

عنوان الرسالة	التحقق من طفرة نادرة في فرط كوليسترول الدم العائلي (FH) في المملكة العربية السعودية
اسم الطالبة	نجلاء حسن الشهري
الرقم الجامعي	١٨٠٠٥١٩
المشرف الرئيسي	د. زهير أوان
المشرف المساعد	د. جيهان حجازي د. نور الشيخ

المستخلص

مقدمة: فرط كوليسترول الدم العائلي (FH) هو حالة وراثية عالمية مرتبطة بالوفيات القلبية الوعائية المبكرة. لا تزال البيانات الجينية حول مرضى FH العرب نادرة. لذلك، هدفت هذه الدراسة إلى الكشف عن المتغيرات المسببة في مرضى FH المشخصين سريريًا من المملكة العربية السعودية.

هدف الدراسة: تهدف هذه الدراسة إلى فحص الطفرات في اثنين من الجينات المسببة لفرط كوليسترول الدم العائلي في العائلات السعودية التي تم تشخيص أحد أفرادها بفرط كوليسترول الدم العائلي لدراسة الأساس الموروث في الأسر السعودية ومقارنة النتائج مع ٢٠٠ من الضوابط الاصحاء.

منهجية الدراسة: تم مشاركة عائلتين سعوديتين تحتوي على فرد واحد على الأقل من أفراد الأسرة مصاب بفرط كوليسترول الدم العائلي لفحص الطفرات في الجينات المرتبطة بفرط كوليسترول الدم العائلي في الأسرة بعد استخراج الحمض النووي من عينة الدم الكاملة لإجراء تسلسل اكسوم الكامل على حالات المرضى، وتم التحقق من صحة وجود الطفرة المحتملة في المرضى، وأفراد الأسرة، و ٢٠٠ من الضوابط الاصحاء بواسطة طريقة تسلسل سانجر. علاوة على ذلك، تم استخدام مجموعة من الأدوات المعلوماتية الحيوية لتوصيف التأثيرات المسببة للأمراض للطفرة على السمات الهيكلية الثانوية والثالثية وخصائص الارتباط الترابطي لجزيء البروتين المقابل.

النتائج: لم يتم العثور على الطفرة التي تم تحديدها في (A-II.2) أو أحد أفراد الأسرة بواسطة تحليل سانجر. ومع ذلك، كشف تسلسل الاكسوم الكامل عن وجود طفرة نادرة تغاير الزيجوت (Arg496Trp) $c.1486C > T$ في الاكسوم التاسع من جين PCSK9 في المريض (B-II.6) ولم يتم العثور عليها في بقية أفراد الأسرة أو ٢٠٠ من الضوابط الاصحاء عند فحصهم بواسطة تحليل تسلسل سانجر. علاوة على ذلك، لم يتم الكشف عن هذا المتغير في قواعد البيانات الوراثية السكانية الإقليمية والعالمية في السعودية والشرق الأوسط وتصنيف هذا المتغير بأنه من المحتمل ان يكون سببا للأمراض بناء على إرشادات ACMG. يشير التوصيف الوظيفي الحسابي إلى أن هذا المتغير يززع استقرار البروتين الأصلي، ويغير البنية الثانوية (فقدان صفائح بيتا، والخيوط، واللولب، والتفاعلات الحلزونية، واكتساب دبابيس شعر بيتا، ودورات جاما، والمنعطفات بيتا)، والبنية الثلاثية (انحراف الهيكل)، وقدرة الارتباط الترابطي مع LDLR وAlirocumab.

الخلاصة: تؤكد هذه الدراسة على أهمية الاختبار الجيني في تحديد الطفرات النادرة أو الجديدة في FH في السكان ناقص التمثيل والتي من المحتمل أن يكون لها تأثير إيجابي على تقليل عبء الأمراض القلبية الوعائية.

كلمات افتتاحية: فرط كوليسترول الدم العائلي، الفحص الجيني، أمراض القلب والأوعية الدموية، عوامل الخطر الوراثية وتحليل تسلسل سانجر

Title:	Validation of Novel Mutation in Familial Hypercholesterolemia in Saudi Arabia
Student Name:	Najla Hassan Alshehri
Computer Number:	1800519
Supervisor Name:	Dr. Zuhier Awan
Co-supervisors:	Dr. Gehan Hegazy & Dr. Noor Shaik

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic condition that occurs globally associated with premature cardiovascular deaths. The genetic data on Arab FH patients is remains scarce. Therefore, this study was aimed at detecting the causative variants in clinically diagnosed FH patients from Saudi Arabia. Study Aim: This study aims at screening the mutations in two of the causative genes of FH in Saudi families with clinically diagnosed members with FH and 200 normolipidemic controls to study the genetic basis in Saudi families.

Method: Two Saudi families with one clinically diagnosed family member with FH were recruited for screening mutations in genes related to FH. Whole-exome sequencing (WES) was performed on the index cases, and the potential FH variants were validated in the index cases, family members, and 200 controls using the Sanger sequencing method. Moreover, a spectrum of bioinformatic tools were utilized to characterize the pathogenic impacts of the query variant on the secondary and tertiary structural features and ligand binding characteristics of the corresponding protein molecule.

Results: The identified mutation in the index case (A-II.2) was not found in the index case or in the screened family member with the sanger sequence. However, WES analysis detected a rare heterozygous c.1486C>T p. (Arg496Trp) missense variant in the exon 9 region of the PCSK9 gene in the index case (B-II.6) that was not found in the rest of the family or 200 controls upon screening the sequences with Sanger analysis. Moreover, this variant was not detected in Saudi and Middle Eastern regional and global population genetic databases. Based on American Collage of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines, this variant is classified as likely pathogenic. Computational functional characterization suggests that this variant destabilizes the wildtype protein, alters the secondary structure (loss of beta sheets, strands, helix, helix-helix interactions, and gain of beta-hairpins, gamma turns, and beta turns), tertiary structure (causes structural deviation), and ligand binding ability with LDLR and Alirocumab.

Conclusion: This study emphasizes the importance of genetic testing in identifying rare or novel FH mutations in underrepresented populations that are likely to have a positive impact on CVD burden reduction.

Key words: **Familial Hypercholesterolemia, Genetic Screening, Cardiovascular Diseases, Genetic Risk Factors and Segregation Analysis**