

# التعرف على المسبب الجزيئي للوفيات القلبية المفاجئة لعائلة سعودية

## باستخدام تقنية فحص تسلسل الأكسونات بالكامل

### اعداد

فاتن عبد الله القحطاني

المشرفين

أ.د. جمانة يوسف الأعمى

أ.د. نور احمد شيخ

### المستخلص

الموت القلبي المفاجئ (SCD) في المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب المتوسع (DCM ؛ OMIM 115200) هو سبب رئيسي للوفيات بين الأطفال والمراهقين. في حين أن معظم البالغين الذين يموتون فجأة يعانون من مرض تصلب الشريان التاجي (CAD) ، يمكن تصنيف أسباب اعتلال عضلة القلب المتوسع على أنها مكتسبة ، أو عائلية ، أو متقطعة ، أو مرتبطة باضطرابات متلازمة أخرى مثل متلازمة بارث ومتلازمة أستروروم .

نهدف في هذه الدراسة إلى البحث عن الطفرات الجينية المرضية والتي قد تكون معروفة أو جديدة لم تظهر سابقا او البحث عن جينات جديدة مسببه لمتلازمة اعتلال عضلة القلب المتوسع و مسؤولة عن الموت القلبي المفاجئ. في هذا البحث تم استعراض النتائج السريرية والجزيئية لعائلة سعودية من الاقارب تم تشخيصها بمتلازمة اعتلال عضلة القلب المتوسع.

تم إجراء اختبار تسلسل الاكسونات بالكامل على الحمض النووي الجينومي المستخلص من المستلقت وشقيقه المصاب. بعد التحليل تم اكتشاف طفرة وراثية جديدة (c. 2938 dupA) في اكسون ٨ من الجين ALMS1 والذي ينتج عنه كودون الإيقاف وقص سابق لأوانه عند الكودون ٩٨٠ من البروتين في كل من المستلقت وشقيقه، مما يسبب متلازمة أستروروم (ALMS ؛ OMIM 203800). تم التأكد من الطفرة عن طريق التسلسل سانجر.

تشير هذه الدراسة إلى أن متلازمة أستروروم هي السبب المعروف لاعتلال عضلة القلب المتوسع لدى الأطفال وسوء التشخيص شائع بسبب ندرة المرض ولان ظهور اعراض هذه المتلازمة تعتمد على العمر. بعض الاعراض تظهر في مرحلة الطفولة او الطفولة المبكرة وفي بعض الحالات تظهر في وقت لاحق من الحياة. أيضًا ، تسلط الضوء على تباين الاعراض ، الموجود في الأعضاء المصابين بنفس الطفرة ، بهدف تعزيز التشخيص المبكر وعلاج وإدارة مرضى ALMS. هذه الدراسة تسلط الضوء على فائدة تقنية فحص تسلسل الأكسونات بالكامل في الممارسة السريرية.

أخيراً، إن تحديد الطفرة المسببة للأمراض في المستنقفت يساعد في تحديد نمط الوراثة بشكل واضح ، وبالتالي يساعد بتقديم الاستشارة المناسبة للعائلة حول خطر التكرار في النسل المستقبلي.

# **Identification of Molecular Cause of Multiple Sudden Cardiac Deaths (SCD) in a Saudi Family Using Clinical Whole Exome Sequencing**

**By**

**Faten Abdullah AL Qahtani**

**Supervisors**

**Prof.Dr. Jumana Al-Aama**

**Prof.Dr. Noor Ahmad Shaik**

## **Abstract**

Sudden cardiac death (SCD) in patients with Dilated cardiomyopathy (DCM; OMIM 115200) is a major cause of mortality among children and adolescents. Whereas, in most adult who die suddenly have Coronary artery disease (CAD). The causes of DCM can be classified as acquired, sporadic, familial and associated with other syndromic disorders (syndromic DCM) such as Barth syndrome and Alstrom syndrome. 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 syndromic DCM and responsible for the SCD. This study describes the clinical and molecular finding in one consanguineous Saudi family diagnosed as syndromic dilated cardiomyopathy. Whole exome sequencing was performed on genomic DNA extracted from whole blood of the proband and his affected brother. The results revealed a novel homozygous pathogenic mutation (c.2938 dupA) in exon 8 of ALMS1 gene that results in a stop premature truncating mutation at the codon 980 of the protein in both the proband and his brother, which causing Alstrom syndrome (ALMS; OMIM 203800). The mutation was confirmed by Sanger sequencing. This study points out Alstrom syndrome as the known cause for dilated cardiomyopathy in children and misdiagnosis are common owing to its rarity and age-dependent emergence of multisystem clinical manifestations. Also, we highlight the phenotypic expression variability, existing in the affected members with the same mutation, aiming to enhance earlier diagnosis, treating and managing the ALMS patients. This study emphasizes the utility of exome sequencing in clinical practice. Finally, identification of the exact disease-causing mutation in the proband helps in clearly determining the pattern of inheritance and thereby in appropriate counselling of the family about the recurrence risk in future offspring.