

التحليل الجيني لعامل النسخ GATA4 لدى المرضى المصابين باعتلال القلب الخلقي الغير مرتبط بمتلازمة

اعداد

نورة يسلم سعيد باقطين

اشراف

د. علا إبراهيم الهمشري

أ.د. ابتسام محمد حسين

المستخلص

الاعتلالات القلبية الخلقية أحد أكثر التشوهات الخلقية انتشارا بين البشر وخاصة في الأطفال حديثي الولادة. العوامل المسببة لهذه الأمراض ما زالت غير معروفة. جين *GATA4* هو عامل نسخ مرتبط بالزنك يعمل على تنظيم عمل القلب أثناء تطوره في الأجنة البشرية. تهدف هذه الدراسة إلي تحديد الطفرات في جين *GATA4* بين مرضى ذو أنواع مختلفة من الاعتلالات القلبية. وتشمل هذه الدراسة ٤٦ من المرضى باعتلالات قلبية غير مرتبطة بمتلازمة بالمقارنة مع ١١ من الأفراد الأصحاء ليس لديهم تاريخ مرضي خاص بالاعتلالات القلبية وهذه كعينة ضابطة. تم الحصول على هذه العينات من عيادة القلب والأطفال التابعة لمستشفى جامعة الملك عبد العزيز بجدة الى مركز التميز لأبحاث الجينوم الطبية. تم الكشف عن الطفرات باستخدام تحليل تتابع DNA الأوتوماتيكي باستخدام المحلل الجيني رقم ٣١٣٠. أثبتت النتائج اكتشاف طفرة صامتة C/T(rs61277615) في منطقة البروموتور في اكسون رقم ١ في سبعة من المرضى مقارنة باثنين في العينة الضابطة. لم تكتشف اي طفرات في كل من اكسون رقم ٤،٣ و٥. أثبتت النتائج اكتشاف ثلاثة طفرات مغيره للشفرة (Ser377Gly) في اكسون رقم ٦ في ستة مرضي مقارنة باثنين من العينة الضابطة، الطفرة (Val380Met) تم اكتشافها في مريض يعاني من غياب الشريان الرئوي وجدت الطفرة (Gly375Arg) في ثلاثة مرضى يعانون من ثقب في الحاجز البطني وتلك الطفرتان غير موجودتان في العينة الضابطة. وأثبتت النتائج وجود اثنين من الطفرات الصامتة في اكسون رقم ٦: طفرة (Gln382Gln) وجدت في واحد من المرضى المصابين بثقب في الحاجز الأذيني البطني (AVSD) والطفرة الصامتة (Asn352Asn) في أحد من المرضى مصاب بتصريف وريدي رئوي شاذ وهاتان الطفرتان الصامتتان غير موجودتان في العينة الضابطة. ثمانية من الطفرات الصامتة C/TSNP (rs1062219) وجدت في اكسون رقم ٧ في أربعة عشر من المرضى مقارنة بالعينة الضابطة. أيضا SNP A/C (rs867858) وجدت في ١٧ مريض مقارنة بالعينة الضابطة. أيضا SNPT/C (rs7008652) وجدت في اثنين من مرضى بثقب في الحاجز البطني (VSD) و(SNP G/C (rs3729857) وجدت في مريض بضعف مزدوج في منفذ البطين الايمن (DORV) ولم تكتشف في العينة الضابطة. SNP T/C (rs904018) اكتشفت في ٢٥ من المرضى مقارنة بسبعة في العينة الضابطة. أيضا SNP T/C (rs884662) اكتشفت في ١٤ من المرضى مقارنة بسبعة من العينة الضابطة. SNP C/G (rs12825) اكتشفت في ٢٥ مريض مقارنة بثمانية من العينة الضابطة. و SNP G/A (rs804290) اكتشفت في مريضين مقارنة بثلاثة في العينة الضابطة. هذه الدراسة تعكس إن تتابع الطفرات الصامتة في جين *GATA4* مرتبط باعتلالات قلبية مختلفة في المنطقة الغربية من المملكة العربية السعودية. طفرات صامتة مختلفة وجدت في عدد كبير من المرضى خاصة في منطقة ٣'UTR من الجين والذي ربما تعطي نسبة جزئية لاعتلالات القلب الخلقي.

Genetic Analysis of GATA4 Transcription Factor in Patients with Non-syndromic Congenital Heart Defects

By

Noura Yaslam Saeed Bagtlan

Supervised by

Dr. Ola I. El-Hamshary

Prof. Ibtessam M. Hussein

Abstract

Congenital heart defects (CHDs) are the most common congenital malformations in humans, specifically among newborn. The etiology of CHDs remains largely unknown. Genetic factors such as chromosomal anomalies and monogenic disorders contribute to the etiology of CHDs. *GATA4* gene is a zinc finger transcription factor that regulates cardiac development in human embryos. The study **aimed** to identify mutations in *GATA4* gene among patients with different types of CHDs. The study included 46 non-syndromic CHD patients and 11 healthy individuals with no history of CHD as control. Patients were referred from the Pediatric Cardiology Clinic, KAUH to the CEGMR for genetic diagnosis. Screening for mutations was done using automated DNA sequencing analysis using Genetic Analyzer 3130. **Results indicated that** the synonymous mutation C/T (rs61277615) at promoter region in exon 1 was detected in 7/46 patients compared to 2/11 in controls. However, no mutations were detected in exons 3, 4 and 5. Three missense mutations were detected in exon 6, (Ser377Gly) in 6 patients and 2 from controls, the mutation (Val380Met) was detected in one patient with absent pulmonary valve and missense mutation (Gly375Arg) was detected in 3 patients with septal defects but both were not found in controls. Two synonymous mutations were detected in exon 6: (Gln382 Gln) was detected in one patient with atrioventricular septal defect (AVSD) and (Asn352Asn) detected in a patient with total anomalous pulmonary venous drainage, both were not detected in controls. Eight synonymous mutations were detected in exon 7; SNP (rs1062219) C/T was detected in 14 patients compared to eight controls. Also SNP A/C (rs867858) detected in 17 patients compared to 7 controls. The T/C (rs7008652) SNP was detected in 2 patients with Ventricular septal defect (VSD) and G/C (rs 3729857) SNP was detected in one patient with Double outlet right ventricle (DORV) but were not detected in controls. The SNP T/C (rs904018) was detected in 25 patients compared to 7 in controls. Another SNPT/C (rs884662) detected in 14 patients compared to 7 controls. The SNPC/G (rs12825) detected in 25 patients compared to 8 in controls and SNPG/A (rs804290) detected in two patients compared 3 in controls. Our results reflect that *GATA4* missense sequence mutations were associated with non-syndromic CHDs with diverse cardiac defects in Western region of Saudi Arabia. Synonymous variants were found in large number of our patients mainly in the 3' UTR region of the gene which may provide additional molecular rationale for CHDs.

