dose Response. *Circ Cardiovasc Genet* 2008;1:100–6. [CrossRef]
92. Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM. Alternative Splicing of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Is Associated With Plasma Low-Density Lipoprotein Cholesterol Response to Simvastatin. *Circulation* 2008;118:355–62. [CrossRef]
93. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, Medina MW, Wang D, Guo X, et al. Variation in the 3-Hydroxyl-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Gene Is Associated With Racial Differences in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Response to Simvastatin Treatment. *Circulation* 2008;117:1537–44.
94. Chasman DI. Pharmacogenetic Study of Statin Therapy and Cholesterol Reduction. *JAMA* 2004;291:2821. [CrossRef]
95. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes M V., Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: Evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351–61. [CrossRef]
96. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T Genotype on the Risk of Hemorrhagic Complications in African-American and European-American Patients on Warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;83(2):312–21. [CrossRef]
97. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008;111:4106–12. [CrossRef]
98. Higashi MK. Association Between CYP2C9 Genetic Variants and Anticoagulation-Related Outcomes During Warfarin Therapy. *JAMA* 2002;287:1690. [CrossRef]
99. Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008;112:1022–7. [CrossRef]
100. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, et al. A Genome-Wide Association Study Confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as Principal Genetic Determinants of Warfarin Dose. *PLoS Genet* 2009;5:e1000433. [CrossRef]
101. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999–1008. [CrossRef]
102. Hulot J-S, Collet J-P, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134–43. [CrossRef]
103. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation* 2010;121:512–8. [CrossRef]
104. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17. [CrossRef]
105. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrlor K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;30:916–22. [CrossRef]
106. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429–36. [CrossRef]
107. Chasman DI, Shiffman D, Zee RYL, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 2009;203:371–6.
108. Pereira NL, Sargent DJ, Farkouh ME, Rihal CS. Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:475–87. [CrossRef]
109. Donahue JK. Cardiac gene therapy: a call for basic methods development. *Lancet (London, England)* 2016;387:1137–9.
110. Wolfram JA, Donahue JK. Gene Therapy to Treat Cardiovascular Disease. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2013;2:e000119. [CrossRef]
111. Chung ES, Miller L, Patel AN, Anderson RD, Mendelsohn FO, Traverse J, et al. Changes in ventricular remodelling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients: The STOP-HF randomized Phase II trial. *Eur Heart J* 2015;36:2228–38.
112. Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:1178–86.
113. Hammond HK, Penny WF, Traverse JH, Henry TD, Watkins MW, Yancy CW, et al. Intracoronary Gene Transfer of

- Adenylyl Cyclase 6 in Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol 2016;1:163. [CrossRef]
114. Pitt GS. Cardiovascular precision medicine: Hope or hype? European Heart Journal 2015;36:1842–3. [CrossRef]
115. Shah SH, Arnett D, Houser SR, Ginsburg GS, MacRae C, Mital S, et al. Opportunities for the Cardiovascular Community in the Precision Medicine Initiative. Circulation 2016;133:226–31.
-
- Anahtar sözcükler:* Genom; lipidom; metabolom; proteom.
- Keywords:* Genome; lipidome; metabolome; proteome.