

O Avanço do Polimorfismo Gênico na Insuficiência Cardíaca

Artigo de
Atualização

Advances of Gene Polymorphism in Heart Failure

2

Henrique Miller Balheiro^{1,2}, Samuel Rangel de Souza Brito², Raphael Brandão², Sabrina Bernardes¹, Evandro Tinoco Mesquita¹

Resumo

Grandes estudos clínicos comprovam a diferença das respostas terapêuticas em indivíduos com características semelhantes. Parte desses estudos vem utilizando o mapeamento genético dos grupos tratados. A farmacogenômica surge como uma promessa para otimizar e individualizar a terapêutica baseada na diversidade gênica. Os principais polimorfismos estudados na IC são os dos receptores betaadrenérgicos, que parecem estar envolvidos com menor capacidade funcional e pior resposta ao uso de betabloqueador; o da ECA, cujo homozigoto DD está relacionado com uma pior fração de ejeção e dilatação do VE; e o da aldosterona e óxido nítrico que evidenciaram respostas diferentes a determinados fármacos entre afrodescendentes e não-afrodescendentes. O estudo do polimorfismo gênico e da farmacogenômica tenta prever o prognóstico, a sobrevida e a resposta aos diversos medicamentos, diminuindo assim o número de fármacos utilizados, seus efeitos adversos e o custo. Este trabalho faz uma revisão dos principais polimorfismos envolvidos na IC e suas correlações.

Palavras-chave: Polimorfismo gênico, Farmacogenômica, Genética, Insuficiência cardíaca

Abstract

Major clinical trials demonstrate differences in responses to treatment among individuals with similar characteristics. Some of these trials have been using genetic mapping for groups in treatment. Pharmacogenomics may be a promising way of fine-tuning and individualizing treatment based on gene diversity. The main polymorphisms studied in heart failure are those of the beta adrenergic receptors, which seem to be linked to lower functional capacity and poor responses to beta blockers; ACE, whose DD homozygote is related to a lower dilatation and ejection fraction of the left ventricle; and aldosterone and nitric oxide, which present different responses to certain drugs among people of African descent compared to other races. The study of gene polymorphism and pharmacogenomics is attempting to forecast prognoses, survival rates and responses to a variety of medications, thus reducing the number of drugs taken, together with their adverse effects and costs. This paper reviews the main polymorphisms involved in heart failure and their correlations.

Keywords: Gene polymorphism, Pharmacogenomics, Genetics, Heart failure

Introdução

Apesar dos avanços terapêuticos no último século, a insuficiência cardíaca (IC) continua sendo uma das principais causas de mortalidade, internação hospitalar e limitação funcional em todo o mundo.

Nos EUA, os efeitos adversos aos medicamentos representam a oitava causa de internação hospitalar.

Mais de dois milhões de hospitalizações e 100.000 mortes por ano são decorrentes de reações adversas a medicamentos, sendo responsáveis por 5% de todas as admissões hospitalares^{1,2}.

No último século houve uma evolução do modelo terapêutico na IC, passando de um modelo racional

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil

² Faculdade de Medicina de Valença – Valença (RJ), Brasil

fisiopatológico hemodinâmico para um modelo neuro-humoral, cuja farmacologia está embasada em grandes ensaios clínicos.

Observam-se, também, nos modelos atuais, as diferentes respostas às medicações quando se individualiza os resultados, podendo os medicamentos exercer ações heterogênicas dependentes de vários fatores, entre eles: idade, etnia, superfície corporal, função renal e hepática, complacência ao medicamento, absorção, distribuição, metabolização e eliminação das medicações, alimentação e predisposição genética³, definindo os efeitos adversos, a eficácia e a ineficácia terapêutica. Todos esses fatores tornam limitante o modelo atual adotado, mostrando a necessidade de se conhecer os vários polimorfismos para se avançar no manejo mais eficiente e individualizado dessa complexa síndrome (Figura 1).

Atualmente o tratamento padrão-ouro da IC inclui uma polifarmácia, associada a dispositivos invasivos, como os marca-passos biventriculares e os desfibriladores, tornando seu manejo complexo, oneroso e de difícil aderência⁴.

Há, portanto, a necessidade de um tratamento individualizado que proporcione uma terapêutica

mínima necessária para se obter o benefício máximo, poucos efeitos adversos, menor custo e maior aderência.

Nas últimas décadas, a influência dos fenótipos vem sendo utilizada para a avaliação do prognóstico dos pacientes com IC, porém em um grande número de casos, pacientes com fenótipos semelhantes evoluem de formas distintas. Há, portanto, a necessidade de se pesquisar os fatores genéticos que possam influenciar em um prognóstico individualizado⁵.

Assim, diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de se conhecer a existência da relação dos diferentes polimorfismos genéticos e as manifestações da IC a qual poderiam orientar uma nova terapêutica chamada de farmacogenética (influência do genótipo como determinante das respostas individuais ao tratamento farmacológico).

O objetivo deste trabalho é revisar e discutir o estado atual dos principais polimorfismos envolvidos no sistema adrenérgico, no sistema renina-angiotensina-aldosterona e aqueles relacionados à disfunção endotelial e à atividade imunoinflamatória, e correlacionar os principais polimorfismos com a genética funcional (influência do genótipo para o risco de desenvolver doenças e também como

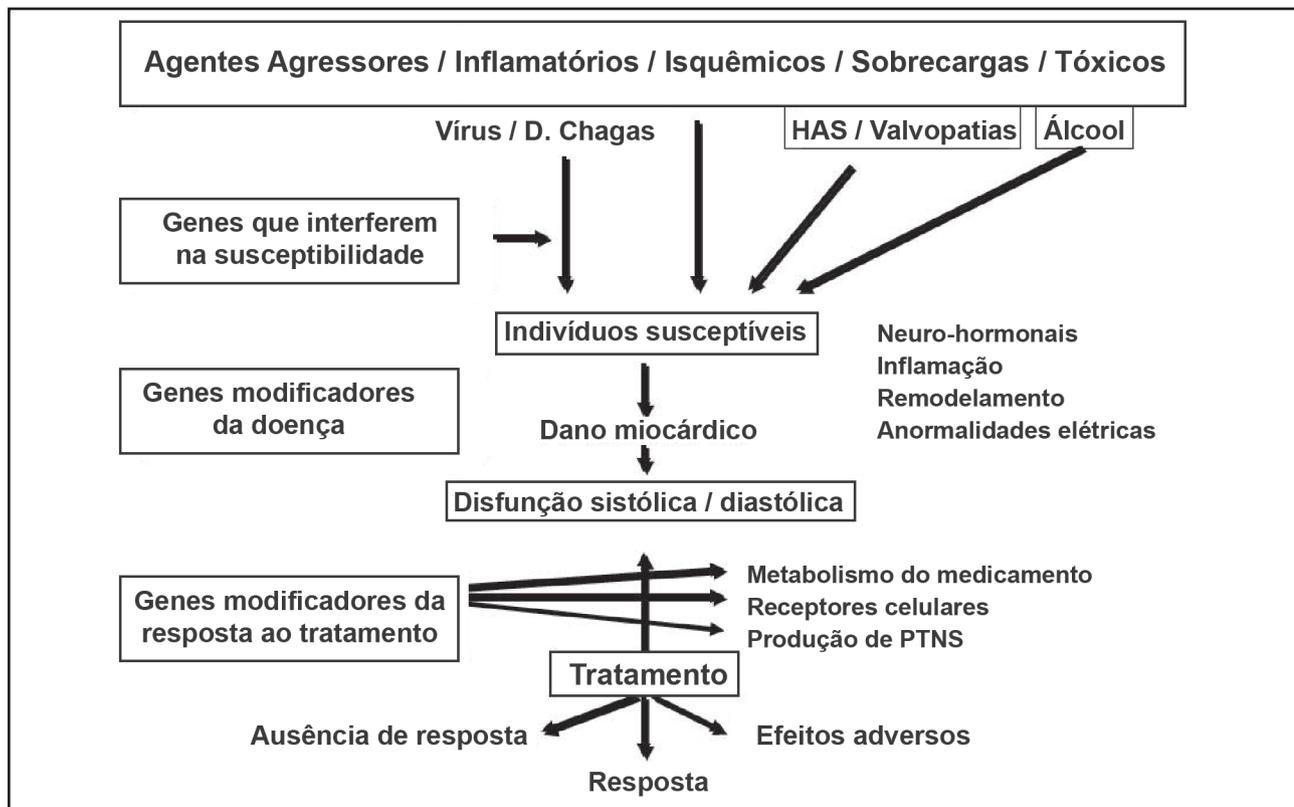


Figura 1

Esquemática de como a genética pode atuar nos mecanismos de doença e na terapêutica.

HAS=hipertensão arterial sistêmica; D Chagas=doença de Chagas; PTNS= proteínas

determinante de sua apresentação e evolução), com o prognóstico e com a terapêutica na IC.

Polimorfismo na IC

Principalmente a partir da década de 90, diversos estudos têm mostrado a importância das alterações genéticas e sua relação com os fatores responsáveis pelo desenvolvimento da IC.

Uma visão fisiopatológica hemodinâmica, neuro-humoral, inflamatória e a correlação clínica baseada em evidências ditam as condutas na IC.

O sistema neuro-humoral, base do tratamento farmacológico da IC, tem seu alicerce no aumento da norepinefrina e liberação de renina com conseqüente aumento da angiotensina II e aldosterona. A Figura 2 mostra os principais sítios de atuação dos principais polimorfismos na IC.

Os principais polimorfismos envolvidos são o do receptor betaadrenérgico, o da enzima conversora de angiotensina (ECA), da aldosterona, da angiotensina, do fator de necrose tumoral (TNF- α) e do óxido nítrico. Os polimorfismos bem como sua correlação clínico-estrutural estão descritos no Quadro 1.

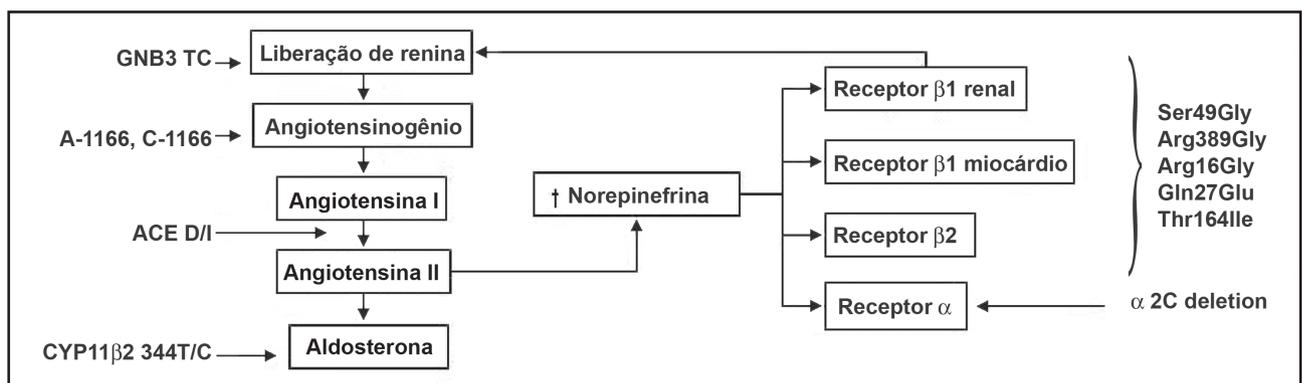


Figura 2
Sistema renina-angiotensina-aldosterona e seus principais polimorfismos

Quadro 1
Principais polimorfismos e suas correlações com as modificações estruturais cardíacas e clínica na IC

	Polimorfismos da IC	Correlação clínico-estrutural	Prováveis relações medicamentosas
Receptor- β	Ser49Gly, Arg389Gly, Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile	Capacidade de regulação do sistema adrenérgico, capacidade de realização de exercício físico, prognóstico, resposta aos betabloqueadores, sobrevida.	IECA, Betabloqueadores
ECA	II, ID, DD	Alterações estruturais (HVE, apoptose, fibrose), início dos sintomas, prognóstico, sobrevida.	IECA, Betabloqueadores
Óxido nítrico-sintase	T-786, C-786	Prognóstico, resposta aos fármacos, aumento do risco de morte súbita.	IECA, Hidralazina/nitrato
Aldosterona-sintase	T-344, C-344	Alterações estruturais, remodelamento, resposta vasodilatadora, massa ventricular, sobrevida.	IECA, Betabloqueadores, Hidralazina/nitrato
Angiotensina	A-1166, C-1166	Elasticidade da parede da aorta, resposta aos medicamentos	IECA, Betabloqueadores
TNF- α	G-308, A-308	HVE, necrose miocárdica, catabolismo, outras doenças (artrite reumatóide, lúpus)	

IC=insuficiência cardíaca; IECA=inibidores da enzima de conversão de angiotensina; ECA=enzima conversora de angiotensina; HVE=hipertrofia ventricular esquerda; TNF=fator de necrose tumoral

Receptores Adrenérgicos

O receptor betaadrenérgico exerce um importante papel no metabolismo, na frequência e na função sistólica e diastólica do coração. Os membros da família dos receptores betaadrenérgicos (beta 1, 2 e 3) são altamente polimórficos, e diversos são os polimorfismos envolvidos na fisiopatogenia da IC, sendo os principais relacionados aos receptores β_1 (33 polimorfismos) e β_2 (13 polimorfismos). Dentre estes os principais são Ser49Gly, Arg389Gly, Arg16Gly, Gln27Glu e o Thr164Ile, sendo muitos deles envolvidos com uma pior resposta terapêutica, um pior prognóstico e uma pior sobrevida.

Receptores Alfa-Adrenérgicos

A deleção de quatro aminoácidos nos códons 322-325 ocasiona uma variante no receptor alfa 2-adrenérgico em que homozigotos desse polimorfismo, associados a homozigotos do polimorfismo Arg-389 do receptor ADBR1, provoca um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, em indivíduos afrodescendentes. O efeito do polimorfismo alfa 2-adrenérgico explica-se pela redução do *feedback* auto-inibitório da sinapse, ocasionando aumento da liberação pré-sináptica de norepinefrina. A combinação do aumento da atividade do receptor associada a um sinal maior de tradução provocado pelo polimorfismo Arg-389, explica esse efeito deletério observado⁶.

Receptores Beta 1-Adrenérgicos (ADBR1)

O gene que codifica os receptores ADBR1 está localizado no cromossomo 10. Um total de 18 polimorfismos foi descrito nesse receptor, sete deles causando mudanças em aminoácidos em regiões codificadoras⁷.

Uma adenina substituindo uma guanina na posição 145 do gene causa a substituição de uma glicina por serina na posição 49 do receptor da molécula. O polimorfismo serina 49 está associado a uma menor mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento com betabloqueadores melhora significativamente a sobrevida desses pacientes em relação ao tipo selvagem⁸.

A substituição da citosina por guanina na posição 1165 do gene causa a substituição da glicina por arginina no receptor da molécula. *In vitro* os estudos têm demonstrado uma atividade basal duas vezes maior e resposta agonista três vezes maior nos indivíduos arginina-389.

Estudos recentes evidenciaram uma frequência cardíaca média, pressão sistólica e diastólica e duplo-

produto significativamente maior nos arginina-389 homozigotos comparados com heterozigotos e homozigotos glicina⁷.

Apesar de a resposta ao exercício ter sido mais pronunciada em voluntários sadios, nada foi demonstrado ainda sobre esse polimorfismo em humanos. Acredita-se numa resposta protetora na insuficiência cardíaca nos indivíduos Gly-389 devido à menor atividade adenilciclase, com conseqüente menor tradução⁹.

Receptores Beta 2-Adrenérgicos (ADBR2)

Existem 13 variantes genéticas descritas para os ADBR2. Dois polimorfismos nas regiões codificadoras têm sido associados com alteração no *downregulation* após exposição aos agonistas, Arg16Gly e Gln27Glu. Indivíduos 16Gly e 27Gln foram associados à redução do *downregulation* com conseqüente maior capacidade funcional. São encontrados muitos estudos relacionando os polimorfismos Arg16gly e Gln27Glu do gene do receptor ADBR2 com alteração das respostas vasodilatadoras e dessensibilização. Pacientes Arg16Arg tinham uma quase completa dessensibilização, com uma diminuição importante da venodilatação após a infusão de isoproterenol. Pacientes Glu27Glu tinham uma máxima resposta venodilatadora após a infusão de isoproterenol¹⁰.

Polimorfismos do Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona está amplamente associado à fisiopatologia da IC. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que eleva a pré e pós-carga, piorando a hemodinâmica cardíaca além de promover o remodelamento cardíaco através de hipertrofia miocítica, apoptose e fibrose intersticial¹¹; promove também a secreção de aldosterona que tem importante papel no aumento da deposição do colágeno.

Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA)^{12,13} e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II^{14,15} têm grande eficácia na redução da morbimortalidade nos pacientes com IC. Porém a utilização de IECA não reproduz um efeito benéfico semelhante em todos os pacientes, por exemplo, os IECA parecem ser mais eficazes em brancos do que em negros¹⁶.

Polimorfismo da enzima conversora de angiotensina

Um importante polimorfismo do gene da ECA pode explicar essa heterogenicidade de resposta que se encontra no íntron 16 e consiste na presença-inserção

(I) ou na ausência-deleção (D) de 287 pares de base nitrogenadas, resultando nos genótipos distintos DD, DI e II. A presença do alelo D está relacionado com um maior nível plasmático e tecidual da ECA e maior atividade da angiotensina II^{17,18}.

Andersson et al. mostraram que havia um pior prognóstico com genótipo DD em pacientes com cardiomiopatia dilatada¹⁹. Em uma coorte de pacientes com disfunção sistólica, o alelo D esteve associado com uma pior sobrevida, e esse efeito foi encontrado primariamente em pacientes não tratados com betabloqueadores, não sendo visto em pacientes recebendo essa terapia. Esse achado sugere uma interação farmacogenética entre o polimorfismo da ECA D/I e a terapia com betabloqueadores na determinação da sobrevida com IC²⁰. Cuoco et al. mostraram que a presença do genótipo DD está associada com um início precoce de sintomas e uma pior sobrevida dos pacientes com IC²¹. Outro estudo recente avaliou a relação entre o tratamento com IECA e o polimorfismo inserção/deleção da ECA, encontrando pior prognóstico nos pacientes com a presença da deleção, em especial no grupo que recebia baixas doses de IECA²². Porém esses dados ainda não são consensuais, pois estudos como o de Montgomery et al. mostram resultados conflitantes, não achando evidências que mostrem associação do genótipo da ECA com a progressão da cardiomiopatia dilatada²³.

Receptor da Aldosterona

A aldosterona neuro-hormônio, ativado pelo sistema renina-angiotensina, também exerce um importante papel na progressão da IC. Recentes estudos do polimorfismo da aldosterona sintetase (CYP11B2) – 344C/T, em que o alelo 344-C está associado a uma maior atividade da aldosterona sintetase, têm demonstrado associação desse gene com alterações estruturais cardíacas no mecanismo de remodelamento e nas respostas vasodilatadoras²⁴. Stella et al. demonstraram essa associação com a massa ventricular esquerda²⁵.

Em um subestudo do A-Heft realizado por McNamara et al., 364 negros-americanos com IC foram genotipados para o polimorfismo da aldosterona e acompanhados prospectivamente. Observou-se uma pior sobrevida relacionada ao alelo -344C²⁶.

Receptor da Angiotensina

O gene que codifica o receptor da angiotensina está localizado no cromossomo 3. A substituição da adenina por citosina na posição 1166 tem sido associada à elasticidade da parede da aorta. Indivíduos C1166C e A1166C têm menor elasticidade da aorta

respondendo bem ao tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), o que não ocorre com os AA; ao contrário, A1166A indivíduos tratados com bloqueadores de cálcio melhoram a elasticidade da aorta do genótipo, o que não ocorre com os genótipos CC e AC²⁷.

Polimorfismo do Fator de Necrose Tumoral- α

O fator de necrose tumoral (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que, tendo como seu principal sítio de produção o macrófago^{28,29}, desencadeia uma ação citotóxica e apoptótica²⁹.

A ação do TNF- α ocorre principalmente pela ação em dois receptores (TNF-R1 e TNF-R2) sendo o receptor TNF-R1 o mais importante por desencadear efeitos deletérios principalmente sobre o miocárdio.

Alguns estudos demonstram uma relação estreita entre o TNF- α , a hipertrofia e a necrose miocárdica²⁹ além de aumentar o catabolismo basal, levando a um estado denominado caquexia cardíaca³⁰.

Uma variação na região promotora e codificadora do gene do TNF- α é que promove alteração na sua expressão. Foi observado em alguns estudos que a substituição da guanina por adenosina na posição 308 (G-308-A), gera o TNF1 e TNF2 respectivamente, sendo que o TNF2 esteve associado a um aumento de sua expressão^{31,32} e, conseqüentemente, relacionado a uma série de doenças como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico³³.

Atualmente, não há evidências que correlacionem o polimorfismo do TNF- α com o desenvolvimento, com a progressão e com o prognóstico da IC.

Polimorfismo do Óxido nítrico

Após o reconhecimento da importância fundamental do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático, têm surgido fortes evidências do papel relevante desempenhado pelo óxido nítrico (ON) na evolução da IC.

Os pacientes com IC apresentam disfunção endotelial caracterizada por menor produção de ON, maior inativação do ON pelas formas reativas de oxigênio (estresse oxidativo), além de reduzidas defesas antioxidantes. Tudo isso leva a uma redução na biodisponibilidade de ON nos pacientes com IC, que parece ser mais acentuada nos pacientes afrodescendentes³⁴.

O estudo A-Heft mostrou redução de morbimortalidade nos pacientes afro-americanos que utilizaram a

associação de hidralazina e nitrato. O mecanismo de ação da associação nitrato e hidralazina parece estar relacionado ao efeito “doador de ON” do nitrato e à ação antioxidante da hidralazina, resultando no aumento da biodisponibilidade do ON.

Outro estudo relacionou um polimorfismo do gene promotor do óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS), em que pacientes portadores de IC e homocigotos para o polimorfismo [T786C] apresentaram maior disautonomia, podendo estar relacionado com maior risco de morte súbita³⁵.

Conclusão

A genômica é uma área que já é realidade em alguns setores como a oncologia, e que vem crescendo na cardiologia e na IC. Através do desenvolvimento tecnológico, propiciando o conhecimento do genoma humano e de seus polimorfismos aliado aos estudos populacionais através dos ensaios clínicos e posterior aplicação na prática clínica diária, poder-se-á prever a ocorrência de determinada doença, avaliar o prognóstico e prever as respostas terapêuticas. Prevendo essas respostas, tanto será possível individualizar a terapia quanto utilizar essas informações para a descoberta de novos mecanismos moleculares e biológicos e, portanto, novos alvos terapêuticos em pessoas não responsivas ao tratamento, e ainda desenvolver fármacos, compondo assim a chamada medicina translacional²⁷.

Atualmente o campo da farmacogenômica caminha para estágio onde a genética poderá ser utilizada de forma preventiva e maximizar e individualizar o tratamento medicamentoso³⁶.

Referências

1. Pessoa RF, Nácua FE. Farmacogenética e farmacogenômica: evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. *INFARMA (Brasília)*. 2006;18:11-12.
2. Metzger IF, Souza Costa DC, Tanus Santos JE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2006;39(4):515-21.
3. Cambien F, Tiret L. Genetics of cardiovascular diseases – from single mutations to the whole genome. *Circulation*. 2007;116:1714-724.
4. Biolo A, Rohde LE. Impacto dos polimorfismos genéticos e da farmacogenética na avaliação e no manejo da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol RS*. 2004;13(3):5-11.
5. Feldman AM. The emerging role of pharmacogenomics in the treatment of patients with heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:S2246-253.
6. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1135-142.
7. Stakos DA, Boudoulas H. Pharmacogenetics and pharmacogenomic in cardiology. *Hellenic J Cardiol*. 2002;43:1-15.
8. White HL, de Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:463-68.
9. Cascorbi I, Paul M, Kroemer HK. Pharmacogenetics of heart failure-focus on drug disposition and action. *Cardiovasc Res*. 2004;64:32-39.
10. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, et al. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res*. 2000;86:834-40.
11. Dzau VJR. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation*. 1994;89:493-98.
12. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-435.
13. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
14. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. The losartan heart failure survival study (ELITE II). *Lancet*. 2000;355:1582-587.
15. Yong JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2004;110:2618-626.
16. Johnson G, Carson P, Francis GS, et al. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperatives Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-Heft VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 suppl):VI-32-39.
17. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86:1343-346.
18. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet*. 1992;51:197-205.
19. Andersson B, Sylvén C. The DD genotype of the angiotensin – converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:162-67.
20. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2001;103:1644-648.

21. Cuoco MAR, Pereira AC, Freitas HF, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;99:97-103.
22. McNamara DM, Holubkow R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2019-2026.
23. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1627-631.
24. Zhou G, Kandala JC, Tyagi SC, et al. Effects of angiotensin II and aldosterone on collagen gene expression and protein turnover in cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 1996;154:171-78.
25. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):265-70.
26. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African-Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1277-282. Epub Aug 14.
27. Donahue MP, Marchuk DA, Rockman HA. Redefining heart failure: the utility of genomics. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1289-298.
28. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and foreseeable future. *Circ Res.* 2002;91:388-98.
29. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT, et al. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:517-26.
30. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85:51-66.
31. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:3195-199.
32. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, et al. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1996;24:381-84.
33. Danis VA, Millington M, Hyland V, et al. Increased frequency of the uncommon allele of a tumour necrosis factor alpha gene polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Dis Markers.* 1995;12:127-33.
34. Kalinowski L, Dobruck IT, Malinski T. Race specific difference in endothelial function: predisposition of African-Americans to vascular diseases. *Circulation.* 2004;109:2511-517.
35. Binkley PF, Nunziatta E, Liu-Stratton Y, et al. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associates with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005;149:342-48
36. McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:261-68.