



# AF Konusunda Klinik Pratikte Kullanılan Genetik Çalışmalar – Türkiye’de Durum Ne?

Prof. Dr. Nihal AKAR BAYRAM

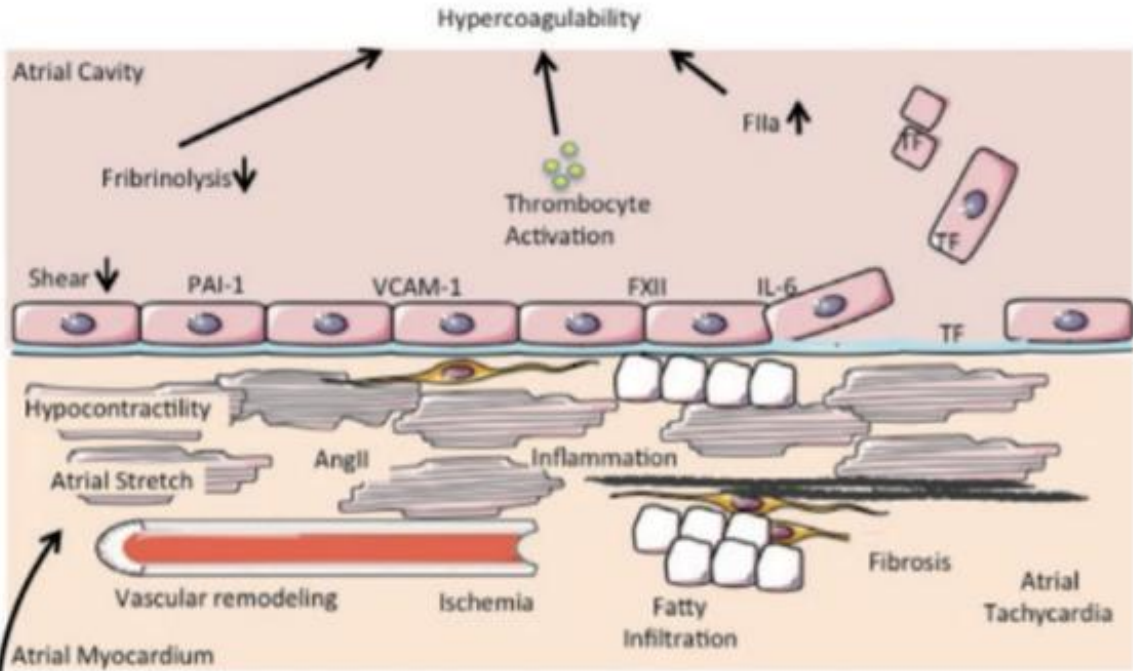
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Patofizyoloji

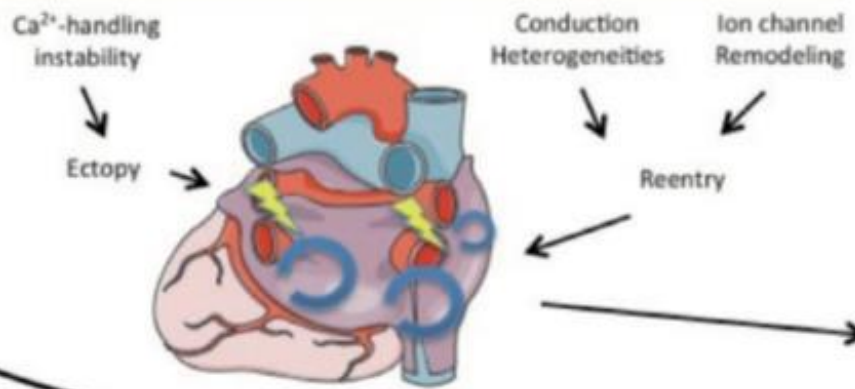
Atriyal fibrilasyonun etyolojisi oldukça karmaşıktır



Stroke

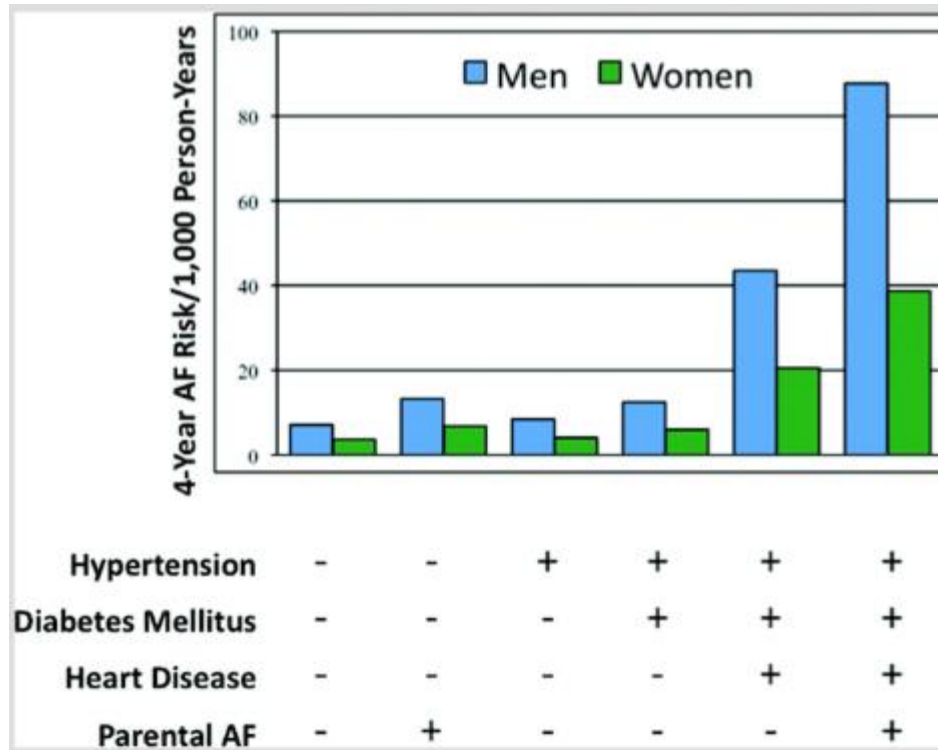


- Diabetes
- Heart failure
- Obesity
- Coronary artery disease
- Hypertension
- Ageing
- Genetic predisposition**



Atrial fibrillation

# AF risk faktörleri



# Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring

**Table 2.** Odds Ratios for Offspring Atrial Fibrillation Over 4 Years, According to Parental Atrial Fibrillation Status

	Parental Atrial Fibrillation Status						
	None	Maternal		Paternal		One or Both Parents	
			OR (95% CI)	P Value*	OR (95% CI)	P Value*	OR (95% CI)
<b>Overall Sample</b>							
No. of cases	42	19		14		28	
Incidence rate per 1000 person-years†	3.0 (1.8-4.2)	6.5 (4.7-8.3)		4.0 (2.6-5.4)		4.5 (3.0-6.0)	
Unadjusted	Reference	3.06 (1.78-5.27)	<.001	1.87 (1.02-3.43)	.04	2.23 (1.38-3.59)	.001
Age- and sex-adjusted	Reference	2.26 (1.29-3.98)	.005	1.75 (0.95-3.21)	.07	1.86 (1.15-3.01)	.01
Multivariable-adjusted‡	Reference	2.23 (1.25-3.98)	.007	1.76 (0.93-3.35)	.08	1.85 (1.12-3.06)	.02
<b>Age &lt;75 y (Both Offspring and Parent)</b>							
No. of cases	48	13		10		20	
Unadjusted	Reference	4.44 (2.39-8.24)	<.001	2.13 (1.07-4.21)	.03	2.72 (1.61-4.60)	<.001
Age- and sex-adjusted	Reference	5.04 (2.68-9.49)	<.001	2.64 (1.31-5.31)	.006	3.36 (1.95-5.77)	<.001
Multivariable-adjusted‡	Reference	5.00 (2.67-9.36)	<.001	2.48 (1.21-5.10)	.01	3.23 (1.87-5.58)	<.001
<b>Age &lt;75 y (Both Offspring and Parent), Without Clinically Overt Heart Disease in Offspring</b>							
No. of cases	37	11		7		15	
Unadjusted	Reference	4.91 (2.49-9.67)	<.001	1.93 (0.86-4.34)	.11	2.65 (1.45-4.83)	.002
Age- and sex-adjusted	Reference	5.52 (2.77-10.97)	<.001	2.36 (1.04-5.38)	.04	3.19 (1.73-5.90)	<.001
Multivariable-adjusted§	Reference	5.75 (2.96-11.18)	<.001	2.31 (1.00-5.34)	.049	3.17 (1.71-5.86)	<.001

**Parental AF bağımsız AF öngördürücüsü**

# Genetik predispozisyon

- Genetik mutasyonlarla kardiyak aritmilerin ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte
- İlk olarak uzun QT >>> potasyum kanal genlerinde mutasyonlar

# Genetik predispozisyon

- AF de genetik arařtırmalar 1940 lara dayanmakta
- AF, **özellikle erken başlangıçlı AF de**, eşlik eden kardiyovasküler koşullardan bağımsız olarak, güçlü kalıtsal geçiş
- AF hastalarının yaklaşık %30'unda yaygın genetik varyasyonlar

# Familial Atrial Fibrillation Is a Genetically Heterogeneous Disorder

Dawood Darbar, MD,\* Kathleen J. Herron, BA,\* Jeffrey D. Ballew, MSc,\* Arshad Jahangir, MD,\*  
Bernard J. Gersh, MBChB, DPHIL, FACC,\* Win-K. Shen, MD, FACC,\*  
Stephen C. Hammill, MD, FACC,\* Douglas L. Packer, MD, FACC,\* Timothy M. Olson, MD\*†

- Familial lone AF
  - Tüm AF'lerin % 5'i
  - Lone AF'lerin % 15'i



# Genetik predispozisyon

- Framingham çalışmasında 3 AF hastasının 1'inde aile öyküsü +
- Birinci derece akrabalarında AF olanlarda % 40 risk artışı

Fox CS. JAMA 2004;291:2851-5  
Lubitz SA. JAMA 2010;304: 2263-9.

# Genom çapında iliŐkilendirme alıŐmaları (GWASs)

- Monogenik AF'li büyük aileler, genel popülasyonda nadirdir
- Bu durum AF genetik çalıŐmalarında klasik genetik haritalama tekniklerinin kullanımını kısıtlar

# Genom çapında iliŐkilendirme alıŐmaları (GWASs)

- Bununla birlikte, son on yılda, teknolojik ilerlemeler, yüz binlerce SNP (tek nükleotid polimorfizmi)'nin etkili genom geniŐliĐi genotiplendirmesini mümkün kıldı
- Genetik bölgeleri AF de dahil olmak üzere çeŐitli özelliklere ve koŐullara bağlı olarak tanımlayan genom çapında iliŐkilendirme çalıŐmalarına (GWAS) olanak tanıdı

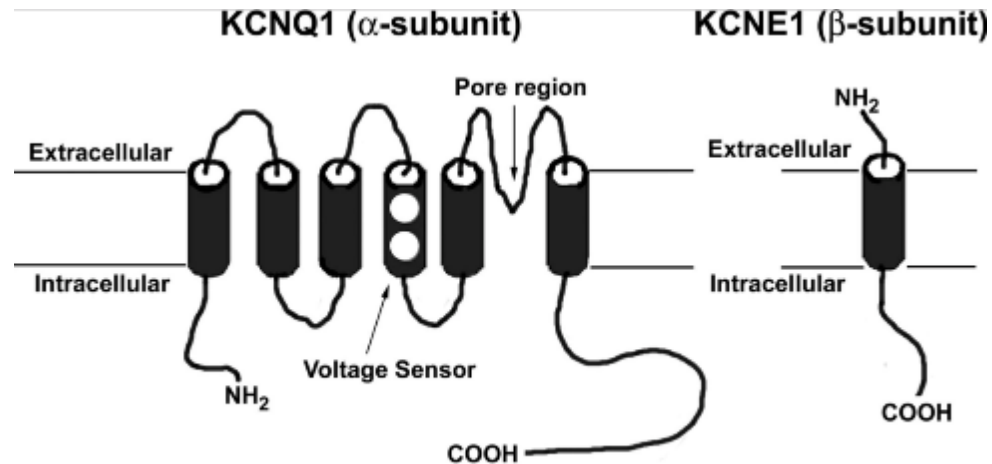
# Genom çapında iliŐkilendirme alıŐmaları (GWASs)

- **GWAS'ın AF'ye ilk uygulaması:**
- İlk GWAS raporunda AF ile ilişkili 15 tane AF ilişkili lokus tanımlanmıŐtır
- Kromozom 4q25 AF duyarlılık loküsünün tanımlanması
- Bu ilk çalıŐmadan sonra kromozom 4q25 AF risk loküsleri üzerinde en kapsamlı çalıŐılan kromozomdur.

- AF'de 4q25 ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmi PITX2 geninde eksiklik görülmüş olup, pulmoner ven miyokardında ektopik elektriksel aktivite gösterilmiştir.
- PITX2 geninin AF gelişimine etkide bulunduğu saptanmıştır.

# AF de nadir genetik varyantlar

- KCNQ1, K kanalı  $\alpha$  subunitini kodlar
- Chen ve ark. ları AF ile KCNQ1 mutasyonu ilişkisini göstermişlerdir



## Stretch-Sensitive *KCNQ1* Mutation

### A Link Between Genetic and Environmental Factors in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation?

Robyn Otway, PHD,\* Jamie I. Vandenberg, MB, BS, PHD,†‡ Guanglei Guo, PHD,\* Anthony Varghese, PHD,§ M. Leticia Castro, BMEDSc(HONS),\* Jian Liu, PHD,\* JingTing Zhao, PHD,† Jane A. Bursill, BTC,† Ken R. Wyse, BSc,† Haley Crotty, B BIOMED SC,\* Olivia Baddeley, MSc,\* Bruce Walker, MB, BS, PHD,|| Dennis Kuchar, MD, FACC,|| Charles Thorburn, MB, CHB,|| Diane Fatkin, MD\*‡||

- Ailevi AF
- *KCNQ1* geninde R14C mutasyonu
- AF sadece yaşlı ve atriyumu geniş olanlarda var
- R14C
  - Bazal koşullarda IKs fonksiyonu normal
  - Atriyal gerilme varsa
    - IKs fonksiyonunda kazanç

Research article

Open Access

## Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation

Patrick T Ellinor\*, Vadim I Petrov-Kondratov, Elena Zakharova,  
Edwin G Nam and Calum A MacRae

*BMC Medical Genetics* 2006, **7**:70

- Lone familyal AF
- n = 96
- KCNJ2 ve KCNE1-5
- Mutasyon yok !!

### SCIENTIFIC LETTER

Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation

P T Ellinor, R K Moore, K K Patton, J N Ruskin, M R Pollak, C A MacRae

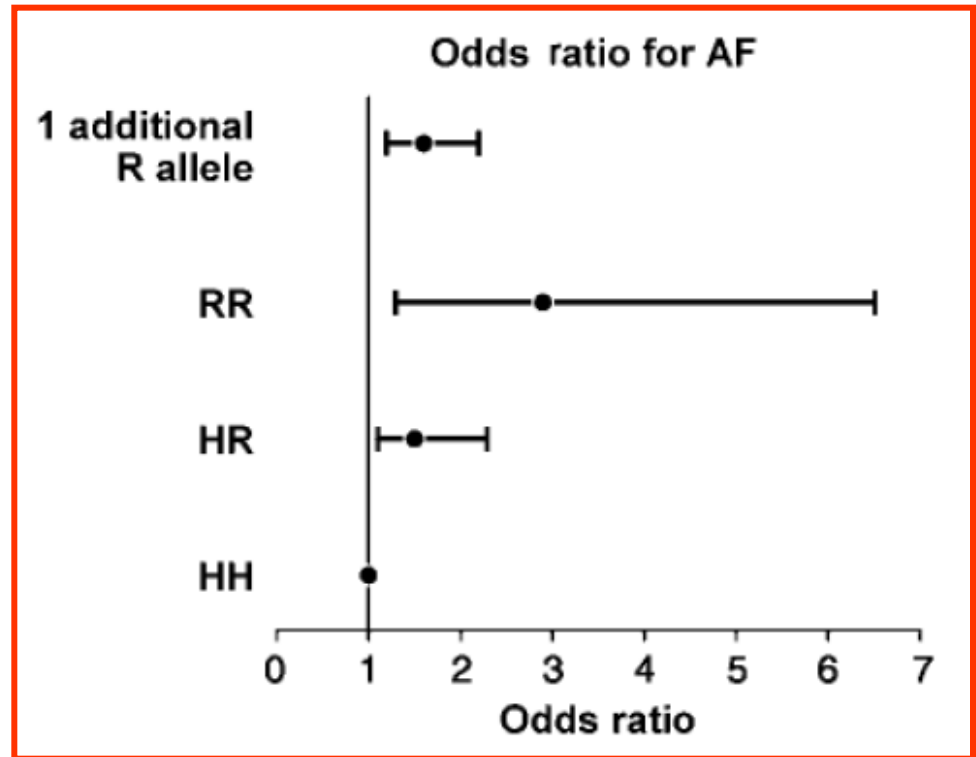
*Heart* 2004;90:1487-1488. doi: 10.1136/hrt.2003.027227

- 141 lone AF olgusu
- Hiç birinde KCNQ1 mutasyonu yok !!



# Sodyum kanalları ve AF

- SCN5A gen polimorfizmi
- H558R
  - OR = 1,6/R alleli
- 157 lone AF olgusu
- Fonksiyon kaybı
- Sınıf I AA proaritmisi ?



## Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation

Patrick T. Ellinor, MD, PhD,\*† Edwin G. Nam, BA,† Marisa A. Shea, RN,\* David J. Milan, MD,\*†  
Jeremy N. Ruskin, MD,\* Calum A. MacRae, MB, ChB, PhD†

- 57 familial lone AF olgusu
- SCN5A gen mutasyonları
- Tek bir olguda N1986K mutasyonu
- Fonksiyon kaybı

**SCN5A gen varyasyonları familyal AF'de sık değil !**

## Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25

Daniel F. Gudbjartsson<sup>1</sup>, David O. Arnar<sup>2</sup>, Anna Helgadóttir<sup>1</sup>, Solveig Gretarsdóttir<sup>1</sup>, Hilma Holm<sup>2</sup>, Asgeir Sigurdsson<sup>1</sup>, Adalbjorg Jonasdóttir<sup>1</sup>, Adam Baker<sup>1</sup>, Gudmar Thorleifsson<sup>1</sup>, Kristleifur Kristjansson<sup>1</sup>, Arnar Pálsson<sup>1</sup>, Thorarinn Blondal<sup>1</sup>, Patrick Sulem<sup>1</sup>, Valgerdur M. Backman<sup>1</sup>, Gudmundur A. Hardarson<sup>1</sup>, Ebba Palsdóttir<sup>1</sup>, Agnar Helgason<sup>1</sup>, Runa Sigurjonsdóttir<sup>2</sup>, Jon T. Sverrisson<sup>3</sup>, Konstantinos Kostulas<sup>4</sup>, Maggie C. Y. Ng<sup>5</sup>, Larry Baum<sup>5</sup>, Wing Yee So<sup>5</sup>, Ka Sing Wong<sup>5</sup>, Juliana C. N. Chan<sup>5</sup>, Karen L. Furie<sup>6</sup>, Steven M. Greenberg<sup>6</sup>, Michelle Sale<sup>6</sup>, Peter Kelly<sup>6</sup>, Calum A. MacRae<sup>7</sup>, Eric E. Smith<sup>6</sup>, Jonathan Rosand<sup>6</sup>, Jan Hillert<sup>4</sup>, Ronald C. W. Ma<sup>5</sup>, Patrick T. Ellinor<sup>7</sup>, Gudmundur Thorgeirsson<sup>2</sup>, Jeffrey R. Gulcher<sup>1</sup>, Augustine Kong<sup>1</sup>, Unnur Thorsteinsdóttir<sup>1</sup> & Kari Stefansson<sup>1</sup>

- Toplam 316.515 TNP AF/AFL ile ilişki açısından tek tek irdeleniyor
- 4 farklı toplumda
- 4q25 bölgesinde yerleşik 2 sekans varyantı ile kuvvetli ilişki var
  - Bu ilişki gençlerde ve lone AF olgularında daha belirgin
- Gen ??

# Familyal monogenik ya da Lone AF ile ilgili gen mutasyonları- nadir varyantlar

	Gene	Product	Function	Comments
Ion channels	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -Subunit	INa channel	GOF; LOF
	<i>SCN1-3B</i>	$\beta$ -Subunit	INa channel	LOF
	<i>CACNB2</i>	$\beta$ -Subunit	ICa channel	NI
	<i>CACNA2D4</i>	Aux. subunit	ICa channel	NI
	<i>KCNQ1</i>	$\alpha$ -Subunit	IKs channel	GOF
	<i>KCNE1-5</i>	$\beta$ -subunit	IKs channel	GOF
	<i>KCND3</i>	$\alpha$ -Subunit	ITO channel	NE; GOF
	<i>KCNH2</i>	$\alpha$ -Subunit	IKr channel	GOF; LOF
	<i>KCNA5</i>	$\alpha$ -Subunit	IKur channel	GOF; LOF
	<i>KCNJ2, 8</i>	$\alpha$ -Subunit	Kir channels	GOF
	<i>ABCC9</i>	Aux. subunit	IKir channel	LOF
	<i>GJA1, 5</i>	$\alpha$ -Subunit	Gap junctions	LOF
Non-ion channels	<i>GATA4</i>	Trnscrpt. factor		LOF
	<i>GATA6</i>	Trnscrpt. factor		NI
	<i>GREM2</i>	BMP		Increased inhibition
	<i>LAMNA</i>	Lamin A & C		NI
	<i>NKX2-5</i>	Trnscrpt. factor		NI
	<i>NAPPA</i>	ANP	Natriuretic peptide precursor A	GOF
	<i>NUP155</i>	Nucleoporin		LOF

# Familyal monogenik ya da Lone AF ile ilgili gen mutasyonları- sık görülen varyantlar

Reference SNP ID#	Chromosome	Closest Gene	Comments/SNP Location
rs2200733	4q25	<i>PITX2</i>	Paired-like homeodomain transcription factor 2 Upstream
rs2106261	16q22	<i>ZFHX3</i>	Zinc finger homeobox 3 Intronic
rs13376333	1q21	<i>KCNN3</i>	Ca-activated K channel Intronic
rs3807989	7q31	<i>CAV1/2</i>	Caveolin 1/2 Intronic
rs3903239	1q24	<i>PRRX1</i>	Homeodomain transcription factor Upstream
rs1152591	14q23	<i>SYNE2</i>	Encodes Nesprin 2 Intronic
rs10821415	9q22	<i>C9orf3</i>	Open reading frame on chromosome 9 Intronic
rs7164883	15q24	<i>HCN4</i>	Pacemaker channel Intronic
rs10824026	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Encodes a cytoskeletal protein (CHAP) Upstream

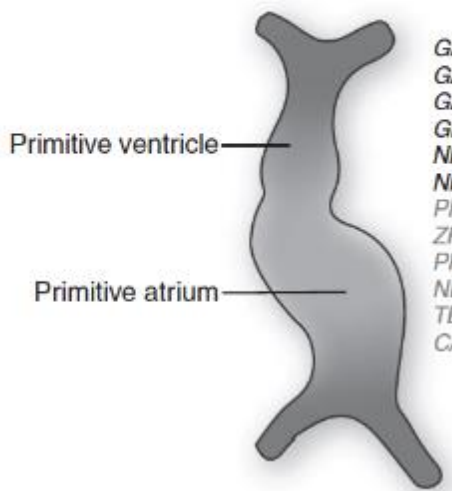
- 30'dan fazla gen AF ile ilişkili kodlanmış proteinler yayınlanmıştır.
- İyon kanallarındaki ve yapısal proteinlerdeki varyantlar, elektriksel sinyaldeki değişikliğe yol açıp, atrial dokuda bozulmaya neden olarak, AF'yi predispose ederler.

# GWAS çalışmalarının özeti

Locus	Closest gene	SNP	Location	Reference
4q25	<i>PITX2</i>	rs2200733	Intergenic variant	[29]
		rs13143308	Upstream gene variant	
16q22	<i>ZFXH3</i>	rs2106261	Intronic variant	[30]
1q24	<i>PRRX1</i>	rs3903239	Upstream gene variant	[31]
7q31	<i>CAV1</i>	rs3807989	Intronic variant	[31]
9q22	<i>C9orf3</i>	rs10821415	Intronic variant	[31]
10q22	<i>SYNPO2L</i>	rs10824026	Upstream gene variant	[31]
14q23	<i>SYNE2</i>	rs1152591	Intronic variant	[31]
15q24	<i>HCN4</i>	rs7164883	Intronic variant	[31]
3p25	<i>CAND2</i>	rs4642101	Intronic variant	[32]
6q22	<i>GJA1</i>	rs13216675	Intergenic variant	[32]
10q24	<i>NEURL</i>	rs12415501	Intronic variants	[32]
		rs6584555		
12q24	<i>TBX5</i>	rs10507248	Intronic variant	[32]
12q24	<i>CUX2</i>	rs6490029	Intronic variant	[32]

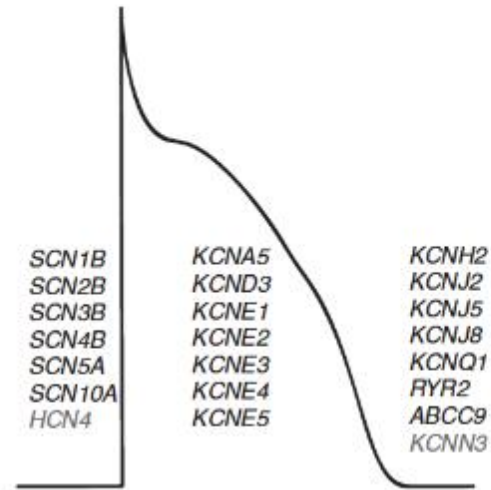
CpG site	Closest gene	SNP	Location	Reference
cg13639451	<i>WFIKKN2</i>	–	Upstream gene	[33]
Cg07191189	<i>STRN</i>	–	Upstream gene	[33]



*GATA4*  
*GATA5*  
*GATA6*  
*GREM2*  
*NKX2-5*  
*NKX2-6*  
*PITX2*  
*ZFH3*  
*PRRX1*  
*NEURL*  
*TBX5*  
*CAND2*



*GJA1*  
*GJA5*  
*LMNA*  
*NUP155*  
*MYOZ1*  
*SYNE2*  
*CAV1*



*SCN1B*  
*SCN2B*  
*SCN3B*  
*SCN4B*  
*SCN5A*  
*SCN10A*  
*HCN4*

*KCNA5*  
*KCND3*  
*KCNE1*  
*KCNE2*  
*KCNE3*  
*KCNE4*  
*KCNE5*

*KCNH2*  
*KCNJ2*  
*KCNJ5*  
*KCNJ8*  
*KCNQ1*  
*RYR2*  
*ABCC9*  
*KCNN3*

Cardiogenesis

Cell architecture and coupling

Ion channels

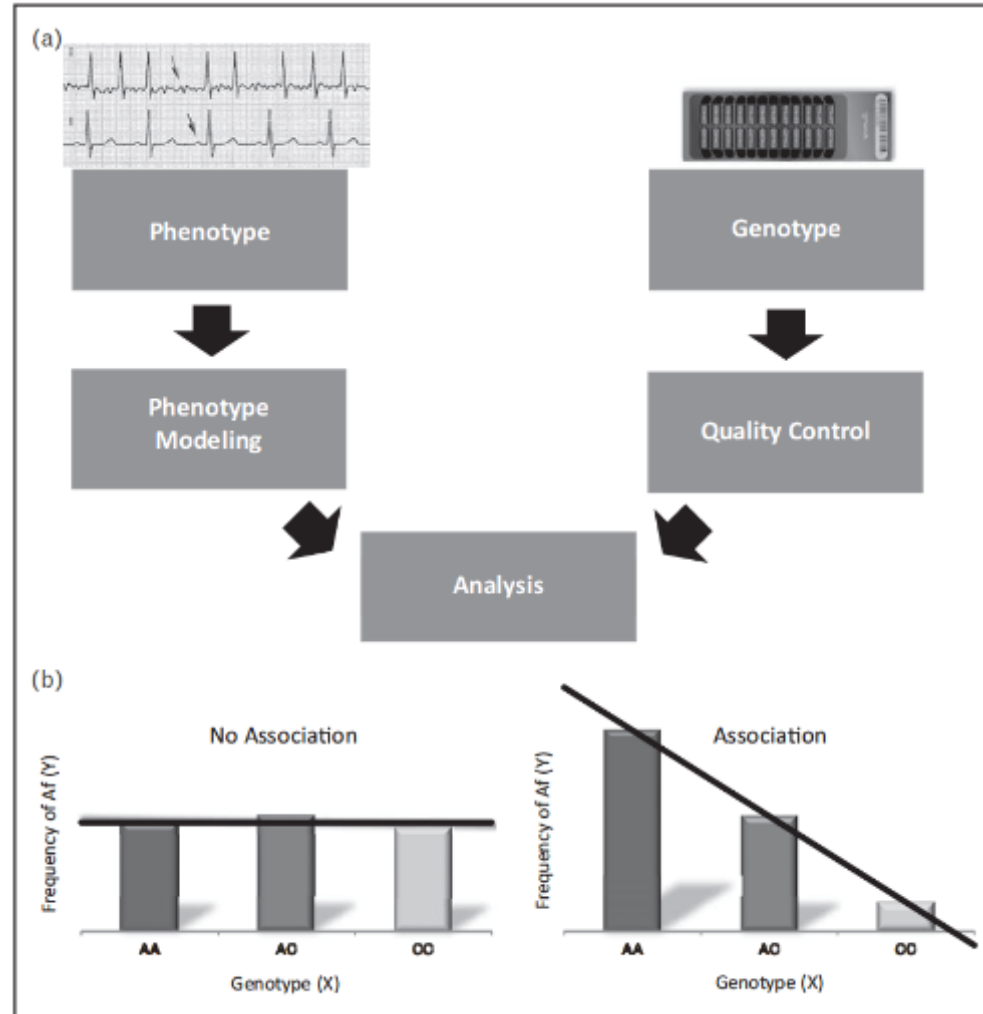


Sinus rhythm

Atrial fibrillation



# Atriyal fibrilasyon ile ilişkili varyantları tanımlamak için kullanılan yaklaşımlara genel bakış



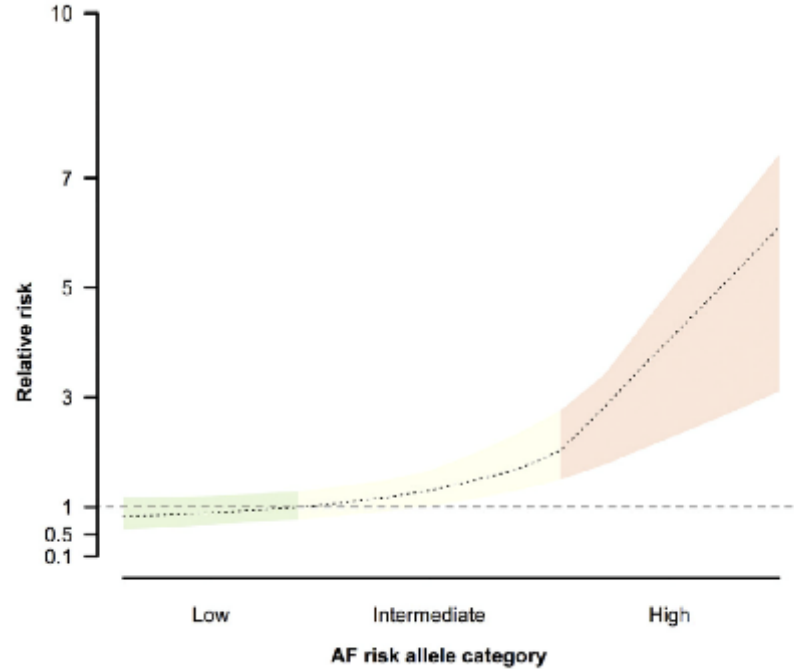
# AF gelişim riski-klinik pratikte genler

- Genetik geçmiş; hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinin gelişimi veya başlangıcından önce değerlendirilebilmesine rağmen, atriyal fibrilasyon ile ilişkili tek bir SNP'nin gücü, atriyal fibrilasyon gelişimine yönelik bilgilendirici bir belirteç olarak kullanılamayacak kadar zayıftır

# AF gelişim riski-klinik pratikte genler

- *PITX2*, *ZFHX3* ve *KCNN3* mutasyonlarına, ilk 3 SNP'nin eklenmesinin tipik klinik risk faktörlerinin ötesinde AF öngörülme şansını arttırdığı gösterilmiş

# AF gelişim riski-klinik pratikte genler



Başka bir çalışmada tüm genel genetik varyantların bir genetik risk skorunda birleştirilmesi ile yüksek risk grubundaki hastaların belirlenmesinin daha önemli olduğu vurgulanmıştır

# AF-Genetik risk skoru(GRS)

- Hayashi ve ark.ları 24.471 bireyde 12 SPN değerlendirdi
- AF-GRS paneli % 20 bireyde, AF gelişiminde 2 kat artış, inme riskinde %23 artış saptadı

# AF-Genetik risk skoru(GRS)

- Tada ve ark.ları 27.401 bireyde 12 SPN değerlendirdi.
- AF-GRS paneli, AF gelişiminde ve inme riskinde 2 kat artış ile ilişkili bulundu.

# AF için 4q25 lokusunda genetik varyasyonun klinik etkileri

Condition	SNPs	Study size	OR	CI	<i>P</i> value
Cardioversion success	rs2200733 rs10033464	184	2.1	1.2-3.3	$8 \times 10^{-3}$
AF recurrence post ablation	rs2200733 rs10033464	200	0.76	0.6-0.95	0.016
	rs2200733 rs10033464	195	2.0	1.0-3.8	0.039
Antiarrhythmic drug response	rs10033464	399	4.7	1.8-12	$1.3 \times 10^{-3}$
Stroke	rs2200733 rs1906591	6,222 4,199	1.3 1.6	1.2-1.4 1.4-1.9	$2.18 \times 10^{-10}$ $9.2 \times 10^{-12}$
Sudden cardiac death	rs2200733	27,629	1.3	1.1-1.5	$7.9 \times 10^{-4}$

# Pulmoner ven izolasyonu başarısını predikte etmede genetik rol

- Shoemaker ve ark. **kromozom 4q25** üzerindeki polimorfizmlerin kateter ablasyonundan sonra atriyal fibrilasyon nüksü riskini modüle ettiğini göstermiştir



# AF rekürrensi-genetik rol

- 2 SNP, *rs2200733* ve *rs10033464* >> 4q25'te lokalize
- Elektriksel kardiyoversiyon yapılan 184 hastada AF rekürrensiniin bağımsız prediktörü
- Kateter ablasyon yapılan 195 hastada 7 gün içinde AF rekürrensi 2 kat, 3-6 ay içerisinde 4 kat artmış

Parvez, B. Heart Rhythm. 10, 849–855 (2013).

Husser, D. J. Am. Coll. Cardiol. 55, 747–753 (2010).

# Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: Genetic Variants for AF Do Not Predict Ablation Success

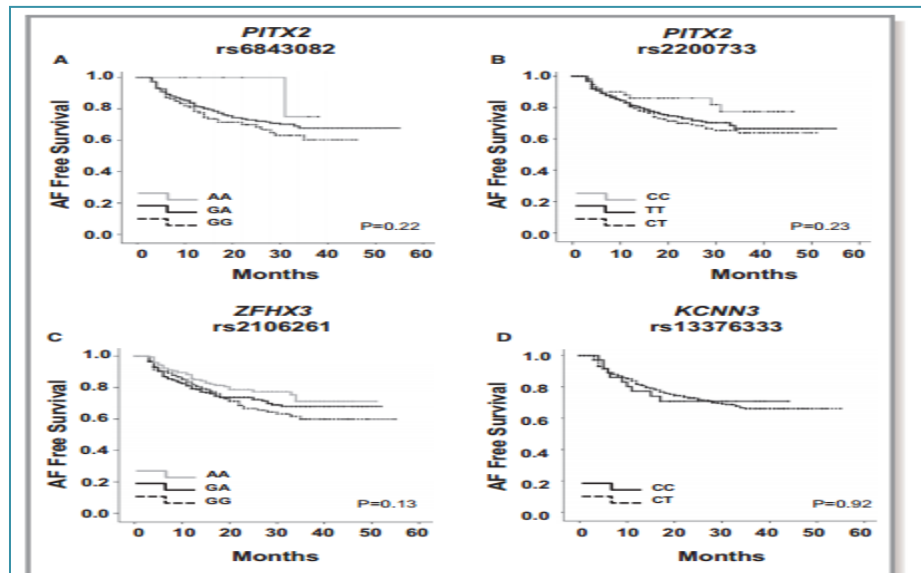
Eue-Keun Choi, MD, PhD;\* Jae Hyung Park, PhD;\* Ji-Young Lee, PhD; Chung Mo Nam, PhD; Min Ki Hwang, PhD; Jae-Sun Uhm, MD; Boyoung Joung, MD, PhD; Young-Guk Ko, MD; Moon-Hyoung Lee, MD, PhD; Steven A. Lubitz, MD, MPH; Patrick T. Ellinor, MD, PhD; Hui-Nam Pak, MD, PhD

**Background**—Genomewide association studies have identified several loci associated with atrial fibrillation (AF) and have been reportedly associated with response to catheter ablation for AF in patients of European ancestry; however, associations between top susceptibility loci and AF recurrence after ablation have not been examined in Asian populations. We examined whether the top single nucleotide polymorphisms (SNPs) at chromosomes 4q25 (*PITX2*), 16q22 (*ZFXH3*), and 1q21 (*KCNN3*) were associated with AF in a Korean population and whether these SNPs were associated with clinical outcomes after catheter ablation for AF.

**Methods and Results**—We determined the association between 4 SNPs and AF in 1068 AF patients who underwent catheter ablation (74.6% male, aged  $57.5 \pm 10.9$  years, 67.9% paroxysmal AF) and 1068 age- and sex-matched controls. The SNPs at the *PITX2* and *ZFXH3* loci, but not the *KCNN3* locus, were significantly associated with AF (*PITX2*/rs6843082\_G: odds ratio 3.41, 95% CI 2.55 to 4.55,  $P=1.32 \times 10^{-10}$ ; *PITX2*/rs2200733\_T: odds ratio 2.05, 95% CI 1.66 to 2.53,  $P=2.20 \times 10^{-11}$ ; *ZFXH3*/rs2106261\_A: odds ratio 2.33, 95% CI 1.87 to 2.91,  $P=3.75 \times 10^{-14}$ ; *KCNN3*/rs13376333\_T: odds ratio 1.74, 95% CI 0.93 to 3.25,  $P=0.085$ ). Among those patients who underwent catheter ablation for AF, none of the top AF-associated SNPs were associated with long-term clinical recurrence of AF after catheter ablation.

**Conclusions**—SNPs at the *PITX2* and *ZFXH3* loci were strongly associated with AF in Korean patients. In contrast to prior reports, none of the 4 top AF-susceptibility SNPs predicted clinical recurrence after catheter ablation. (*J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002046 doi: 10.1161/JAHA.115.002046)

**Key Words:** atrial fibrillation • catheter ablation • genetic polymorphism • phenotype • recurrence

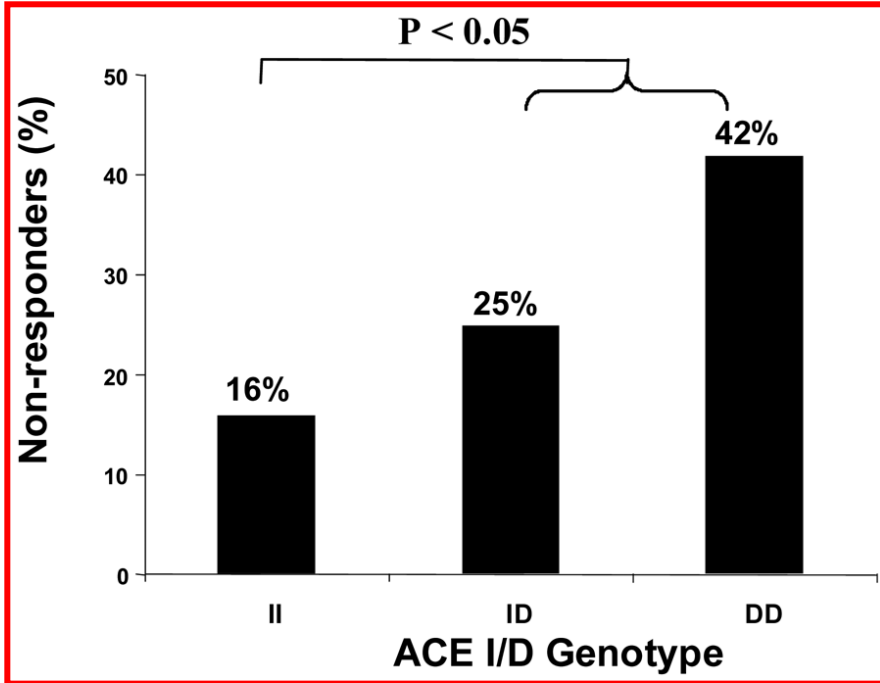


**Figure.** Kaplan–Meier curve showing relationship among recurrence and risk alleles of rs6843082 in *PITX2* (A), rs2200733 in *PITX2* (B), rs2106261 in *ZFXH3* (C), and rs13376333 in *KCNN3* (D). AF indicates atrial fibrillation.

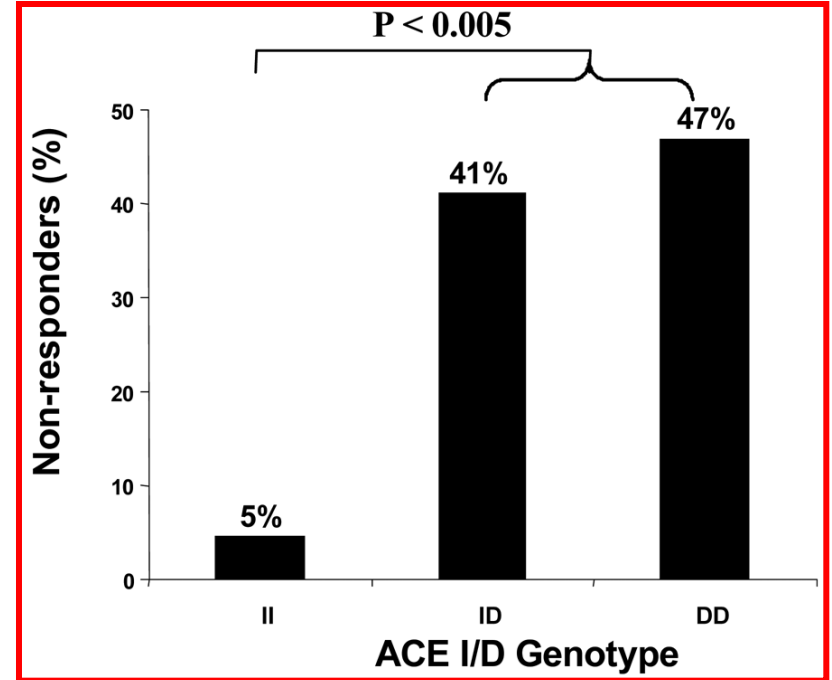
# AF- emboli- genetik rol

- 4q25 ve 16q22 geninde mutasyonun emboli riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir

# AF genetiđi tedavi için yönlendirici mi?



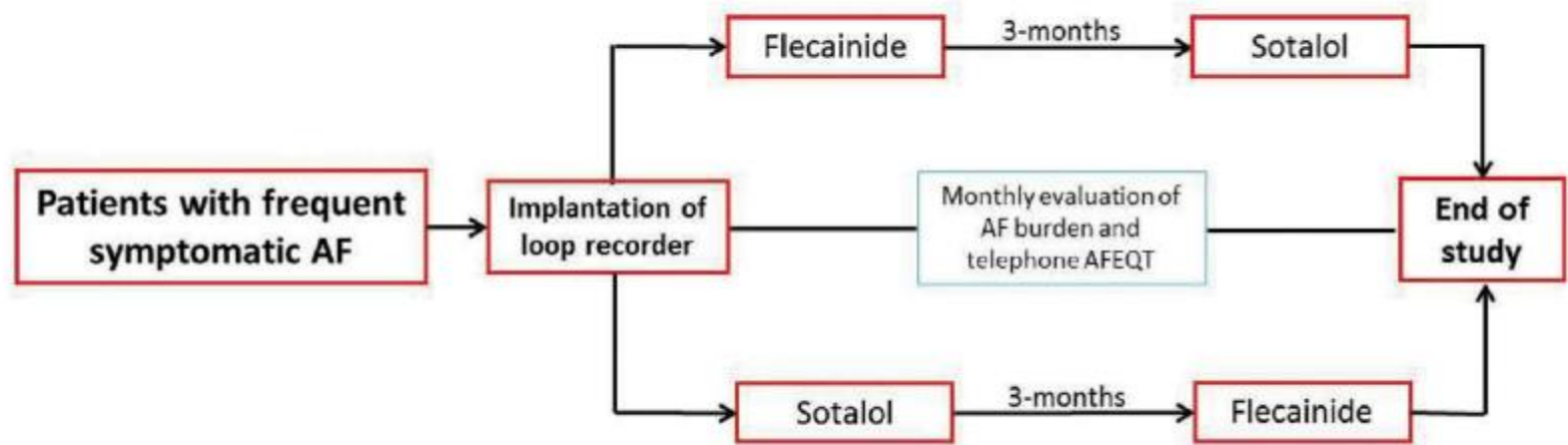
(Tüm AF)



(Lone AF)

- n = 213
- Sınıf 1A, 1C ve III AAI' a yanıt ve ACE gen genotipleri arasındaki ilişki
- Amiodarona yanıt genotipten bağımsız

# AF genetiđi tedavi için yönlendirici mi?



- Illinois üniversitesi tarafından yürütölen çalışma
- 4q25 alleleline göre sotalol ya da flekainide cevap
  - Sonuçları beklenmekte

# Türkiye'de genetik laboratuvarlarda çalışılabilen genler

- Ailesel Atriyal fibrilasyon tip 11 (GJA5 geni)
- Ailesel Atriyal fibrilasyon tip 7 (KCNA5 geni)
- Ailesel Atriyal fibrilasyon tip 4 (KCNE2 geni)
- Ailesel Atriyal fibrilasyon tip 6 (NPPA geni)
- Ailesel Atriyal fibrilasyon paneli (GJA5, KCNA5, KCNE2, KCNQ1, NPPA, KCNJ2, SCN5A, ABCC9)

# Türkiye'de genetik laboratuvarlarda çalışılabilen genler

- Sınırlı merkezde çalışılabilmekte
- Ulaşılabilirliği zor
- Rutin kullanımı ???
- Tedaviye katkısı???

# 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary



**Familial (genetic) AF**

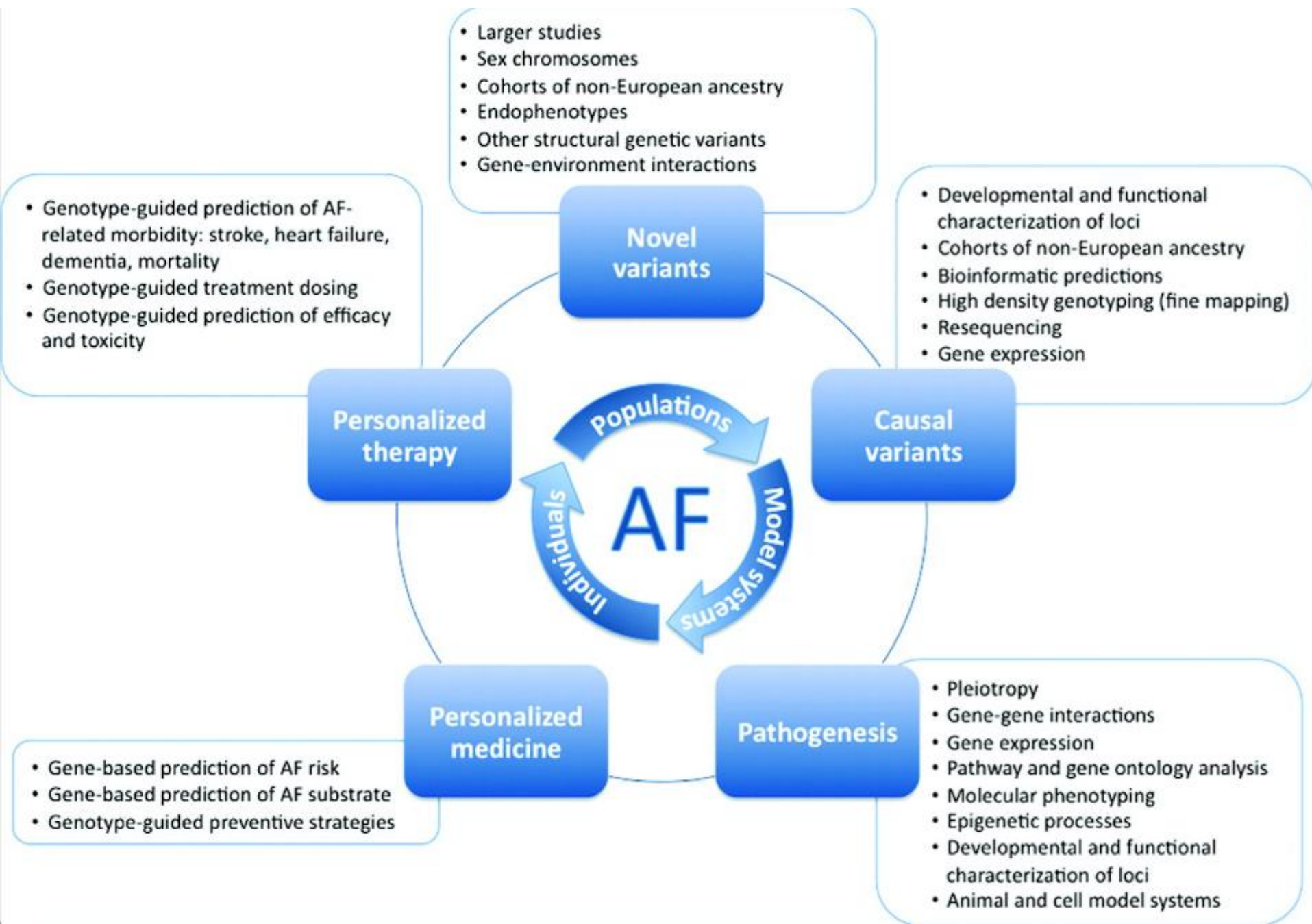
For patients with AF and multigenerational family members with AF, referral to a tertiary care center for genetic counseling and testing may be considered

IIb

C

N/A





# Sonuç olarak

- Atriyal fibrilasyonun genetiği son derece karmaşıktır ve halen iyi anlaşılmamıştır
- Çalışmalar atriyal fibrilasyonun yüksek oranda kalıtsal olduğunu göstermiş olmasına rağmen atriyal fibrilasyonun birçok yönü bilinmemektedir
- Sınırlı in-vitro çalışmaların kısıtlılıkları mevcut

# Sonuç olarak

- Atriyal fibrilasyonun genel genetik mimarisine katkıda bulunan varyantların ve aday genlerin önümüzdeki yıllarda tanımlanıp karakterize edileceği beklentisi ile araştırma çabaları devam etmektedir



**TEŞEKKÜRLER**