



## **Kalıtımsal Voltaj Kapılı Sodyum Kanalopatileri**

### **Inherited Voltage Gated Sodium Channelopathies**

Çağıl Coşkun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### **ABSTRACT**

Voltage-gated sodium channels (VGSC), one of the members of ion channel family which can open or close due to the changes in membrane potentials, provide influx of Na<sup>+</sup> selectively and this way, they are responsible for initiation and propagation of action potential which is a key element of cellular information in excitable cells. The channel plays an important role in physiological activities such as neuronal stimulation, muscle contraction and neurotransmitter release because of its physiological features. Therefore, inherited mutations in functional locations of VGSC protein such as voltage dependent gating and filter structures, change the biophysical properties of the channel and may cause diseases at where the channel protein isoforms located such as central nervous system, peripheral nervous system, skeletal muscle system and cardiovascular system. In this review, mutations in VGSC protein isoforms and related diseases are defined. Moreover, effects of that changes to the channel function are evaluated biophysically in detail. It is notably valuable to define mutations which are risk factors for diseases, and also mechanistically changes caused by those mutant variants in VGSC, in order to develop target-specific treatment and new methods.

**Keywords:** Voltage-gated sodium channel, channelopathies, pain, epilepsy, cardiovascular disease

#### **ÖZET**

Membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı olarak açılıp kapanan iyon kanal ailesi grubundan olan voltaj kapılı sodyum kanalları (VKSK), hücre içine seçilimli bir şekilde Na<sup>+</sup> iyon geçişini gerçekleştirerek uyarılabilir hücrelerde iletimin ana aktörü olan aksiyon potansiyellerinin oluşum ve yayılımından sorumludurlar. Kanal bu özelliği sebebiyle nöronal uyarım, kas kasılması, nörotransmitter salınımı gibi fizyolojik aktivitelerde oldukça önemli rol oynar. Dolayısıyla VKSK proteininin voltaj-bağımlı kapılanma ve filtre yapısı gibi fonksiyonel özellik gösteren bölgelerinde meydana gelen kalıtımsal mutasyonlar kanalın biyofiziksel özelliklerini değiştirirler ve kanal protein izoformlarının lokalize olduğu bölgeler ile ilişkili olarak merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi, iskelet-kas sistemi ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına yol açabilmektedirler. Bu derlemede, VKSK protein izoformlarında meydana gelen mutasyonlar ve ilişkili hastalıklar belirtilmiş ve ayrıca bu değişikliklerin kanal fonksiyonuna olan etkileri biyofiziksel açıdan detaylıca değerlendirilmiştir. Hastalıklar açısından risk faktörü olan mutasyonların ve bu mutant varyasyonlar sonucunda VKSK' daki mekanistik değişikliklerin belirtilmesi, hedef odaklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yeni tedavi metotlarının oluşturulması bakımından oldukça büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Voltaj kapılı sodyum kanalı, kanalopatiler, ağrı, epilepsi, kardiyovasküler hastalıklar

#### **Giriş**

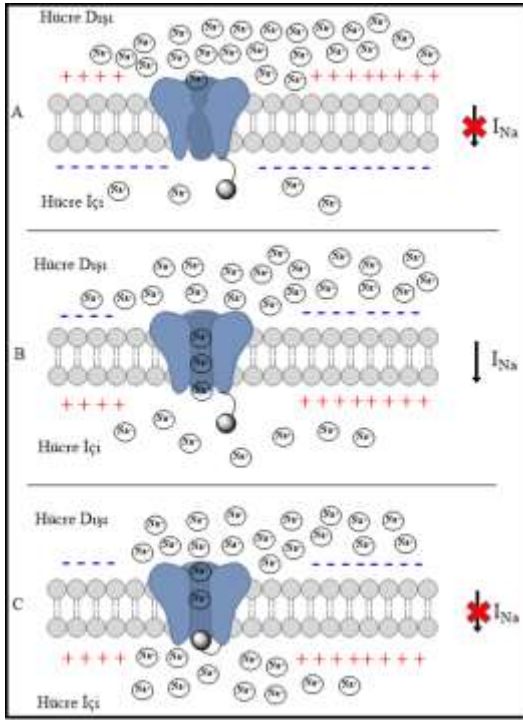
Voltaj kapılı iyon kanalları ailesinin en son evrimleşen üyesi olan voltaj kapılı sodyum kanalları (VKSK), hücre membranının her iki yönüne doğru gerçekleşen iyonik aktivitelerin oluşturduğu membran potansiyellerindeki voltaj değişimlerine bağlı olarak açılıp kapanan ve seçilimli olarak sodyum iyonunun hücre içine girişini sağlayan integral membran proteinlerdir. VKSK' lar vasıtasıyla gerçekleşen Na<sup>+</sup> akımı, hücre membranında hızlı bir depolarizasyona sebep olmaktadır. Bu sayede sinir ve kas gibi uyarılabilir hücrelerde, en temel enformasyon birimi olan ve iletimin uzun mesafeler boyunca sönmülmenden ilerlemesini sağlayan aksiyon potansiyellerinin (AP) oluşumu ve yayılmasında önemli bir rol almaktadırlar<sup>1,2</sup>. Dolayısıyla bu kanallar kas kasılması, nöronal ateşleme, hormon sekresyonu, nörotransmitter salınımı gibi hücrel aktivitelerde baş aktör konumundadır. Ayrıca, henüz tam olarak fonksiyonel rolleri bilinmese de astrosit, endotel hücreleri, makrofaj, osteoblast ve keratinositler gibi uyarılmayan hücrelerde de VKSK kanal ekspresyonu ve kanala ait akımlar gösterilmiş, bu tür hücrelerde hücrel aktivitelerin düzenlenmesinde katkıda bulunduğu belirtilmiştir<sup>3</sup>. Dolayısıyla, VKSK' ların önemine istinaden, bu kanalların normal olağan



biyofiziksel özelliklerinde (örneğin; voltaj bağımlı kapanma, kapı kinetikleri, iyon seçilimi, kanal akımı) meydana gelebilecek bozukluklar sonucunda hastalıklar oluşmaktadır<sup>4</sup>. Moleküler düzeyde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda voltaj kapılı sodyum kanalı gen ailesi üzerinde meydana gelen mutasyonların kanalın fonksiyonel özelliklerine etki ettiği ve merkezi sinir sistemi hastalıklarından kardiyovasküler hastalıklara kadar çeşitli patolojik durumlar için risk faktörü oluşturdukları gösterilmiştir. Hastalık kaynaklarının bilinmesi, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve etkili terapetik ajanların oluşturulması bakımından oldukça önemlidir. Bu derlemede, voltaj kapılı sodyum kanal yapısı ve ilgili gen ailesi açıklandıktan sonra kalıtsal VKSK mutasyonları ve ilişkili hastalıkları detaylı olarak gösterilerek voltaj kapılı sodyum kanal hastalıkları (kanalopatiler) ile ilgili detaylı ve biyofiziksel temelli bir literatür bilgisi verilmiştir. Ancak bazı hastalıklar ile ilişkili aynı gen üzerinde 80' den fazla mutasyon dahi olabileceği<sup>5</sup> göz önüne alındığında bu çalışmada aynı hastalık için yalnızca belirli mutasyonlar gösterilmiştir.

## Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarının Yapısı

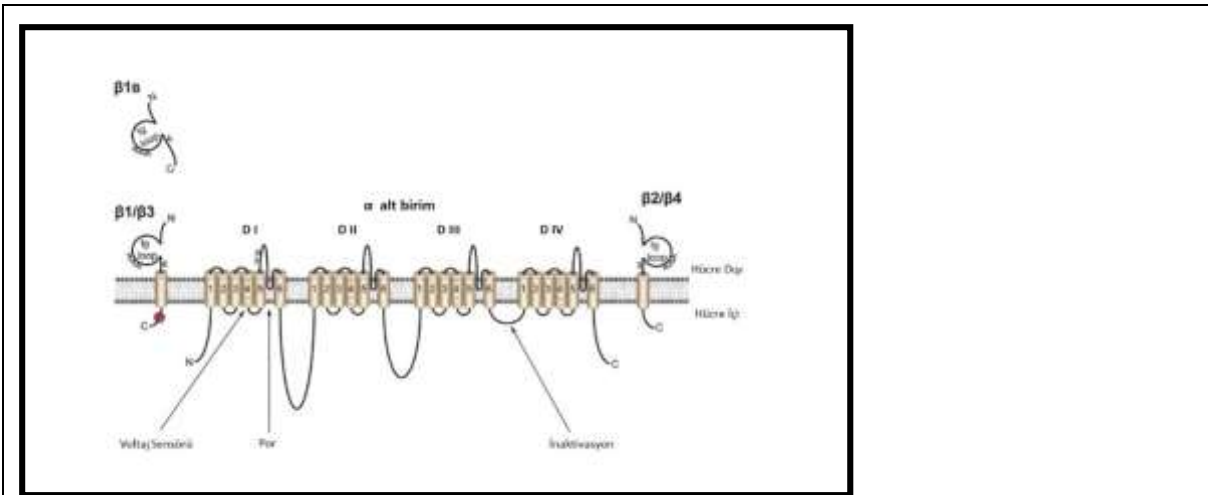
Diğer voltaj kapılı iyon (potasyum ve kalsiyum) kanallarında olduğu gibi VKSK' larda da fonksiyonel işlevlerin yerine getirilmesini sağlayan, voltaja bağlı olarak açılıp kapanan (kapılanma) yapıları ve iyon seçilimini sağlayan seçici filtre kanal poru bulunmaktadır. Ayrıca kanalın inaktivasyonunu sağlayan ve zamana bağlı olarak çalışan inaktivasyon kapısı kanal proteininin hücre içi kısmında yer almaktadır<sup>2</sup>. Bu kanallar, voltaj değişimlerine bağlı olarak 3 ayrı durumda bulunmaktadırlar (Şekil 1)<sup>6</sup>. Hücre membran potansiyeli dinlenim durumunda iken kanal kapalı durumdadır ve Na<sup>+</sup> iyon geçişi kanallar üzerinden gerçekleşmemektedir. Bir voltaj değişikliği olduğunda (depolarizasyon) konformasyonel değişim gösteren kanal açık duruma geçerek, hücre içine doğru bu kanalın içinden seçimli olarak iyon geçişi gerçekleşir. Açılan sodyum kanal sayısının artması, hücre içine giren sodyum miktarına bağlı olarak artan depolarizasyona, depolarizasyonun artması ise daha fazla sodyum kanallarının açılmasına ve bu şekilde bir pozitif geri besleme mekanizması gelişmesine neden olur. Kanalların açılmasıyla beraber eşzamanlı olarak ancak çok daha yavaş çalışmaya başlayan inaktivasyon kapısı, sodyum kanalını kapatır ve kanalı inaktif konuma getirerek hücre membran potansiyelinin repolarize olmasını sağlar. Hiperpolarizasyon süresince VKSK inaktivasyon kapısı eski konumuna dönerek kanal, aktive edilebileceği kapalı konumuna geçiş yapmaktadır<sup>6,7</sup>.



Şekil 1. Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı'nın bulunduğu 3 farklı konformasyonel yapı. A. Kapalı, B. Açık, C. İnaktif; (I<sub>Na</sub>: Sodyum Akımı)<sup>6</sup>.

Voltaj kapılı sodyum kanalına ait iyonik akımlar, diğer iyon kanal akımlarının da ölçülebileceği gibi, “voltaj clamp” veya “patch clamp” elektrofizyolojik kayıt yöntemleri ile ölçülebilmektedir. Hücre uyarımı ile beraber membran potansiyeli dinlenimden daha pozitif değerlere doğru giderken içeri (negatif yönde) sodyum akımı gerçekleşmekte, membran potansiyeli sodyumun denge potansiyel değerine ulaştığı durumda ise net sodyum akımı 0 olmaktadır. Voltaja bağımlı olarak çalışan kanal aktivasyon (m) kapısı hızlı bir kinetiğe sahip iken, çok daha yavaş kinetiğe sahip olan inaktivasyon (h) kapısı ise zamana bağlı olarak kanalı inaktif konuma getirmektedir.

VKSK' lar, voltaja duyarlı bölge, kanalın aktivasyonu, iyon seçilimi, inaktivasyonu gibi esas fonksiyonel özelliklerini içeren ve yaklaşık olarak 260 kDa ağırlığa (~1750-2000 aminoasit) sahip olan bir  $\alpha$  alt biriminden ve buna ek olarak kanalın fonksiyonunu modüle eden yardımcı bir veya birden fazla  $\beta$  alt birimlerinden oluşmaktadır. Kanal proteininin esas kısmı olan  $\alpha$  alt birimi (Şekil 2) <sup>8</sup>, her biri 6 transmembran  $\alpha$ -heliks segment içeren (S1-S6) dört ayrı homolog domainden (D1-D4) oluşmaktadır. Her bir domainin S4 segmentinde bulunan ve bir pozitif yüklü aminoasiti (aa) 2 hidrofobik aa kalıntısının takip ettiği ve bu motifin 4-7 kez tekrar ettiği bir bölge kanalın voltaj hassasiyetini sağlamaktadır. Kanalın aktivasyon kapılanma yükleri olan bu tekrarlayan aminoasit kalıntıları membran depolarizasyonu ile beraber kanalın açılmasını sağlamak için belli bir yönde hareket ederler<sup>1,2,6,9</sup>. Kanalın iyon seçici filtre kısmı ise  $\alpha$  yapısal alt biriminin S5-S6 segmentleri arasında bulunan ve P-loop adı verilen por (delik) kısımda yer almaktadır. Bu kısım bir dış çeper, bir seçici filtre, merkezi boşluk ve hücre içi aktivasyon kapısına sahiptir<sup>10</sup>. Gerçekleştirilen detaylı moleküler çalışmalar sonucunda kanalın iyon seçici bölgesinde DEKA deseni olarak tanımlanan aspartik asit (D), glutamik asit (E), lizin (K) ve alanin (A) kalıntılarının sırasıyla D1, D2, D3 ve D4 domainlerinde bulunduğu, bu desenin türler arasında oldukça korunmuş olduğu gözlenmektedir. 3 ve 4. domainleri birbirine bağlayan kısa hücre içi kısım kanalın inaktivasyon kapısını barındırmaktadır. İyon seçilim bölgesindeki benzer şekilde bu bölgede bulunan korunmuş izolosin, fenilalanin, metiyonin ve treonin (IFMT) sıralı peptit, D3 ve D4' deki reseptörlerine bağlanarak “hinged lid” modeli ile VKSK porunu hücre içi kısımdan tıkayarak daha fazla sodyum girişine engel olmakta ve kanalı inaktif konumuna geçirmektedir. Ayrıca kanal üzerinde özellikle protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C (PKC) tarafından fosforile edilmeye uygun pek çok bölge bulunmaktadır. Bu fosforilasyonlar, kanal kinetiğinin ve iyonik geçirgenliklerin regüle edilmesinde rol almaktadırlar<sup>2</sup>.



Şekil 2. Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerin transmembran topolojik gösterimi. D1, D2, D3 ve D4 kanal  $\alpha$  alt birimi oluşturan domainleri, 1-6 ile gösterilen kısımlar ise domainleri oluşturan transmembran segmentleri belirtmektedir. Ayrıca kırmızı işaretli daire fosforilasyon,  $\psi$  ise glikozilasyon bölgesini temsil etmektedir. Şekil, Brackenbury ve Isom (2011)'den modifiye edilmiştir<sup>8</sup>.

Denizanası ve mürekkep balığı gibi pek çok omurgasız canlıda çoğunlukla tek tip sodyum kanal proteini bulunmakta ve bu canlılar hücrel aktivitelere farklılığı bu kanal üzerindeki RNA düzenleme ve alternatif uçbirleştirme (splicing) mekanizmaları ile çözümlene de daha üst organizasyon ve kompleks yapıları olan memelilerde 10 farklı VKSK  $\alpha$  alt birim izoformu ( $\text{NaV}^{1.1}$ - $\text{NaV}_{1.9}$  ve henüz fonksiyonel olarak

tanımlanamayan NaVX) bulunmaktadır<sup>6,10,11</sup>. Farklı  $\alpha$  alt birim proteinleri %50' den fazla benzerlik gösterse de az sayıda aminoasit değişikliği kanalın kinetiği ve iyon geçirgenliği gibi fonksiyonel özelliklerinde farklılıklar meydana getirmektedir. Hücresel fonksiyonlara da bağlı olarak sodyum kanal izoformları farklı bölgelerde daha çok eksprese olmaktadır. Örneğin NaV<sub>1.1</sub>, NaV<sub>1.2</sub> ve NaV<sub>1.3</sub> merkezi sinir sisteminde (MSS), NaV<sub>1.7</sub>, NaV<sub>1.8</sub> ve NaV<sub>1.9</sub> periferik sinir sisteminde (PSS), NaV<sub>1.4</sub> iskelet kası ve NaV<sub>1.5</sub> ise kalp kası hücrelerinde daha çok lokalize ve eksprese olmuş durumdadır<sup>9,10</sup>.

Memeli VKSK  $\beta$  alt birimin ise  $\beta 1$ ,  $\beta 1B$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  ve  $\beta 4$  olmak üzere 5 farklı protein izoformu bulunmaktadır (Şekil 2)<sup>8</sup>. Tüm beta alt birimler benzer yapısal karakterizasyona sahip olup ekstrasellüler immünoglobulin N terminal bölgesine sahiptir<sup>12</sup>. Bu immünglobulin yapısı, hücre adezyon moleküllerinde de yaygın olarak görülmektedir. Dolayısıyla yardımcı  $\beta$  alt birimin sodyum kanal alfa alt birimine bağlanması, adezyon moleküllerinin bağlanmasına benzer şekilde gerçekleşmektedir<sup>13</sup>.  $\beta$  alt birimler, esas fonksiyonel kısımlara bağlanmalarıyla birlikte kanalın voltaj bağımlı kapanmasını ve sodyum akım kinetiklerini modüle ederler<sup>12</sup>. Aynı zamanda  $\alpha$  alt birimlere bağlandıklarında onların ekspresyonlarını arttırmaktadırlar<sup>14</sup>. Tablo 1'de memeli VKSK  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerine ait protein izoformları, bu proteinlerin kodlayıcı genleri ve kanalın daha çok eksprese olduğu bölgeleri gösterilmektedir.

**Tablo 1. Memeli hücrelerine ait VKSK  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birim izoformları, bu proteinlerin kodlayıcı genleri ve kanalların daha çok lokalize oldukları bölgeler. (MSS: Merkezi sinir sistemi, PSS: Periferik sinir sistemi)**

| VKSK alt birim izoformları | Kodlayıcı gen | Kanal Lokalizasyonu            |
|----------------------------|---------------|--------------------------------|
| NaV <sub>1.1</sub>         | SCN1A         | MSS                            |
| NaV <sub>1.2</sub>         | SCN2A         | MSS                            |
| NaV <sub>1.3</sub>         | SCN3A         | MSS                            |
| NaV <sub>1.4</sub>         | SCN4A         | İskelet Kası                   |
| NaV <sub>1.5</sub>         | SCN5A         | Kalp Kası                      |
| NaV <sub>1.6</sub>         | SCN8A         | MSS ve PSS                     |
| NaV <sub>1.7</sub>         | SCN9A         | PSS                            |
| NaV <sub>1.8</sub>         | SCN10A        | PSS                            |
| NaV <sub>1.9</sub>         | SCN11A        | PSS                            |
| $\beta 1$                  | SCN1B         | MSS, PSS, Kalp ve iskelet kası |
| $\beta 1B$                 | SCN1B         | MSS, PSS                       |
| $\beta 2$                  | SCN2B         | MSS, PSS, Kalp kası            |
| $\beta 3$                  | SCN3B         | MSS, PSS, böbrek               |
| $\beta 4$                  | SCN4B         | MSS, PSS, Kalp ve iskelet kası |

## Kanalopatiler

İyon kanallarının fonksiyonel özelliklerinin değişmesi veya bozulmasıyla ortaya çıkan hastalıklar, özel olarak "kanalopatiler" olarak adlandırılmaktadır. Farklı sınıflandırma çeşitleri olsa da hastalıkların oluşum temelleri baz alındığında kanalopatiler genel olarak 2 ana bölümde incelenebilmektedir. İyon kanallarının temel fonksiyonel birimi olan  $\alpha$  veya yardımcı  $\beta$  alt birim proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen delesyon, insersiyon, çerçeve kayması (frame-shift), anlamsız (nonsense) ve yanlış anlamlı (missense) mutasyon gibi genetik varyasyonlar kalıtsal kanalopatileri oluşturmaktadır. Bu tip kanalopatiler kanalın kapanma, aktivasyon, iyon seçilimi gibi biyofiziksel özelliklerini değiştirmektedirler<sup>4</sup>. İlaç maruziyeti, immünoglobulinler, toksinler gibi kanalların inhibisyonu veya aktivasyonunu sonucu fonksiyonun modifikasyonu ile sonuçlanan kanalopatiler ise edinimsel kanalopatilerdir<sup>15,16</sup>. Bunların dışında iyon kanallarının transkripsiyonel seviyelerine etki edecek herhangi bir sebep sonucunda da kanalopatiler oluşmaktadır. Bu duruma istinaden son yıllarda transkripsiyonel kanalopatiler olmak üzere 3. bir alt tipteninin yapılabileceği konusunda da görüşler bulunmaktadır<sup>17,18</sup>.

## Voltaj Kapılı Sodyum Kanalopatileri

Nöronal iletişim ve kas aktivasyonunda oldukça kritik bir rol olan voltaj kapılı sodyum kanallarında meydana gelen bozukluklar benzer biçimde voltaj kapılı sodyum kanalopatileri olarak adlandırılmaktadır. Kanalların önemine istinaden fonksiyonel bozukluğun ciddi problemlere yol açacağı öngörülebilmektedir. Voltaj kapılı sodyum kanal izoformlarının doku lokasyonları da göz önüne alındığında, VKSK mutasyonları kas-iskelet,

kardiyovasküler sistem, sinir sistemi gibi her bölgede fonksiyonel sorunlara yol açmaktadır. Bu derlemede kalıtsal voltaj kapılı sodyum kanalopatileri incelenecektir. Edinimsel veya transkripsiyonel kanalopatiler için ayrıntılı derlemelere incelenebilir<sup>19,20,21</sup>.

Gerçekleşen bu mutasyonlardan bazıları klinik açıdan çok ciddi sorun oluşturmazken bazıları ise hayati derecede problemler oluşturabilmektedir<sup>22</sup>. Henüz voltaj kapılı sodyum kanalopatilerinin sınıflandırılmasında genel geçer bir yöntem bulunmadığından<sup>23</sup> bu derlemede her bir VKSK izoformunda meydana gelen mutasyonların yol açtığı hastalıklar ayrı bölümler halinde belirtilmiştir ve ayrıca belirli mutasyonların kanalın biyofiziksel özelliklerinde yarattığı değişiklikler incelenmiştir. Ayrıca, spesifik bir gen üzerinde tanımlanmış 80' den fazla mutasyon dahi aynı iyon kanal hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir<sup>5</sup>. Dolayısıyla bu çalışma kapsamında hastalık ile ilgili gen üzerindeki belirli tip mutasyonlar belirtilmektedir.

## Kalıtsal Voltaj Kapılı Sodyum Kanalopatileri

Bu çalışmada VKSK alt birimlerini kodlayan genler, bu genlerde meydana gelen mutasyonların protein yapısında gerçekleştirdiği aminoasit değişiklikleri, mutasyonun türü ve ilişkilendirildikleri hastalıklar Tablo 2' de belirtilmektedir.

**Tablo 2. VKSK alt birimlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar (aminoasit değişimi olarak), mutasyonların türü ve mutasyonun yol açabileceği ilişkili hastalıklar.**

| Gen    | Mutasyon       | Mutasyon Türü             | İlişkili Hastalık   |
|--------|----------------|---------------------------|---|
| SCN1A  | T875M          | Yanlış Anlamlı            | Febril Nöbet Artı Jeneralize Epilepsi <sup>25,77,78,79,80</sup> |
|        | R1648H         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | I1656M         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | V1353L         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | D188V          | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | W1204R         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | R859C          | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | D1866Y         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | R222X          | Anlamsız                  | Dravet Sendromu <sup>81,82,83</sup>                             |
|        | S219fsX275     | Çerçeve Kayması           |   |
|        | L986F          | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | K1100fsX1107   | Çerçeve Kayması, Anlamsız |   |
|        | L1670fsX1678   | Çerçeve Kayması, Anlamsız |   |
|        | S1846fsX1856   | Çerçeve Kayması, Anlamsız |   |
|        | Q3X            | Anlamsız                  |   |
|        | W932X          | Anlamsız                  |   |
|        | R542Q          | Yanlış Anlamlı            | Otizm <sup>32</sup>   |
| I1034T | Yanlış Anlamlı |                           |   |
| F1038L | Yanlış Anlamlı |                           |   |
| I1955T | Yanlış Anlamlı |                           |   |
| SCN2A  | R187W          | Yanlış Anlamlı            | Febril Nöbet Artı Jeneralize Epilepsi <sup>31</sup>             |
|        | R223Q          | Yanlış Anlamlı            | İyi Huylu Ailesel Bebeklik Çağı Epilepsisi <sup>26</sup>        |
|        | V892I          | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | L1003I         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | R1319Q         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | L1330F         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | L1563V         | Yanlış Anlamlı            |   |
|        | E1211K         | Yanlış Anlamlı            | Çocuklu Çağı Dirençli Epilepsi <sup>28</sup>                    |
|        | I1473M         | Yanlış Anlamlı            | Dravet Sendromu <sup>29</sup>                                   |
| R1312T | Yanlış Anlamlı |                           |   |
| R1902C | Yanlış Anlamlı | Otizm <sup>32</sup>       |   |
| SCN3A  | L247P          | Yanlış Anlamlı            | Parsiyel Epilepsi <sup>36</sup>                                 |
|        | R357Q          | Yanlış Anlamlı            | Pediatrik Parsiyel Epilepsi <sup>35</sup>                       |
|        | D766N          | Yanlış Anlamlı            |   |

|          |                |                           |   |   |
|----------|----------------|---------------------------|---|---|
|          | E1111K         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | M1323V         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | K354Q          | Yanlış Anlamli            | Kriptojenik Parsiyel Epilepsi <sup>33,34</sup>            |   |
|          | N302S          | Yanlış Anlamli            | Febril Nöbet Artı Jeneralize Epilepsi <sup>37</sup>       |   |
| SCN4A    | R1448C/H       | Yanlış Anlamli            | Paramiyotoni Konjenita <sup>84</sup>                      |   |
|          | L689I          | Yanlış Anlamli            | Hiperkalemik Periyodik Paralizi <sup>39,85,86,87,88</sup> |   |
|          | T704M          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | A1156T         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | M1360V         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | M1370V         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | R669H          | Yanlış Anlamli            | Hipokalemik Periyodik Paralizi <sup>42,43</sup>           |   |
|          | R672H/G        | Yanlış Anlamli            |   |   |
| SCN5A    | N1325S         | Yanlış Anlamli            | Uzamiş QT Sendromu <sup>89,90,91</sup>                    |   |
|          | E1295K         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | Y1795C         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | F93S           | Yanlış Anlamli            | Brugada sendromu <sup>92</sup>                            |   |
|          | R104Q          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | L128SfsX44     | Çerçeve Kayması           |   |   |
|          | Y162XfsX1      | Çerçeve Kayması           |   |   |
|          | E346X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | G351V          | Anlamsız                  |   |   |
|          | G298S          | Yanlış Anlamli            | Progresif Kardiyak İleti Hastalığı <sup>93</sup>          |   |
|          | D1595N         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | R222Q          | Yanlış Anlamli            | Dilate Kardiyomiyopati <sup>51,94,95,96</sup>             |   |
|          | T220I          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | I1835T         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | E446K          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | N1986K         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | M1875T         | Yanlış Anlamli            | Atriyal Fibrilasyon <sup>54,55,56</sup>                   |   |
|          | K1493R         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | T220I          | Yanlış Anlamli            | Hasta Sinüs Sendromu <sup>57,97,98</sup>                  |   |
|          | P1298L         | Yanlış Anlamli            |   |   |
| E161K    | Yanlış Anlamli |                           |   |   |
| SCN9A    | I848T          | Yanlış Anlamli            | Kalıtsal Eritromelalji <sup>58,99,100</sup>               |   |
|          | L858H          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | S241T          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | L858F          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | S459X          | Anlamsız                  | Doğuştan Duyarsızlık <sup>101,102,103</sup> Ağrıya        |   |
|          | I767X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | W897X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | F259X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | R830X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | R277X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | Y328X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | E693X          | Anlamsız                  |   |   |
|          | F1200LfsX33    | Çerçeve Kayması. Anlamsız |   |   |
|          | I1461T         | Yanlış Anlamli            |   | Paroksizmal Ekstremler Ağrı Bozukluğu <sup>62</sup> |
|          | F1462V         | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | T1464I         | Yanlış Anlamli            |   |   |
| M1627K   | Yanlış Anlamli |                           |   |   |
| V1298F/D | Yanlış Anlamli |                           |   |   |
| V1299F   | Yanlış Anlamli |                           |   |   |
| SCN10A   | R185H          | Yanlış Anlamli            | Küçük Lif Nöropatisi <sup>63</sup>                        |   |
|          | D623N          | Yanlış Anlamli            |   |   |
|          | I739V          | Yanlış Anlamli            |   |   |

|        |        |                |   |
|--------|--------|----------------|---|
|        | I720K  | Yanlış Anlamlı |   |
|        | M1532I | Yanlış Anlamlı |   |
|        | M932L  | Yanlış Anlamlı |   |
|        | I228M  | Yanlış Anlamlı |   |
| SCN11A | R225C  | Yanlış Anlamlı | Ailesel Epizodik Ağrı <sup>104</sup>                |
|        | A808G  | Yanlış Anlamlı |   |
| SCN1B  | C121W  | Yanlış Anlamlı | Febril Nöbet Artı Jeneralize Epilepsi <sup>64</sup> |
|        | R125C  | Yanlış Anlamlı | Dravet Sendromu <sup>65,66</sup>                    |
|        | I106F  | Yanlış Anlamlı |   |
|        | E87Q   | Yanlış Anlamlı | Brugada Sendromu <sup>68</sup>                      |
|        | W179X  | Anlamsız       |   |
|        | R85H   | Yanlış Anlamlı | Atriyal Fibrilasyon <sup>105</sup>                  |
|        | D153N  | Yanlış Anlamlı |   |
|        | P213T  | Yanlış Anlamlı | Uzamış QT Sendromu <sup>73</sup>                    |
| SCN2B  | D211G  | Yanlış Anlamlı | Brugada Sendromu <sup>70</sup>                      |
|        | R28Q   | Yanlış Anlamlı | Atriyal Fibrilasyon <sup>105</sup>                  |
|        | R28W   | Yanlış Anlamlı |   |
| SCN3B  | L10P   | Yanlış Anlamlı | Brugada Sendromu <sup>69</sup>                      |
|        | R6K    | Yanlış Anlamlı | Atriyal Fibrilasyon <sup>71</sup>                   |
|        | M161T  | Yanlış Anlamlı |   |
| SCN4B  | V162G  | Yanlış Anlamlı | Atriyal Fibrilasyon <sup>72</sup>                   |
|        | I166L  | Yanlış Anlamlı |   |
|        | L179F  | Yanlış Anlamlı | Uzamış QT Sendromu <sup>74</sup>                    |

## SCN1A ve SCN2A ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler

Daha çok merkezi sinir sisteminde eksprese olan bu iki sodyum kanal geni alt tiplerinde meydana gelen mutasyonlar, lokasyonlarıyla da paralel olarak genellikle epilepsi ve epilepsi ile ilişkili hastalıklara yol açmaktadırlar. NaV<sub>1.1</sub> proteinini kodlayan gen olan SCN1A' da gerçekleşen mutasyonlar febril nöbetlere, febril nöbet artı jeneralize epilepsiye (FNJE+), çocukluk çağı parsiyel epilepsilere ve dravet sendromuna yol açmaktadır<sup>24</sup>. FNJE+ ile ilişkili çoğu SCN1A mutasyonu yanlış anlamlı (missense) olup, kanalın voltaj hassasiyetini içeren aminoasit bölgesine sahip S4 segmentinde meydana gelmektedir. Bu bölge mutasyonları çoğunlukla kanalın inaktivasyon kinetiğini yavaşlatarak, hücre içine daha fazla sodyum girişini sağlayarak hücre tetiklenmesini sıklaştırır ve artmış nöronal uyarılabilirliğe (hipereksitabilite) sebep olurlar. Dolayısıyla FNJE+ ile ilişkili mutasyonların büyük kısmı fonksiyon kazançlı (gain-of-function)' dır. Bunun dışında, NaV<sup>1,2</sup> in yardımcı alt birimler ile etkileşimini zayıflatan mutasyonlarda (D1866Y)25 FNJE+' da görülmektedir. Dolayısıyla belirli tip mutasyonlar sonucunda alt birimlerin ( $\alpha$  ve  $\beta$ ) birbirine olan affinitelerinin değişmesi sonucu sodyum kanalının fonksiyonel özellikleri değişmektedir. Dravet sendromu ile ilişkilendirilmiş SCN1A mutasyonlarının çoğu, FNJE+' dan farklı olarak anlamsız (nonsense) ve çerçeve kayması (frame-shift) mutasyonlardır ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır (loss-of-function).

SCN2A geni üzerinde gerçekleşen mutasyonlarda, SCN1A' da gerçekleşen mutasyonların yol açtığı fenotipe benzer şekilde epileptik hastalıklara yol açmaktadır. Berkovic vd. (2004)' nin yaptığı çalışmada farklı yanlış anlamlı mutasyonların İyi Huylu Ailesel Bebeklik Çağı Epilepsisine (Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures) yol açabileceği<sup>26</sup>, bu mutasyonlardan üçü fonksiyonel olarak incelendiğinde<sup>27</sup>, iki mutasyonun (R1319Q ve L1330F) sırasıyla kanal aktivasyonu yavaşlattığı ve uyarım ile açılacak kanal sayısını azalttığı, L1563V mutant gen durumunda ise NaV<sub>1.2</sub>' nin hızlı inaktivasyondan çok hızlı bir şekilde kurtulduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla gerek fonksiyon kazançlı gerekse de fonksiyon kayıplı mutasyonlar sonucunda kanal kinetiklerinin farklı şekillerde etkilenerek benzer fenotipi oluşturabileceği görülmektedir. Ancak benzer fenotipin farklı mutasyonlar sonucu oluşması göz önüne alınsa bile mutasyon ilişkili hastalığın klinik ciddiyetleri farklı olabilmektedir. Ogiwara vd. (2009) ise Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsileri (Intractable Childhood Epilepsy) için SCN2A da gerçekleşen iki ayrı mutasyon belirtmiştir<sup>28</sup>. Elektrofizyolojik çalışmalar ile incelendiğinde bu mutasyonlardan E1211K kanalın aktivasyonu için gerekli depolarizasyon miktarını düşürerek, voltaj kapılı aktivasyonun hücre içine daha az sodyum girişi ile gerçekleşmesini sağlarken

aynı zamanda kanalın inaktivasyondan çıkmasını geciktirerek uyarım ile açılacak kanal sayısını düşürmektedir. Dolayısıyla tek bir mutasyonun dahi karmaşık biyofiziksel etkileri olabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır<sup>28</sup>. Dravet sendromuna yol açan mutasyonların çoğu SCN1A' da bulunmasına rağmen az sayıda SCN2A mutasyonu da bu hastalık ile ilişkilendirilmiştir<sup>29</sup>. Bu mutasyonlardan R1312T yanlış anlamlı mutasyon D3/S4 voltaja hassas bölgesinde bulunduğundan dolayı fonksiyona etki ettiği belirtilmektedir<sup>30</sup>. Ayrıca FNJE+ fenotipine yol açan SCN2A mutasyonu (R187W) tanımlanmış olup, bu mutasyonun kanalın inaktivasyon kapısını yavaşlattığı gösterilmiştir<sup>31</sup>.

Kompleks bir fizyolojik-nörolojik davranış bozukluğu olan otizme yol açan merkezi sinir sistemi eksprese sodyum kanalopatileri de bulunmaktadır. Otistik bireylerin 3'te 1' inin aynı zamanda nöbetler geçirmesi de göz önüne alındığında<sup>32</sup> epilepsi ile ilişkilendirilmiş genlerin otizmin mekanizmasında da rol alabileceği şüphesiz olmayacaktır. Ancak her ne kadar SCN1A ve SCN2A' da otizmle ilişkilendirilebilecek az sayıda mutasyon tanımlanmış olsa da gen-hastalık ilişkilendirilmesinin kesin olarak yapılabilmesi için in vivo ve in vitro çalışmalar ile beraber klinik çalışmaların da artırılması gerekmektedir.

### SCN3A ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler

NaV1.3 kanal proteinini kodlayan SCN3A geni de merkezi sinir sisteminde çok fazla eksprese olmaktadır. Bu gen üzerinde meydana gelen mutasyonların da SCN1A ve SCN2A' da gerçekleşenlere benzer bir şekilde, fenotipik olarak epilepsiye yatkınlığı arttırdığı gösterilse de sayısal olarak SCN3A üzerinde epilepsi ile ilişkili daha az mutasyon tanımlanmış bulunmaktadır. Epilepsi ile ilişkisi tanımlanmış ilk SCN3A mutasyonu olan ve kanalın DI/S5-6 por bölgesinde gerçekleşen K354Q, kanalın sürekli (persistent) akımlarını artırarak spontane atışlenmeleri tetikler, sonucunda ise Kriptojenik Parsiyel (Fokal) Epilepsiye (Cryptogenic partial epilepsy) yol açmaktadır<sup>33,34</sup>. Pediatrik parsiyel epilepsiye yol açan tanımlanmış 4 SCN3A mutasyonu NaV1.3 üzerinde farklı kinetiksel değişikliklere (örneğin R357Q daha düşük kanal akım yoğunluğuna, E1111K daha fazla persistent sodyum akımına) yol açsalar da bu hastalık ile ilişkili tüm mutant SCN3A varyantları aksiyon potansiyelinin oluşumu için eşik değeri düşürerek nöronal hipereksitabiliteye neden olur. Ancak bu 4 varyasyondan klinik olarak en ciddi soruna yol açan R357Q mutasyonudur<sup>35</sup>. Parsiyel epilepsiye neden olan SCN3A L247P mutasyonunun etkisi heterolog ekspresyon sistemleri vasıtasıyla incelendiğinde, bu mutasyon sonucu herhangi bir sodyum akımı gözlenememekte yani tamamen fonksiyon kaybına sebep olmaktadır. Bu mutant varyant geni sonucu kanalın membran yüzey ekspresyonu azaldığından özellikle de sodyum kanal proteininin membrana yerleşiminde problem açığa çıkabilmektedir<sup>36</sup>. Ayrıca, epilepsi ile ilişkili olan sodyum kanal por bölgesi mutasyonları karşılaştırıldığında, SCN1A' da bu bölgede meydana gelen tüm mutasyonların tamamen fonksiyon kaybıyla sonuçlandığı, SCN3A üzerinde gerçekleşen benzer bölge mutasyonlarından ise kanalın daha az etkilenerek kinetiği bir miktar değiştirdiği belirtilmektedir<sup>37</sup>. Hatta her iki proteinin por bölgesi üzerindeki homolog mutasyonlar karşılaştırıldığında dahi benzer sonuç elde edilmektedir. Bu durum epilepsi ile ilişkili fenotipik hastalıklarda neden daha çok SCN1A mutasyonun ilişkide olduğunu açıklayabilmektedir<sup>37</sup>.

### SCN4A ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler

İskelet kası sodyum kanalı olarak bilinen 4. tip voltaj kapılı sodyum kanalını kodlayan SCN4A geni, 1836 aa uzunluğa sahiptir. Moleküler genetik çalışmaları sonucunda ilk iyon kanalopatisi SCN4A geni üzerinde tanımlanmıştır<sup>38,39</sup>. Bu gende meydana gelen mutasyonlar paramiyotoni konjenita (PK) gibi non-distrofik miyotonilere ayrıca hiperkalemik periyodik paraliz (HiperPP) ve hipokalemik periyodik paraliz (HipoPP) gibi periyodik paralizleri içeren otozomal dominant rahatsızlıklara sebep olmaktadır. Tanımlanan tüm SCN4A mutasyonları yanlış anlamlı mutasyon olup, temel olarak iyon kanalının hızlı inaktivasyon fonksiyonunun bozulmasına sebep olmaktadır<sup>40</sup>. PK ve HiperPP' ye sebep olan mutasyonlar fonksiyon kazançlı mutasyonlardır. Böylesi mutasyonlar sonucu sodyum kanalının inaktivasyon hareketinin yavaşlaması ile birlikte repolarizasyon sırasında sodyum kanalları tekrar açılarak yinelenen (resurgent) Na<sup>+</sup> akımları artar<sup>41</sup>. Böylelikle hücre içine giren sodyum miktarına bağlı olarak depolarizasyon miktarı artar ve hipereksitabilite gerçekleşir. Görece daha az sodyum girişi ve depolarizasyon sonucu aksiyon potansiyelinin süresinin uzaması ve yeterince kas relaksasyonunun gerçekleşmemesiyle kas katılığı şeklinde PK, daha çok sodyum girişi ve depolarizasyon sonucunda ise kas zayıflığı şeklinde HiperPP oluşur<sup>40</sup>. Hipokalemik periyodik paralize sebep olan SCN4A mutasyonları ise fonksiyon kayıplı özellikte olup voltaj sensörü olan



S4 segmentinde pozitif yüklü kalıtıda arjinin aminoasidinin glisin veya histidin ile yer değiştirerek nötralize olduğu görülmektedir<sup>42,43</sup>. Dolayısıyla kanalın açılması ve aktive olması için gerekli voltaj duyarlılığının kaybolması ve ayrıca inaktivasyonun artması sonucunda genliği daha düşük AP oluşmakta ve kas uyarılabilirliği azalmaktadır<sup>43</sup>.

## SCN5A ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler

NaV<sub>1.5</sub> proteinini kodlayan SCN5A geni daha çok kalp kası hücrelerinde eksprese olmaktadır. Her ne kadar kardiyak aksiyon potansiyelleri pattern olarak nöronal ve kas aksiyon potansiyellerine göre farklı görünse de, kardiyak (atriyal ve ventriküler miyosit) aksiyon potansiyelinin başlangıç aşamasındaki ani ve hızlı depolarizasyonundan da voltaj kapılı sodyum kanalı birincil derecede sorumludur. Kanalın lokasyonu ile ilintili olarak SCN5A geninde meydana gelen mutasyonlar kardiyovasküler hastalıklara sebep olmakta ve bu yüzden bu grup kanal hastalıklarına kardiyak sodyum kanalopatileri adı verilmektedir. Bunlar arasında genel olarak uzamış QT sendromu, Brugada sendromu, Progresif kardiyak ileti bozukluğu, dilate kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon ve hasta sinüs sendromu bulunmaktadır<sup>44</sup>.

En yaygın kalıtsal aritmi problemi olan uzamış QT sendromu (UQTS)'nda, uzayan QT aralığı sonucunda AP süresi artar ve geciken bir repolarizasyon gerçekleşir. Stabil olmayan repolarizasyonlar neticesinde ventriküler taşiaritmiler oluşur ve sonucunda ani ölümler gerçekleşebilir. Farklı iyon kanal mutasyonları sonucunda UQTS olduğu için SCN5A mutasyonu ile ilişkili olanlar 3.tip (UQTS3) olarak isimlendirilmekte ve UQTS3'ler genel olarak tüm UQTS sebep mutasyonlarının yaklaşık olarak %10'unu oluşturmaktadır<sup>45,46</sup>. Şu ana kadar tanımlanmış 80'den fazla UQTS3 ile ilişkili SCN5A mutasyonu bulunurken genetik bilgede gerçekleşen bu değişiklikler fonksiyon kazançlı mutasyonlardır. Repolarizasyonun gecikmesi ve QT aralığının uzaması ile sonuçlanan bu iyon kanal hastalığı ile ilişkili mutasyonlar sonucunda AP'nin plato fazında hücre içine uzun süreli sodyum geçişi gerçekleşmekte, aynı zamanda kanalın inaktivasyondan kapalı konuma geçişi hızlanarak plato fazı uzamaktadır<sup>47</sup>.

Diğer bir yaygın kalıtsal aritmi hastalığı olan Brugada sendromu, EKG patterninde gözlenen spesifik bir elektriksel anormalite ile tanımlanmaktadır ve ani ölümlerle sonuçlanabilmektedir. V1-V3 derivasyonlarında ST segmentindeki yükselme sağ ventrikül üst kesiminde normal elektriksel aktivitenin bozulduğuna işaret etmektedir<sup>46</sup>. Brugada sendromu için tanımlanmış 300'den fazla SCN5A mutasyonu bulunurken bunlar, tüm Brugada ilişkili mutasyonların %25'ini oluşturmaktadır<sup>48</sup>. Mutant SCN5A'nın başka bir canlı sistemde (örneğin, oositte) eksprese edilip fonksiyonel işlevlerinin araştırıldığı çalışmalarda ise her bir mutasyon, kanal için fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. Gerçekleşen bu mutasyonlar sonucu kanalın membran yüzey ekspresyonları oldukça azalmakta veya fonksiyonel olmayan kanal proteini eksprese olmaktadır. Ayrıca belirli mutasyon türleri için kanalın aktivasyon ve inaktivasyon kapılanmasının biyofiziksel özellikleri değişmekte daha hızlı kanal inaktivasyonu, inaktivasyondan kapalı konuma geçişte yavaşlama veya aktivasyon eşik potansiyel değerinin yükselmesi gibi kinetik farklılıklar oluşmaktadır<sup>46</sup>.

Kalbin sağlıklı sistolik diastolik süreci için normal fizyolojik elektriksel iletim mekanizmasının sürdürülmesi gereklidir. Bu sistemde meydana gelen ve elektriksel iletimin yavaşlaması ile sonuçlanan durumlar progresif kardiyak ileti hastalığı (PKİH) olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte atriyoventriküler blok gelişebilir ve hatta ani ölümler gerçekleşebilmektedir<sup>45</sup>. Brugada sendromundaki duruma benzer şekilde SCN5A geninde meydana gelen fonksiyon kayıplı mutasyonlar ve benzer mekanizmalar sonucunda PKİH gelişebilmektedir. Ancak benzer mekanizmalara sahip mutasyonların neden Brugada, PKİH ya da her iki tip hastalığı yol açtığı ise bilinmemektedir<sup>49</sup>.

Sol veya her iki ventrikülün dilatasyonu sonucu sol ventriküler sistolik fonksiyonların bozulduğu dilate kardiyomiyopatiler ile ilişkilendirilmiş 50'den fazla mutant genden biri olan SCN5A<sup>50</sup> 'da gerçekleşen, gerek voltaj sensör S4 segmenti gerek  $\alpha$ - alt birimi oluşturan domainleri birbirine bağlayan aminoasit bölgelerinde gerekse de karboksi terminalindeki mutasyonların farklı biyofiziksel etkileri bulunmaktadır. Tanımlanan mutasyonların fonksiyona olan biyofiziksel etkileri ile ilgili bu hastalık için bir genelleme yapmak zordur. Mutant gen eksprese sistemlerde yaygın olarak sodyum akımları azalsa da inaktivasyonun daha negatif değerlere kayması, aktivasyonun daha pozitif değerlerde gerçekleşmesi veya geç sodyum akımlarının devam etmesi<sup>51</sup> gibi etkenler de göz önüne alındığında farklı mutasyonların sistem üzerinde kompleks bir etkisi

olduğu söylenebilir. Ayrıca bu durum göz önüne alındığında benzer mutasyonların dilate kardiyomyopatiler ile beraber neden farklı kardiyak hastalıklarına da yol açabileceğini göstermektedir<sup>52</sup>.

Atriyumun elektriksel aktivitesindeki düzensizlikler sonucu ortaya çıkan ritmik bozukluk olan atriyal fibrilasyon, gerek kalıtsal gerekse de edinimsel risk faktörleri dahilinde ortaya çıkmaktadır<sup>53</sup>. SCN5A geninde meydana gelen fonksiyon kazançlı veya kayıplı mutasyonlar sonucunda hastalık karakterize olabilir<sup>54,55,56</sup>. Fonksiyon kayıplı mutasyon, kanalın inaktivasyonunda hiperpolarize edici etkiye yol açıp atriyal iletimi yavaşlatırken, kazançlı mutasyonlar ise AP oluşumu için gerekli eşik değeri azaltarak hücrel uyarımı arttırmaktadır<sup>54,55</sup>.

Diğer bir kardiyak aritmi problemi hasta sinüs sendromu (HSS), sinoatrial düğümün fonksiyonun bozulmasıyla ortaya çıkmakta ve SCN5A' da meydana gelen fonksiyon kayıplı mutasyonlar HSS için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar genel olarak sodyum akı yoğunluğunu azaltırken, bu etkisini kanal kinetiğini farklı yönde etkileyerek gerçekleştirmektedirler. Örneğin T220I kararlı durum inaktivasyon kapı eşiğini hiperpolarize ederken, E161K ise aktivasyonu depolarize değere taşımaktadır<sup>57</sup>.

### SCN9A, SCN10A ve SCN11A ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler

Ağrılı uyarıların periferik sinir sisteminden ağrı algısının oluştuğu üst merkezlere iletilmesi için uyarının nosiseptörler tarafından biyolojik elektriksel sinyallerine çevrilerek aksiyon potansiyelleri şeklinde iletilmesi gerekmektedir. İleti yolağı göz önüne alındığında periferik sinir sisteminde eksprese olan voltaj kapılı sodyum kanallarından sırasıyla NaV<sub>1.7</sub>, NaV<sup>1.8</sup> ve NaV<sub>1.9</sub>' u kodlayan SCN9A, SC10A ve SCN11A' nın ağrı mekanizmasında önemli bir rol oynaması beklenen bir durumdur. Nosiseptif nöronların somaları, spinal cord girişindeki dorsal kök ganglion (DKG) dokusunda bulunduğundan, ağrı ve ilişkili mutant VKSK genleri ile ilgili çalışmalar bu doku kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Ağrı ile ilişkilendirilen ilk sodyum kanalopatisi kalıtsal eritromelaljidir (KEM). Ekstremitelerde aralıklarla görülen ağrı, kızarıklık ve yanma şeklinde deneyimlenen bu hastalıkta ilk olarak tanımlanan 2 fonksiyon kazançlı (I848T ve L858H) SCN9A mutasyonu sonucunda kanal aktivasyonunun arttığı, deaktivasyonun yavaşladığı, eşik değerin azalarak aksiyon potansiyelinin küçük depolarizasyonlar ile oluşabildiği ve sonuç olarak DKG dokusunda uyarılabilirliğin oldukça arttığı belirlenmiştir<sup>58,59</sup>. Daha sonrasında tanımlanan 10' dan fazla KEM ilişkili mutant SCN9A, benzer biyoelektriksel karakterizasyon göstererek uyarana cevaben ateşlenme frekansı, nöron uyarılabilirliğini ve aktivasyonu arttırmaktadır<sup>60</sup>.

Voltaj kapılı sodyum kanal mutasyonlarının ağrı mekanizmasındaki önemi ve oluşturduğu en büyük dramatik etki belki de 2006 yılında Cox vd. yaptığı çalışma içe açığa çıkmıştır. Ağrıya karşı duyarsızlık sendromuna sahip akraba 3 aile incelendiğinde SCN9A geninde S459X, I767X ve W897X anlamsız (*nonsense*) mutasyonlar tespit edilmiş ve heterolog ekspresyon sistemlerinde yapılan in vitro çalışmalarda mutant genlerin kodladığı proteinler fonksiyon kaybı ile sonuçlanmış ve hiçbir kanal akımı gözlenmemiştir. Dolayısıyla bu mutasyonlar sonucunda nöronal iletim bloklandığından nosiseptif algı ortadan kalkmaktadır. Şu ana kadar ağrıya karşı duyarsızlık ile ilişkilendirilmiş tüm SCN9A mutasyonları anlamsız (*nonsense*) olduğundan diğer mutasyonlarda da benzer etkilerle ağrıya karşı duyarsızlık oluştuğu söylenebilir.

SCN9A kalıtsal değişimleri ile ilişkilendirilmiş diğer bir hastalık ise paroksizmal ekstrem ağrı bozukluğudur (PEAB). Rektal, oküler ve submandibular bölgede gözlenen ani ağrı nöbetleri şeklinde kendini gösteren bu hastalık için belirlenen SCN9A mutasyonları, KEM' dekinden farklı olarak aktivasyondan ziyade kanalın normal inaktivasyon kapısının fonksiyonel özelliğini bozmaktadırlar<sup>61</sup>. Bu mutasyonlardan 3' ünün (I1461T, T1464I ve M1627K) sodyum kanal inaktivasyon bölgesi olan IFM motifi bölgesinde bulunmasından dolayı da kanalın inaktivasyon etkinliği değişmekte ve inaktivasyon oldukça yavaşlamaktadır<sup>62</sup>.

SCN10A ve SCN11A' nın ağrı patofizyolojisindeki rolü görece daha geç ortaya çıkarılmıştır. 2012 yılında gerçekleştirilen çalışmada küçük lif nöropatisine (KLN) ilişkili SCN10A geni için 8 yanlış anlamlı mutasyon tanımlanmıştır<sup>63</sup>. Tüm bu mutasyonlar sonucu dinlenme zar potansiyeli daha depolarizan değerlere ulaşır ve DKG nöron uyarılabilirliği artar. SCN11A için ise ilk kanalopatiler 2013 yılında Zhang vd. (2013) tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak ailesel epizodik ağrıları tanımlanan hastalar ile yapılan çalışmalarda 2 yanlış anlamlı (R225C ve A808G) mutasyonun diğerlerinden farklı olarak SCN11A geninde olduğu belirlenmiştir.

Bu mutasyonların kanalın elektriksel aktivitesini arttırdığı ve DKG dokusunun hipereksitabilitesini arttırdığı tespit edilmiştir.

## **β alt birimleri kodlayan genler ile ilişkili kalıtsal kanalopatiler**

β alt birim gen mutasyonları genellikle sinir sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir. Bir hastalık ile ilişkilendirilmiş ilk VKSK β alt birimi proteini kodlayan gen SCN1B' dir<sup>14,64</sup>. SCN1B' de gerçekleşen C121W mutasyonu sonucunda ekstrasellüler immunglobulin katlanmayı sağlayan disülfit bağlarının kopmasıyla kanal alfa alt birim inaktivasyon kapısı bu durumdan etkilenir ve inaktivasyon daha yavaş bir şekilde gerçekleşir<sup>64</sup>. Dolayısı ile bu değişiklik nöral hipereksitabiliteyi arttırmakta ve sonucunda FNJE+' ya sebep olmaktadır. Dravet sendromu ile ilişkilendirilmiş SCN1B mutasyonları da tanımlanmıştır<sup>65,66</sup>. DS hastalığı için tanımlanmış SCN1B R125C fonksiyon kayıplı mutant varyant genin sodyum kanal kinetiği üzerinde neredeyse hiçbir etkisi olmamasına rağmen kanal proteinin yüzey ekspresyonu azalmış veya yok olmuş durumdadır<sup>65</sup>.

β alt birim genlerin gerek nosiseptif gerekse de nöropatik ağrı mekanizmasındaki modüle edici rolleri deneysel ağrı modelleri ile gösterilmiş olmasına rağmen<sup>13</sup>, şu ana kadar klinik olarak tanı konulmuş herhangi bir tür ağrı sendromuna sahip bireylerin genom analizlerinde ağrı ile ilişkili β alt birim mutasyonu ve dolayısıyla kanalopatisi gösterilmemiştir.

Her ne kadar kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili pek çok SCN5A mutasyonu tanımlanmış olsa da β alt birim genlerinin de bu hastalıklarla ilintili olduğu mutasyonlar belirtilmiştir. 2009 yılında yapılan çalışmada Brugada sendromu ve kardiyak iletim bozukluğu bulunan hastalarda SCN1B geninde 2 mutasyon (E87Q, W179X) tanımlanmıştır. Bunlardan E87Q yanlış anlamlı mutasyonu ekstrasellüler immunglobulin loop bölgesinde gerçekleşmekte ve bu mutant genin NaV<sup>1.5</sup> ile beraber eksprese edildiği durumda kanalın voltaj bağımlı inaktivasyonunu hiperpolarize ederek açık kanal sayısını azaltırken, diğer anlamsız (non-sense) mutasyon ise transmembran bölgesi ve hücre içi kısmı bulunmayan proteinler üretmektedir<sup>67,68</sup>. SCN3B geninde meydana gelen L10P varyasyonu yine Brugada sendromu ile ilişkilendirilmekte, bu mutasyon, co-ekspresyon sistemlerinde NaV<sub>1.5</sub> ekspresyonunu azaltmakta, inaktivasyonu hızlandırmakta ve sodyum akımlarında azalmalar meydana getirmektedir<sup>69</sup>. Brugada sendromu için tanımlanan diğer bir mutant gen SCN2B' dir. SCN2B de meydana gelen değişiklik (D211G), NaV<sup>1.5</sup> in yüzey ekspresyon miktarını azaltmaktadır<sup>70</sup>.

Watanabe vd (2009) yaptığı diğer bir çalışmada atriyal fibrilasyon ile ilişkili SCN1B (R85H ve D153N) ve SCN2B (R28Q ve R28W) mutant genlerini tanımlamıştır. Fonksiyon kayıplı bu mutasyonlar in vitro çalışmalarda sodyum akımını azaltır yönde NaV<sup>1.5</sup> i regüle eder ve atriyal fibrilasyon yatkınlığı artırır. AF ile ilişkili tanımlanan SCN3B gen mutasyonlarından M161T co-ekspresyon sistemlerinde sodyum akımını azaltmaktadır<sup>71</sup>. SCN4B de meydana gelen ve atriyal fibrilasyon ile ilişkilendirilen mutasyonlar bulunsu da<sup>72</sup> bu mutant genlerin NaV<sup>1.5</sup> de yaptıkları biyofiziksel değişiklikler henüz elektrofizyolojik olarak bilinmemektedir.

UQTS ile ilişkili olarak SCN1B ve SCN4B de tanımlanmış 2 farklı mutasyon bulunmaktadır. Her iki mutant gen için co-ekspresyon sistemleriyle yapılan çalışmalarda NaV<sup>1.5</sup> in yarattığı sodyum kanal akımları artmakta ve bu artışlar ise UQTS hastalığının oluşum mekanizması için gerekli değişikliği oluşturdukları görülmektedir<sup>73,74</sup>.

## **Sonuç**

Hücrel iletimin gerçekleşmesinde ana aktör olan voltaj kapılı sodyum kanal proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen kalıtsal mutasyonlar, bu iyon kanallarının lokalize ve eksprese oldukları konum itibarıyla epilepsi benzeri merkezi sinir hastalıkları, ağrı gibi periferik sinir sistemi hastalıkları, Brugada sendromu gibi kardiyovasküler hastalıklar ve paramiyotoni konjenita gibi kas-iskelet hastalıklarına sebep olmaktadır. Hastalıklarla ilişkili olarak tanımlanan bu fonksiyon kayıplı veya kazançlı mutasyonlar, VKSK' nın aktivasyon, inaktivasyon kapısı, voltaj hassasiyeti gibi fonksiyonel kısımlarını veya α-β alt birimlerin interaksiyonlarını etkileyerek kanalın biyofiziksel aktivitesinde değişiklikler yaratarak normal fizyolojik görevlerinin bozulmasına yol açarlar. Mutasyon indüklü iyon kanal karakterizasyonundaki değişiklikler ve hastalıklar, bu bölgelerin hedeflendiği ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir<sup>4</sup>. Örneğin sodyum kanalı

inaktivasyon fonksiyonel özelliğindeki bozukluk şekliyle ortaya çıkan sodyum kanal miyotoni tedavisinde kullanılan ajanlar, kanal inaktivasyonunu hızlandırarak ve inaktivasyondan çıkmayı yavaşlatarak tedavi edici özelliklerini göstermektedirler<sup>75,76</sup>. Bu durum göz önüne alındığında mutasyonların tanımlanması ve fonksiyona olan etkilerinin biyofiziksel açıdan belirlenmesi, hedef odaklı çalışmaların önünü açarak tedavi yöntemlerinin ve yeni uygulamaların geliştirilmesi bakımından oldukça önemli olacaktır.

## Kaynaklar

1. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57:397-409.
2. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp Physiol.* 2014;99:35-51.
3. Black JA, Waxman SG. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. *Neuron.* 2013;80:280-291.
4. Imbrici P, Liantonio A, Camerino GM, De Bellis M, Camerino C, Mele A, Giustino A, Pierno S, De Luca A, Tricarico D, Desaphy JF, Conte D. Therapeutic Approaches to Genetic Ion Channelopathies and Perspectives in Drug Discovery. *Front Pharmacol.* 2016;7:121.
5. Wang T, Wehrens XH. Enhanced impact of SCN5A mutation associated with long QT syndrome in fetal splice isoform. *Heart Rhythm.* 2012; 9:598-599.
6. Coskun C. Kerevitte (Astacus Leptodactylus) Varsayılan Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı Alfa Alt Birimi Geninin Klonlanması Ve Kanal Proteininin Moleküler Özelliklerinin Belirlenmesi (tez). Ankara, Çukurova Üniversitesi. 2016.
7. Siegelbaum S, Koester J. Ion Channels. In *Principles of Neural Sciences*. 5th ed. (Eds Kandel E, Schwartz J, Jessel T, Siegelbaum S, Hudspeth A):100-125. New York, McGraw-Hill, 2012.
8. Brackenbury WJ, Isom LL. Na Channel beta Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol.* 2011; 2:53.
9. Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol.* 2003; 4:207.
10. Savio-Galimberti E, Gollob MH, Darbar D. Voltage-gated sodium channels: biophysics, pharmacology, and related channelopathies. *Front Pharmacol.* 2012; 3:124.
11. Goldin AL. Evolution of voltage-gated Na(+) channels. *J Exp Biol.* 2002;205:575-584.
12. Brackenbury WJ, Isom LL. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels: potential for beta subunits as therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12:1191-1203.
13. Hull JM, Isom LL. Voltage-gated sodium channel beta subunits: The power outside the pore in brain development and disease. *Neuropharmacology.* 2018;132:43-57.
14. O'Malley HA, Isom LL. Sodium channel beta subunits: emerging targets in channelopathies. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:481-504.
15. Abriel H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms. *Gene.* 2013;517:1-11.
16. Vernino S. Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics.* 2007;4:305-314.
17. Ryan DP, Ptacek LJ. Episodic neurological channelopathies. *Neuron.* 2010;68:282-292.
18. Richichi C, Brewster AL, Bender RA, Simeone TA, Zha Q, Yin HZ, Weiss JH, Baram TZ. Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels. *Neurobiol Dis.* 2008;29:297-305.
19. Waxman SG. Acquired channelopathies in nerve injury and MS. *Neurology.* 2001;56:1621-1627.
20. Waxman SG. Transcriptional channelopathies: an emerging class of disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:652-659.
21. Kleopa KA. Autoimmune channelopathies of the nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:458-467.
22. Marakhonov AV, Varenikov GG, Skoblov MY. Sodium Channelopathies: From Molecular Physiology towards Medical Genetics. *Russian Journal of Genetics.* 2018;54:45-56.
23. Ceslia GG. Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clinical Neurophysiology.* 2001;112:2-18.
24. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev.* 2009;31:114-130.
25. Spanpanato J, Kearney JA, de Haan G, McEwen DP, Escayg A, Aradi I, MacDonald BT, Levin SI, Soltesz I, Benna P, Montalenti E, Isom LL, Goldin AL, Meisler MH. A novel epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A identifies a cytoplasmic domain for beta subunit interaction. *J Neurosci.* 2004;24:10022-10034.
26. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, Gambardella A, Steinlein OK, Grinton BE, Dean JT, Bordo L, Hodgson BL, Yamamoto T, Mulley JC, Zara F, Scheffer IE. Benign familial neonatal-infantile seizures: Characterization of a new sodium channelopathy. *Annals of Neurology.* 2004;55:550-557.
27. Misra SN, Kahlig KM, George AL, Jr. Impaired NaV1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia.* 2008;49:1535-1545.
28. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y, Osaka H, Mazaki E, Inoue I, Montal M, Hashikawa T, Shike T, Fujiwara T, Inoue Y, Kaneda M, Yamakawa K. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology.* 2009;73:1046-1053.
29. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2009;31:758-762.
30. Shi X, Yasumoto S, Kurahashi H, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev.* 2012;34:541-545.
31. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukuma G, Mazaki-Miyazaki E, Nagafuji H, Noda M, Imoto K, Wada K, Mitsudome A, Kaneko S, Montal M, Nagata K, Hirose S, Yamakawa K. A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:6384-6389.

32. Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, Reichert J, Buxbaum JD, Meisler MH. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry*. 2003;8:186-194.
33. Holland KD, Kearney JA, Glauser TA, Buck G, Keddache M, Blankston JR, Glauser IW, Kass RS, Meisler MH. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*. 2008;433:65-70.
34. Estacion M, Gasser A, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A sodium channel mutation linked to epilepsy increases ramp and persistent current of Nav1.3 and induces hyperexcitability in hippocampal neurons. *Exp Neurol*. 2010;224:362-368.
35. Vanoye CG, Gurnett CA, Holland KD, George AL, Jr., Kearney JA. Novel SCN3A variants associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis*. 2014;62:313-322.
36. Lamar T, Vanoye CG, Calhoun J, Wong JC, Dutton SBB, Jorge BS, Velinov M, Escayg A, Kearney JA. SCN3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis*. 2017;102:38-48.
37. Chen YJ, Shi YW, Xu HQ, Chen ML, Gao MM, Sun WW, Tang B, Zeng Y, Liao WP. Electrophysiological Differences between the Same Pore Region Mutation in SCN1A and SCN3A. *Molecular neurobiology*. 2015;51:1263-1270.
38. Ralph J, Ptáček L. Chapter 98 - Muscle Channelopathies: Periodic Paralysis and Nondystrophic Myotonias. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition). (Eds Rosenberg RN, Pascual JM):2015;1177-1189. Boston, Academic Press.
39. Ptacek LJ, George AL, Jr., Griggs RC, Tawil R, Kallen RG, Barchi RL, Robertson M, Leppert MF. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell*. 1991;67:1021-1027.
40. Vicart S, Sternberg D, Fontaine B, Meola G. Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci*. 2005;26:194-202.
41. Jarecki BW, Piekarczyk AD, Jackson JO, 2nd, Cummins TR. Human voltage-gated sodium channel mutations that cause inherited neuronal and muscle channelopathies increase resurgent sodium currents. *J Clin Invest*. 2010;120:369-378.
42. Bulman DE, Scoggan KA, van Oene MD, Nicolle MW, Hahn AF, Tollar LL, Ebers GC. A novel sodium channel mutation in a family with hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*. 1999;53:1932-1936.
43. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmekine A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F. Voltage-sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9549-9554.
44. Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol*. 2013;591:4099-4116.
45. Viswanathan PC, Balsler JR. Inherited Sodium Channelopathies A Continuum of Channel Dysfunction. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2004;14:28-35.
46. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010;460:223-237.
47. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018;18:25-35.
48. Loussouarn G, Sternberg D, Nicole S, Marionneau C, Le Bouffant F, Toumaniantz G, Barc J, Malak OA, Fressart V, Pereon Y, Baro I, Charpentier F. Physiological and Pathophysiological Insights of Nav1.4 and Nav1.5 Comparison. *Front Pharmacol*. 2015;6:314.
49. Zimmer T, Surber R. SCN5A channelopathies--an update on mutations and mechanisms. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2008;98:120-136.
50. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123:19-26.
51. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:1799-1805.
52. Gosselin-Badaroudine P, Moreau A, Chahine M. Nav 1.5 mutations linked to dilated cardiomyopathy phenotypes: Is the gating pore current the missing link? *Channels (Austin)*. 2014;8:90-94.
53. Savio-Galimberti E, Darbar D. Atrial Fibrillation and SCN5A Variants. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6:741-748.
54. Li Q, Huang H, Liu G, Lam K, Rutberg J, Green MS, Birnie DH, Lemery R, Chahine M, Gollob MH. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;380:132-137.
55. Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, Milan DJ, Ruskin JN, MacRae CA. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:99-105.
56. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, Ohno S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Kita T, Horie M. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1326-1334.
57. Butters TD, Aslanidi OV, Inada S, Boyett MR, Hancox JC, Lei M, Zhang H. Mechanistic links between Na<sup>+</sup> channel (SCN5A) mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *Circulation research*. 2010;107:126-137.
58. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, Fan J, Bu D, Liu B, Fan Z, Wu G, Jin J, Ding B, Zhu X, Shen Y. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *Journal of medical genetics*. 2004;41:171-174.
59. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci*. 2004;24:8232-8236.
60. Waxman SG. Painful Na-channelopathies: an expanding universe. *Trends Mol Med*. 2013;19:406-409.
61. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, Wood JN, Woods CG, Drenth JPH, Faber CG. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *The Lancet Neurology*. 2014;13:1152-1160.

62. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, Ostman J, Klugbauer N, Wood JN, Gardiner RM, Rees M. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron*. 2006;52:767-774.
63. Faber CG, Hocijmakers JGJ, Ahn H-S, Cheng X, Han C, Choi J-S, Estacion M, Lauria G, Vanhoutte EK, Gerrits MM, Dib-Hajj S, Drenth JPH, Waxman SG, Merkies ISJ. Gain of function NaV1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Annals of Neurology*. 2012;71:26-39.
64. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nature genetics*. 1998;19:366-370.
65. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, Slat EA, Dondeti RS, Chen C, O'Malley HA, Gray CB, Miyazaki H, Nukina N, Oyama F, De Jonghe P, Isom LL. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci*. 2009;29:10764-10778.
66. Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Mazaki E, Tsuchiya S, Inoue Y, Yamakawa K. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel beta(I) gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53:e200-203.
67. Bao Y, Isom LL. NaV1.5 and Regulatory b Subunits in Cardiac Sodium Channelopathies. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6:679-694.
68. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott J-J, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld ACP, Pfeufer A, Kääh S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AAM, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel  $\beta$ 1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118:2260-2268.
69. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, Pfeiffer R, Koopmann TT, Cordeiro JM, Guerchicoff A, Pollevick GD, Antzelevitch C. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2:270-278.
70. Riuro H, Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Selga E, Campuzano O, Verges M, Pagans S, Iglesias A, Brugada J, Brugada P, Vazquez FM, Perez GJ, Scornik FS, Brugada R. A missense mutation in the sodium channel beta2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34:961-966.
71. Olesen MS, Jespersen T, Nielsen JB, Liang B, Moller DV, Hedley P, Christiansen M, Varro A, Olesen SP, Haunso S, Schmitt N, Svendsen JH. Mutations in sodium channel beta-subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2011;89:786-793.
72. Li RG, Wang Q, Xu YJ, Zhang M, Qu XK, Liu X, Fang WY, Yang YQ. Mutations of the SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in familial atrial fibrillation. *International journal of molecular medicine*. 2013;32:144-150.
73. Riuro H, Campuzano O, Arbelo E, Iglesias A, Batlle M, Perez-Villa F, Brugada J, Perez GJ, Scornik FS, Brugada R. A missense mutation in the sodium channel beta1b subunit reveals SCN1B as a susceptibility gene underlying long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2014;11:1202-1209.
74. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, Valdivia C, Ueda K, Canizales-Quinteros S, Tusie-Luna MT, Makielski JC, Ackerman MJ. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;116:134-142.
75. Simkin D, Bendahhou S. Skeletal muscle na channel disorders. *Front Pharmacol*. 2011;2:63.
76. Desaphy JF, De Luca A, Didonna MP, George AL, Jr., Camerino Conte D. Different flecainide sensitivity of hNav1.4 channels and myotonic mutants explained by state-dependent block. *J Physiol*. 2004;554:321-334.
77. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nature genetics*. 2000;24:343-345.
78. Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus--and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2001;68:866-873.
79. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, Lerman-Sagie T, Lev D, Mazarib A, Brand N, Ben-Zeev B, Goikhman I, Singh R, Kremmidiotis G, Gardner A, Sutherland GR, George AL, Jr., Mulley JC, Berkovic SF. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68:859-865.
80. Barela AJ, Waddy SP, Lickfett JG, Hunter J, Anido A, Helters SL, Goldin AL, Escayg A. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *J Neurosci*. 2006;26:2714-2723.
81. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1327-1332.
82. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, Lofgren A, Del-Favero J, Ala-Mello S, Basel-Vanagaite L, Plecko B, Raskin S, Thiry P, Wolf NI, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat*. 2003;21:615-621.
83. Zucca C, Redaelli F, Epifanio R, Zanotta N, Romeo A, Lodi M, Veggiotti P, Airoldi G, Panzeri C, Romaniello R, De Polo G, Bonanni P, Cardinali S, Baschiroto C, Martorell L, Borgatti R, Bresolin N, Bassi MT. Cryptogenic epileptic syndromes related to SCN1A: twelve novel mutations identified. *Archives of neurology*. 2008;65:489-494.
84. Ptacek LJ, George AL, Jr., Barchi RL, Griggs RC, Riggs JE, Robertson M, Leppert MF. Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita. *Neuron*. 1992;8:891-897.
85. Bendahhou S, Cummins TR, Kula RW, Fu YH, Ptacek LJ. Impairment of slow inactivation as a common mechanism for periodic paralysis in DIIS4-S5. *Neurology*. 2002;58:1266-1272.

86. McClatchey AI, McKenna-Yasek D, Cros D, Worthen HG, Kuncel RW, DeSilva SM, Cornblath DR, Gusella JF, Brown RH, Jr. Novel mutations in families with unusual and variable disorders of the skeletal muscle sodium channel. *Nature genetics*. 1992;2:148-152.
87. Lehmann-Horn F, Rüdell R, Ricker K. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses: A European Neuromuscular Center Workshop held 4&#x2013;6 October 1992, Ulm, Germany. *Neuromuscular Disorders*. 1993;3:161-168.
88. Okuda S, Kanda F, Nishimoto K, Sasaki R, Chihara K. Hyperkalemic periodic paralysis and paramyotonia congenita--a novel sodium channel mutation. *Journal of neurology*. 2001;248:1003-1004.
89. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Human molecular genetics*. 1995;4:1603-1607.
90. Abriel H, Cabo C, Wehrens XH, Rivolta I, Motoike HK, Memmi M, Napolitano C, Priori SG, Kass RS. Novel arrhythmogenic mechanism revealed by a long-QT syndrome mutation in the cardiac Na(+) channel. *Circulation research*. 2001;88:740-745.
91. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, Liu H, Memmi M, Vardas P, Napolitano C, Priori SG, Kass RS. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:30623-30630.
92. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7:33-46.
93. Wang DW, Viswanathan PC, Balsler JR, George AL, Jr., Benson DW. Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. *Circulation*. 2002;105:341-346.
94. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *Jama*. 2005;293:447-454.
95. Cheng J, Morales A, Siegfried JD, Li D, Norton N, Song J, Gonzalez-Quintana J, Makielski JC, Hershberger RE. SCN5A rare variants in familial dilated cardiomyopathy decrease peak sodium current depending on the common polymorphism H558R and common splice variant Q1077del. *Clin Transl Sci*. 2010;3:287-294.
96. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, Slavov D, Zhu X, Caldwell JH, Mestroni L. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2160-2168.
97. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, Veldkamp MW, Opthof T, Bhuiyan ZA, Mannens MM, Balsler JR, Tan HL, Bezzina CR, Wilde AA. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2005;38:969-981.
98. Benson DW, Wang DW, Dyment M, Knillans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL, Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest*. 2003;112:1019-1028.
99. Michiels JJ, te Morsche RH, Jansen JB, Drenth JP. Autosomal dominant erythralgia associated with a novel mutation in the voltage-gated sodium channel alpha subunit Nav1.7. *Archives of neurology*. 2005;62:1587-1590.
100. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, Li S, Xu Z, Wang Y, Tyrrell L, Wang X, Yang Y, Waxman SG. Sporadic onset of erythralgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. *Ann Neurol*. 2006;59:553-558.
101. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444:894-898.
102. Nilsen KB, Nicholas AK, Woods CG, Mellgren SI, Nebuchennykh M, Aasly J. Two novel SCN9A mutations causing insensitivity to pain. *Pain*. 2009;143:155-158.
103. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice M, Fraser R, Young C, Hossain S, Pape T, Payne B, Radomski C, Donaldson G, Ives E, Cox J, Younghusband HB, Green R, Duff A, Boltshauser E, Grinspan GA, Dimon JH, Sibley BG, Andria G, Toscano E, Kerdraon J, Bowsher D, Pimstone SN, Samuels ME, Sherrington R, Hayden MR. Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clinical genetics*. 2007;71:311-319.
104. Zhang XY, Wen J, Yang W, Wang C, Gao L, Zheng LH, Wang T, Ran K, Li Y, Li X, Xu M, Luo J, Feng S, Ma X, Ma H, Chai Z, Zhou Z, Yao J, Zhang X, Liu JY. Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *American journal of human genetics*. 2013;93:957-966.
105. Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, Jiramongkolchai K, Chopra S, Donahue BS, Kannankeril PJ, Roden DM. Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2:268-275.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Çağıl Coşkun  
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Biyofizik Anabilim Dalı  
 Adana, Turkey  
 e-mail: ccoskun@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 04.10.2020

Kabul tarihi/Accepted: 21.12.2020