

التقييم الوراثي للطفرات المرتبطة بموت القلب المفاجئ في المملكة العربية السعودية

اعداد

امنه يوسف بدير

تحت اشراف

أ.د. جمانة الاعمي

د. شريف إدريس احمد

المستخلص

إن من أهم الأسباب الرئيسية لفقدان الوعي والموت المفاجئ في مختلف أنحاء العالم مرض موت القلب المفاجئ والذي يكون العرض الأول و الوحيد له الموت المفاجئ أو الغير مبرر علميا. وغالبا ما تكون أسبابه وراثية في فئة صغار السن على عكس البالغين والذي يشكل مرض تصلب الشريان التاجي العامل الاساسي للوفاه لديهم وفي كثير من الحالات يبقى السبب لهذا المرض مجهولا ويحتاج دراسة دقيقة تشخيصية وجينية للكشف عن السبب للموت المفاجئ في الاسرة. وقد انتشر مرض موت القلب المفاجئ في مختلف أنحاء العالم وبشكل كبير في المملكة العربية السعودية وهذا لوجود نسب عالية من زواج الأقارب والتي تتراوح ما بين ٣٤%-٨٠% حسب المنطقة. نهدف في هذه الدراسة إلى البحث عن الطفرات الجينية المرضية والتي قد تكون معروفة او جديدة لم تظهر سابقا او البحث عن جينات جديدة مسؤولة عن مرض موت القلب المفاجئ وعدم انتظام ضربات القلب في عدة أسر لها تاريخ مرضي في الموت المفاجئ وغير المبرر لدى الأطفال. تم استقطاب عشرون اسرة من من لديهم تاريخ مرضي في الموت المفاجئ عند صغار السن من عيادات القلب في مستشفى جامعة الملك عبدالعزيز وتم فحصهم والحصول على التاريخ الطبي للعائلة، شجرة العائلة وتخطيط القلب لهم. وقد قمنا بعمل التحاليل الجينية المطلوبة من تقنية (Sanger sequencing) لدراسة تسلسل الحمض النووي وهذا في الجينات المعروفة عالميا انها مسببه لهذا المرض او تقنية (whole exome sequencing) لدراسة الحمض النووي في جميع الجينات والذي قد يؤدي للكشف عن طفرات مرضية جديدة ويساعد في تشخيص المرض. اظهرت نتائج التحاليل الجينية ان ٨٥% من المرضى المشتركين في الدراسة حاملين لطفرات في جين KCNQ1 والمسبب لمتلازمة QT الطويلة من النوع الاول و ١٠% حاملين لطفرات في جين KCNH2 والمسبب لمتلازمة QT الطويلة من النوع الثاني واطهرت ايضا ان خمسة عشر من العوائل المشتركة في الدراسة حاملين لطفرات متماثلة (homozygous mutations) والمتسببة للأعراض الحادة لديهم والذي يرجع سببه الى ارتفاع نسبة زواج الأقارب في المملكة العربية السعودية. وقد ظهر لدينا العديد من الطفرات المعروفة والجديدة بالاضافة الى الطفرات التي ترجع اصولها الى نفس المصدر في كلا الجينين. هذا وقد اظهرت نتائج (whole exome sequencing) في أحد

العوائل طفرة جديدة في جين CYB5R1 والذي يرجح انه المسبب لحالات الوفاة المتكرر غير معروف
السبب لدى الاطفال في العائلة.

Genetic Assessment of Sudden Cardiac Death mutations in Saudi Arabia

By

Amnah Yousef Bdeir

Supervised By:

Dr. Sherif Edris

Prof. Jumana Al-Aama

Abstract

Sudden cardiac death (SCD) refers to (death resulting from cardiac problem and occurred shortly after the onset of symptoms). Coronary artery disease (CAD) is the main cause of SCD in adults. In contrast, most of children and adolescents that die suddenly have some form of inherited heart disease of which inherited arrhythmia syndromes are most common followed by dilated cardiomyopathy, structural heart defects and others. In some cases SCD is unexplained. SCD is prevalent worldwide and very common in Saudi Arabia due to the high percentage of consanguinity, which ranges between 34% to 80% (depending on the province). The objective of this study is to detect the underlying genetic pathogenic mutations, determine whether they are known or novel, identify founder variations in genes involved in arrhythmia syndromes, and discover potential candidate genes responsible for the unexplained sudden death. A total of twenty families who presented to the cardiac or genetic clinic with a family history of SCD were recruited. Sanger sequencing was done to check the presence of pathogenic mutations in the most common genes causing arrhythmia syndrome. Whole exome sequencing (WES) was done for one big family with a history of unexplained sudden death in many children and no mutation detected in the most common genes causing arrhythmia syndrome. We identified different missense, nonsense, and splice site mutations in the KCNQ1 gene in seventeen families. Of these, eight families were found to have Autosomal Recessive Long QT syndrome, type 1 (AR LQT1), seven families were found to have Jervel-Lange Nelson syndrome (JLNS), and two families were found to have Autosomal Dominant Long QT syndrome, type 1. We identified KCNH2 mutations in two families and that lead to a diagnosis of Long QT syndrome, type 2. Founder and novel mutations were identified in the previous two genes. In addition, WES identified a novel pathogenic mutation in the CYB5R1 gene. We suspect this caused sudden death in many children in this family. In conclusion, among the various forms of familial arrhythmias, Long QT syndrome is more predominant in Saudi Arabia, and out of different forms of LQTs, LQT1 caused by mutations in the KCNQ1 gene is more common with about 85% of patients carry mutations in this gene, and 10% have mutations in the KCNH2 gene which cause LQT2. Recessive forms of Long QT syndrome type1 have been widely spread in Saudi Arabia. Due to the homozygous mutations, clinical phenotypes were particularly severe in these families. These genetic and phenotypic observations stem from the high rate of consanguineous marriage in Saudi Arabia.