

تحديد طفرات الوراثة في المورث NKX2.5 في مرضى العيوب الخلقية في القلب.

اسم الطالبة: همسه محمد جبريل هوساوي

اسم المشرف: الدكتور عديل جزار احمد غلام شودري

المقدمة: امراض القلب الخلقية هي أكثر الامراض شيوعا بين الامراض الناتجة عن عيوب في التطور الشذوذ. نسبة حدوث امراض القلب الخلقية ١% بين حديثي الولادة تقريبا. تعتبر امراض القلب الوراثية سبب مؤدي الي الوفاة بين حديثي الولادة. من المتوقع ان هناك مجموعة من العوامل البيئية والجينية المشتركة هي المسببة لحدوث امراض القلب الخلقية. بالرغم من ذلك كثير من المرضى يتواجد لديهم المرض بدون اسباب وراثية في العائلة. هناك مجموعة من عوامل النسخ الجينية تتحكم في نمو وتطور القلب. اي طفرة او تغيير في هذه العوامل يعتبر سبب رئيسي لأمراض القلب الوراثية. الجينات الرئيسية تشمل TBX5, GATA4 and NKX2.5.

NKX2.5 : هو عامل ناسخ رئيسي بين عوامل النسخ الأساسية لتطور ونمو القلب. هو من اوائل العوامل الناسخة التي تم التعرف عليها في تحديد مصير خلايا القلب وتحديد التغيير اللاحق لها. ظهور هذا العامل الناسخ هو اول علامات وجود اديم القلب المتوسط. هذا الجين يلعب دور هام وحساس في تطور ونمو نظام الضخ بالجسم بعد الولادة. هذا الجين هو المتحكم في تخصيص خلايا نظام الضخ. نمو القلب ووظائف القلب البالغ تتأثر بالطفرات الموجودة في هذا الجين. الطفرة في هذا الجين تؤدي الى صنع بروتين غير طبيعي عن طريق تكسير البروتين وضعف نصفي في نشاط العامل الناسخ. **الغرض من الدراسة:** التعرف على الطفرات الجينية الموجودة في ان اكس لدى انواع مختلفة من مرضى امراض القلب الخلقية. **العينات والمرضى:** تم تحويل المرضى من مستشفى الملك عبد العزيز الجامعي من عيادة قلب الاطفال الي مركز التميز في بحوث الجينوم بجدة، الدراسة شملت ٢٣ ذكر و٢٣ انثى. انواع امراض القلب المشمولة في الدراسة كانت متنوعة. هناك حالتان مصابة بمتلازمة داون ومتلازمة ويليم تم استبعادهما من الدراسة. معظم المرضى كان يوجد لديهم أكثر من نوع واحد من امراض القلب الخلقية. **الاسلوب المتبع للدراسة:** المناطق الساخنة للطفرات تم تضخيمها بواسطة تفاعل البلمرة التسلسلي وبعد ذلك تم قراءة الشفرات الوراثية لنتائج تفاعل البلمرة المنقلى ل ٤٦ عينة مرضى امراض قلب خلقية ول ١٠ عينات طبيعية باستخدام جهاز المحلل الوراثي. **النتائج:** وجدنا طفرة تم التعرف عليها مسبقا ارجح ٢٥سبب لدى مريضان مشخصات برباعية فالو، ايضا وجدنا خمسة تعددات لأشكال النيكلوتيدات الوحيدة. **الخاتمة والتوصيات:** استخلصنا من النتائج ان العلاقة ما بين الطفرات في ان كي اكس وامراض القلب الخلقية موجودة بنسبة صغيره في مجتمعات معينه. وتوصي الدراسة بعمل تحاليل للجين في عدد عينات أكثر من مرضى القلب لفهم الصورة الكامل لأمراض القلب الخلقية ولاستنتاج وايجاد العلاقة بين امراض القلب الخلقية مع الطفرة الموجودة وايضا مع تعددات اشكال النيكلوتيدات الوحيدة.

IDENTIFICATION OF NKX2.5 GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Student name: Hamssa Mohammed J. Hawsawi

Supervisor name: Dr. Adeel G Chaudhary

Abstract

Background: Congenital heart defects (CHDs) are the most common developmental anomaly. The incidence in newborns is approximately 1%. They are the leading cause of mortality among newborns. CHDs result from combined effects of genetic and environmental factors. Genetic factors have a significant role in cardiac development. Any change affects those genes is a primary cause of (CHD). The transcription factors TBX5, GATA4, NKX2.5 are major players. The homeodomain transcription factor NKX2.5 has a major significance among the cardiac genes. It is a transcription factor essential for normal cardiac development and in the determination of myocardial cell fate and the subsequent morphogenesis. This cardiac specific homeobox gene is one of the earliest markers of cardiac mesoderm. NKX2.5 also plays a critical role in the postnatal development of the conduction system. Heart development and adult heart function can be altered by NKX2.5 mutations. The mutation in this gene is causing abnormal protein degradation via Ubiquitin-proteasome system and partial impaired transcription activity

Aim of The Study: The aim of this study was to identify mutations in NKX2.5 among patients with different heart defects.

Subjects and Methods: The study included 46 congenital heart defects patients and 10 normal control subjects. Patients were referred from King Abdul-Aziz University Hospital (KAUH), the Pediatric Cardiology Clinic to the Center of Excellence in Genomic Medicine Research(CEGMR). The patients were 23 males and 23 females. Their ages range from 9 days to 14 years. Most of the cases had more than one type of cardiac abnormalities. Two cases, one with Down syndrome and the other one with Edward syndrome were excluded from the study. Polymerase Chain Reaction PCR and DNA sequencing were done to all coding exons of NKX2.5 using automated sequencer.

Results: The study identified one mutation in NKX2.5 gene in two patients, (Arg25Cys) mutation. Also five previously reported SNPs: rs: 767243751, rs: 2277923, rs: 151314714, rs: 3729753 and rs: 72554028.

Conclusion and Recommendations: The association between NKX2.5 mutations and CHD was observed in small percentage of patients in the Western region of Saudi Arabia. More analysis with a larger sample size is needed to understand the entire picture of CHDs and to establish the association between CHDs and the presence of mutations and SNPs.