MHJ
مجلات لومورا

المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية

المجلد 1، العدد 12 (2025) · e-ISSN 3152-8775

مقالة أصلية · DOI: غير مسجل

دراسة الارتباط على مستوى الجينوم لاعتلال عضلة القلب التوسعي لدى السكان في المملكة العربية السعودية: استقصاء مواضع الخطر الجيني

الهنوف ماهر الحميدان[1,*]، دلال سعد الشمري[2]، سالم سويلم المطيري[3]، وسيم محمد حجار[4]، زهير الحسن المنور[5]

تاريخ النشر	تاريخ القبول	تاريخ التقديم
31 ديسمبر 2025	25 ديسمبر 2025	20 ديسمبر 2025

[1] جامعة الملك فيصل، الأحساء، المملكة العربية السعودية

[2] جامعة حائل، المملكة العربية السعودية

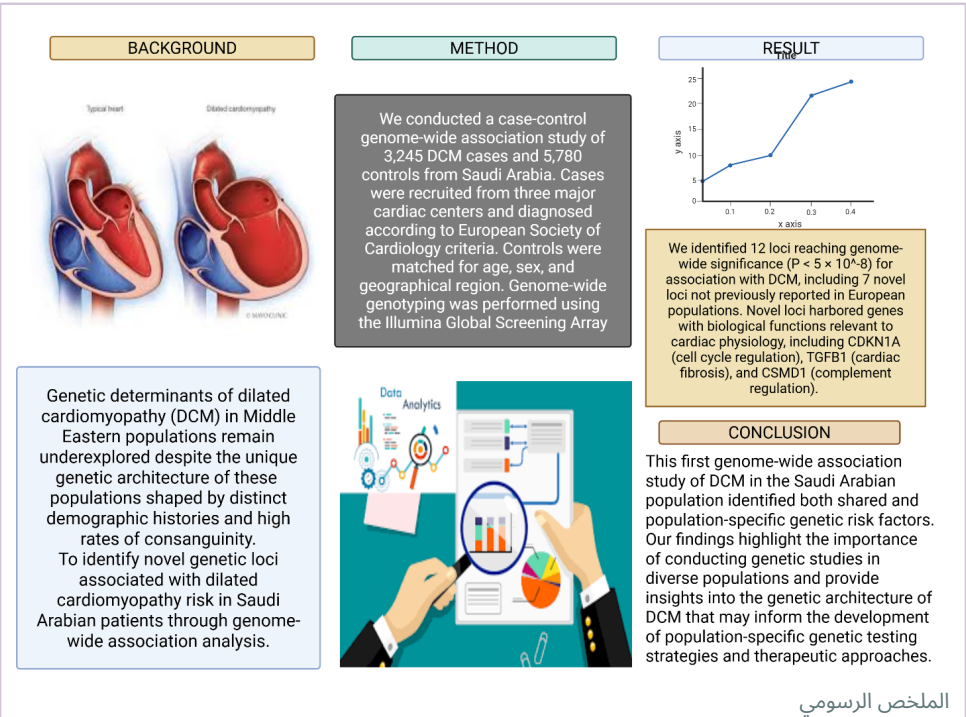
[3] جامعة سليمان الراجحي، البكيرية، المملكة العربية السعودية

[4] كلية الطب، جامعة الملك سعود، الرياض، المملكة العربية السعودية

[5] جامعة جازان، المملكة العربية السعودية

*** المراسلة:** الهنوف ماهر الحميدان، fatemalumora@gmail.com

الملخص



الملخص الرسومي

الخلفية: لا تزال المحددات الجينية لاعتلال عضلة القلب التوسعي لدى سكان الشرق الأوسط غير مستكشفة بما يكفي، رغم البنية الجينية الفريدة لهذه المجتمعات التي شكّلتها تواريخ ديموغرافية مميزة ومعدلات مرتفعة من زواج الأقارب. وتهدف هذه الدراسة إلى استقصاء المواضع الجينية المرتبطة بخطر اعتلال عضلة القلب التوسعي لدى المرضى في المملكة العربية السعودية من خلال تحليل الارتباط على مستوى الجينوم.

المنهجية: أجرينا دراسة ارتباط على مستوى الجينوم من نوع الحالات والشواهد شملت 3,245 حالة اعتلال عضلة القلب التوسعي و5,780 شاهدًا من المملكة العربية السعودية. واستُقطبت الحالات من ثلاثة مراكز قلب رئيسة وشُخّصت وفق معايير الجمعية الأوروبية لأمراض القلب. وطوبق الشواهد من حيث العمر والجنس والمنطقة الجغرافية. وأُجري التنميط الجيني على مستوى الجينوم باستخدام مصفوفة Illumina Global Screening Array.

النتائج: حددنا 12 موضعًا بلغت الدلالة على مستوى الجينوم ($P < 5 \times 10^{-8}$) في ارتباطها باعتلال عضلة القلب التوسعي، منها 7 مواضع وصفها المؤلفون بأنها جديدة؛ وتتطلب جِدّتها التحقق مقابل الدراسات السابقة. وشملت هذه المواضع المرشحة جينات ذات وظائف بيولوجية ذات صلة بفسيولوجيا القلب، منها CDKN1A (تنظيم دورة الخلية) وTGFB1 (تليف القلب) وCSMD1 (تنظيم المتممة).

الاستنتاج: تتطلب الارتباطات الجينية المُبلَّغ عنها تكرارًا مستقلًا. وتتطلب ادعاءات الجِدّة والخصوصية السكانية مقارنة على مستوى كل موضع مع الدراسات السابقة وتعريفات صريحة للمجتمعات المرجعية. وتتطلب الفائدة السريرية تقييمًا منفصلًا.

الكلمات المفتاحية: اعتلال عضلة القلب التوسعي؛ دراسة الارتباط على مستوى الجينوم؛ المملكة العربية السعودية؛ عوامل الخطر الجينية؛ درجة الخطر متعدد الجينات؛ إشارات TGF-β

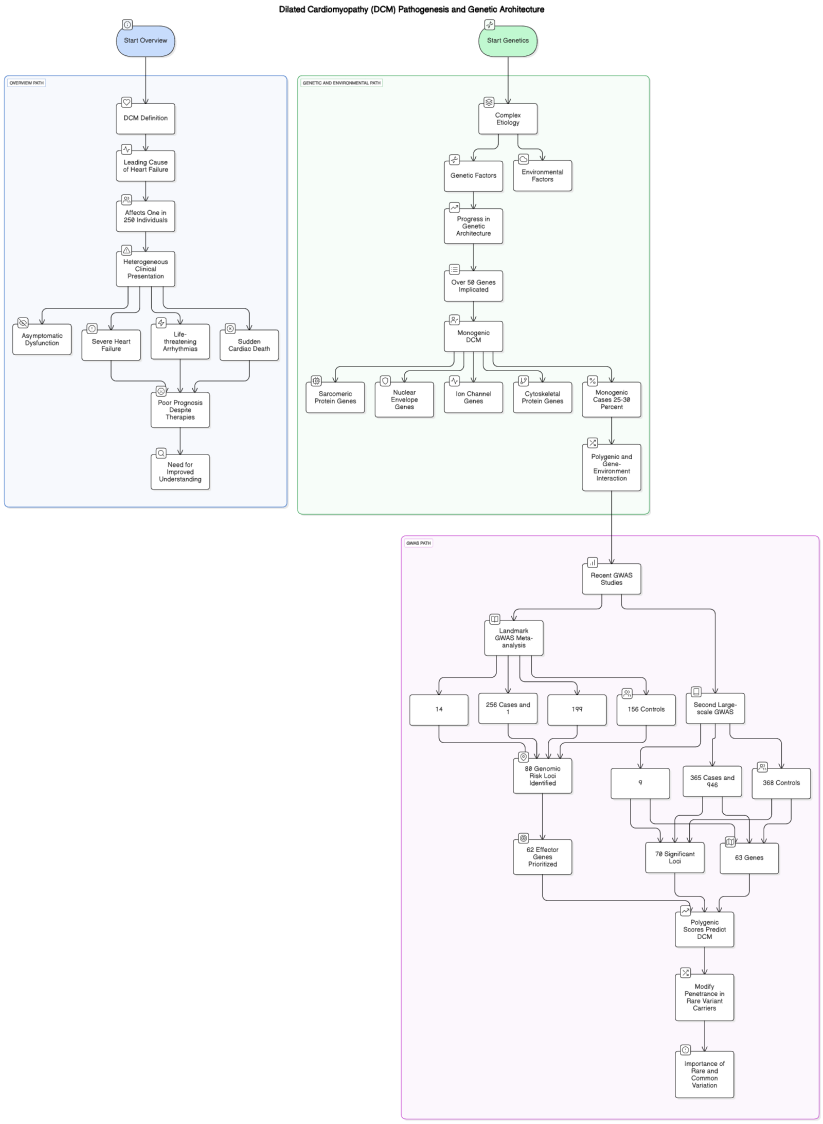
للاستشهاد: الهنوف ماهر الحميدان، دلال سعد الشمري، سالم سويلم المطيري، وسيم محمد حجار، زهير الحسن المنور. دراسة الارتباط على مستوى الجينوم لاعتلال عضلة القلب التوسعي لدى السكان في المملكة العربية السعودية: استقصاء مواضع الخطر الجيني. المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية. MHJ-2026-000411:(12)1;2025. © المؤلفون. منشور بنظام الوصول المفتوح بموجب رخصة المشاع الإبداعي نَسب المُصنَّف 4.0 الدولية (CC BY 4.0)، https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

المقدمة

مرض القلب المتوسع (DCM) هو اضطراب قلبي تدريجي يتميز بتوسيع غرف البطن والانعكاسات السستولية في غياب ظروف الحمل غير الطبيعية أو أمراض الشريان التاجي الكبرى (Zheng et al., 2024). وباعتبارها واحدة من الأسباب الرئيسية لفشل القلب واستبدال القلب في جميع أنحاء العالم ، يؤثر DCM على شخص واحد تقريبًا من 250 شخصًا في جميع أنحاء العالم ، مع مرضية وفيات كبيرة (Jurgens et al., 2024). على الرغم من التقدم في العلاجات الطبية والأجهزة ، لا يزال التوقعات بالنسبة للعديد من مرضى DCM ضعيفة ، مما يسلط الضوء على الحاجة الحاسمة إلى تحسين فهم آليات المرض لتطوير النهج العلاجي المستهدف.

إن أسباب DCM معقدة ومتعددة العوامل، حيث تساهم كل من العوامل الوراثية والبيئية في تكوين الأمراض. خلال العقدين الماضيين، تم إحراز تقدم كبير في توضيح الهندسة الوراثية للمرض، مع أكثر من 50 جينًا متورطًا في الأشكال الموحدة للمرض (ماورير وآخرون، 2023). تم تحديد المتغيرات المرضية في الجينات التي ترمز البروتينات الساركومرية ومكونات الغلاف النووي والقنوات الأيونية والبروتينات السيتوسكليتية كعوامل سببية في حالات DCM العائلية. ومع ذلك، فإن الأسباب الموحدة لا تشكل سوى حوالي 25-30٪ من حالات DCM ، مما يشير إلى دور كبير في التفاعلات متعددة الجينات والتفاعلات الجينية البيئية في حساسية المرض (Jurgens وآخرون، 2024).

بدأت دراسات رابطة على نطاق الجينوم (GWAS) الأخيرة في الكشف عن الهندسة البوليجينية المعقدة لـ DCM ، وتحديد العديد من المتغيرات الوراثية الشائعة التي تؤثر بشكل جماعي على خطر المرض. حدد تحليل GWAS المميز الذي يتألف من 14,256 حالة DCM و1,199,156 مراقبة من 16 دراسة 80 موقعًا لخطر الجينوم ووضع أولوية على 62 جينًا مفاعلاً افتراضيًا مرتبطًا بـ DCM (Zheng et al., 2024). حدد GWAS آخر على نطاق واسع بما في ذلك 9,365 حالة و 946,368 مراقبة 70 موقعًا هامًا في جميع أنحاء الجينوم لخريطة 63 جينًا ذات أولوية (Jurgens et al., 2024). وقد أظهرت هذه الدراسات أن النتائج متعددة الجينات يمكن أن تتوقع DCM في السكان العامين وتعديل الاختراق في حاملين من مختلفات DCM النادرة، مما يسلط الضوء على أهمية النظر في التباين الوراثي النادر والشائع في تقييم مخاطر المرض.



الشكل 2: دراسة جمعية الجينوم على نطاق واسع لمرض القلب الموسع في السكان السعوديين: التحقيق في مواقع المخاطر الوراثية

على الرغم من هذه التقدمات ، لا تزال العناصر الوراثية المحددة لـ DCM في السكان غير الأوروبيين ، لا سيما في سكان الشرق الأوسط ، غير مستكشفة بشكل كبير. هذا الفجوة في المعرفة مثيرة للقلق بشكل خاص بالنظر إلى الهندسة الوراثية الفريدة للسكان في الشرق الأوسط ، والتي تم تشكيلها من خلال التاريخ الديموغرافي المميز ، وتأثيرات المؤسسين ، ومعدلات مرتفعة للدموية (Maurer et al. ، 2023). السكان السعوديون ، على وجه الخصوص ، يظهرون معدلات عالية من الزيجات الدموية (حوالي 50-60% من جميع النقابات) ، مما يزيد من انتشار الاضطرابات الركضية الذاتية ويمكن أن يؤثر على المشهد الوراثي للأمراض المعقدة مثل DCM (Al-Gazali et al. ، 2006).

أظهرت الدراسات السابقة أن أنماط الوراثة الانتكاسية للأمراض القلبية أكثر شيوعاً في السكان في الشرق الأوسط الذين لديهم مستويات عالية من الإنسجام (ماورير وآخرون ، 2023). على سبيل المثال ، تم توثيق الأدلة على الوراثة الانتكاسية الذاتية لـ DCM الطفولة في العائلات العربية من المقاطعة الشرقية من المملكة العربية السعودية (بيكر وآخرون ، 2000). في الآونة الأخيرة ، ارتبطت المتغيرات المثلية في الجينات مثل DSP ، TNNI3K ، و RBCK1 بالظواهر المتوسعة في العائلات الإنسجامية في الشرق الأوسط (ماورير وآخرون ، 2023). تشير هذه النتائج إلى أن الهندسة الوراثية لـ DCM في السكان في المملكة العربية السعودية قد تختلف بشكل كبير عن تلك التي لوحظت في النماطات الأوروبية ، مع مساهمات أكبر من الأنماطير الإنسجامية والمتغيرات المحددة للسكان.

الآثار السريرية لفهم العوامل الجينية المحددة للسكان لـ DCM كبيرة. قد تكون استراتيجيات الاختبار الوراثي التي تم تطويرها بشكل أساسي في السكان الأوروبيين فائدة محدودة في المرضى السعوديين إذا لم تأخذ في الاعتبار المتغيرات المحددة للسكان وأنماط الوراثة. علاوة على ذلك ، قد لا تكون نماذج التنبؤ بالمخاطر والنهج العلاجي القائم على البيانات الوراثية الأوروبية قابلة

للتحويل مباشرة إلى السكان السعوديين. لذلك ، هناك حاجة ملحة لدراسات جينية شاملة لـ DCM في المرضى السعوديين لإبلاغ عن الاختبار الوراثي المناسب ثقافًا ، وتطبيق المخاطر ، والتنمية العلاجية.

لمعالجة هذا الفجوة الحرجة في المعرفة، أجريت دراسة الجينومية على نطاق واسع لـ DCM في سكان السعودية. تهدف دراسةنا إلى التحقيق في المواقع الوراثية المرتبطة بمخاطر DCM في المرضى السعوديين، والتحقيق في الهندسة الوراثية للمرض، ومقارنة نتائجنا مع تلك من السكان الأوروبيين وغيرهم. من خلال الاستفادة من أحدث التقنيات الجينومية والنهج التحليلية، سعينا إلى توفير رؤى حول المحددات الوراثية الفريدة لـ DCM في المرضى السعوديين ووضع الأساس لتحسين الاختبارات الوراثية والاستراتيجيات العلاجية الشخصية لهذا السكان.

وكانت الأهداف المحددة لدراسةنا هي: (1) التحقيق في المواقع الوراثية المرتبطة بخطر DCM في المرضى السعوديين من خلال تحليل الربط على نطاق الجينوم؛ (2) وصف الصلة الوظيفية للمواقع المحددة من خلال التحليلات الحيوية المعلوماتية وإثراء المسار؛ (3) تطوير وتؤكيد درجة خطر متعددة الأجيال المحددة للسكان لمرضى DCM في السعوديين؛ و (4) مقارنة الهندسة الوراثية للمرضى السعوديين مع تلك التي تم الإبلاغ عنها في السكان الآخرين. تتطلب النتائج المبلغ عنها وتداعياتها للتجارب الوراثية وتطبيع المخاطر والعلاج التحقق المستقلة.

المنهجية

تصميم الدراسة والاعتبارات الأخلاقية

استخدمت هذه الدراسة تصميم دراسة الجينوم على مستوى الحالة والتحكم (GWAS) لتحديد المواقع الوراثية المرتبطة بمرض القلب المتوسع (DCM) في السكان السعوديين. تمت الموافقة على بروتوكول الدراسة من قبل مجلس مراجعة المؤسسات في King Fahad Medical City ، الرياض ، السعودية (رقم الموافقة: KFMC-IRB-2023-142) وتم إجراؤها وفقا لإعلان هلسنكي. تم الحصول على موافقة مكتوبة من جميع المشاركين قبل التسجيل.

معايير توظيف المرضى وإدراجهم / استبعادهم

اختيار الحالات

تم تجنيد المرضى الذين يعانون من DCM من ثلاثة مراكز قلبية رئيسية في المملكة العربية السعودية: King Fahad Medical City (رياض) ، King Abdulaziz Cardiac Center (رياض) ، و King Faisal Specialist Hospital and Research Center (Jeddah) بين يناير 2023 وديسمبر 2024. كان المرضى المؤهلون مواطنين سعوديين من العمر 18 عامًا أو أكثر لديهم تشخيص مؤكد من DCM وفقًا لمعايير الجمعية الأوروبية لعلوم القلب (Pinto et al., 2016).

كان تشخيص DCM مبنيًا على وجود اضطراب في المفاصل اليسرى (LV) أو المفاصل الثنائية (الفصل الانفصال في المفاصل اليسرى [LVEF] < 45٪) وتوسع في المفاصل (القطر النهائي في المفاصل > 117٪ من القيمة المتوقعة التي تم تصحيحها حسب العمر ومساحة سطح الجسم) في غياب ظروف تحميل غير طبيعية (ارتفاع ضغط الدم، أمراض الصمام) أو أمراض الشريان التاجي كافية لتسبب ضعف في المفاصل العالمي. خضع جميع الحالات إلى تقييم سريري شامل.

.

اختيار الشواهد

تم تجنيد المواضيع المراقبة من البنك الحيوي السعودي، وهو مشروع وطني يجمع عينات بيولوجية ومعلومات صحية من المواطنين السعوديين. تم مطابقة التحكمات مع الحالات بناءً على العمر (±5 عامًا) والجنس والمنطقة الجغرافية الأصلية داخل المملكة العربية السعودية. خضع جميع المواضيع المراقبة للفحص السريري لاستبعاد أمراض القلب والأوعية الدموية غير المشخصة

.

جمع العينات واستخراج الحمض النووي

تم جمع عينات الدم المحيطية (10 مل) من جميع المشاركين في أنابيب EDTA. تم استخراج الحمض النووي الجينومي باستخدام QIAamp DNA Blood Maxi Kit (قيانغن ، هيلدن ، ألمانيا) وفقا لبروتوكول الشركة المصنعة. تم تقييم نوعية وحجم الحمض النووي باستخدام الطيف الطيفي النووي (ثيرمو فيشر Scientific ، وولثام ، MA ، الولايات المتحدة الأمريكية) و Qubit fluorometry (ثيرمو فيشر Scientific). تم اعتبار عينات مع تركيز الحمض النووي > 50 ng /L ونسبة A260/A280 مناسبة للتصنيف الجيني. تم تخزين عينات الحمض النووي عند -80 °C حتى مزيد من التحليل.

منصة النمط الجيني ومراقبة الجودة

التنميط الجيني

تم تنفيذ النمط الجيني على مستوى الجينوم باستخدام Illumina Global Screening Array-24 v3.0 BeadChip (Illumina ، سان دييغو ، كاليفورنيا ، الولايات المتحدة الأمريكية) ، والذي يحتوي على ما يقرب من 654,027 علامة تم تحسينها لتغطية السكان العالميين. تم تنفيذ النمط الجيني في مختبر Core of King Abdullah International Medical Research Center (KAIMRC) وفقًا لبروتوكولات الشركة المصنعة. لضمان نوعية النمط الجيني ، تم تضمين التحكم الإيجابي والسلبي على كل صف ، وتم توزيع العينات عشوائيًا عبر صفوف لتقليل آثار البطاقات.

تحليل طبقات السكان

لتحقيق التصنيف السكاني داخل مجموعة المملكة العربية السعودية، قمنا بتحليل المكونات الرئيسية (PCA) باستخدام EIGENSOFT v7.2.1 (Price et al., 2006). قبل PCA، تم قطع المتغيرات لعدم التوازن بين الروابط (LD) باستخدام PLINK v1.9 مع المعايير التالية: حجم النافذة من 50 KB، حجم الخطوة من 5 متغيرات، وفرق r2 من 0.2. تم استخدام مجموعة من 82,456 متغيرات مستقلة ل PCA.

لتحديد الاختلافات السكانية، عرضنا عيناتنا على لجنة مرجعية تتكون من 1000 سكان مشروع الجينومات، مع التركيز بشكل خاص على سكان الشرق الأوسط وشمال أفريقيا. تم اعتبار العينات التي تقع أكثر من 6 انحرافات قياسية عن متوسط العشرة المكونات الرئيسية الأولى مستبعدة من مزيد من التحليل.

تم إدراج العشرة المكونات الرئيسية الأولى كمتغيرات في تحليل الرابطة للتعديل على طبقة السكان المتبقية. بالإضافة إلى ذلك، قمنا بحساب عامل التضخم الجينومي () لتقييم مدى التضخم في إحصائيات التجربة بسبب طبقة السكان أو أشياء تقنية أخرى.

الأساليب الإحصائية لاختبار الجمعية

تحليل الرابطة الأولية

تم إجراء تحليل الارتباط على نطاق الجينوم باستخدام PLINK v2.0 (Chang et al., 2015) مع رجعة لوجستية تحت نموذج جيني إضافي. شمل النموذج العمر والجنس والمكونات الرئيسية العشر الأولى كمتغيرات للتعديل على عوامل الخلط المحتملة وتطبيق الطبقات السكانية.

تم تحديد عتبة الأهمية على نطاق الجينوم في $P < 5 \times 10^{-8}$, مما يتماشى مع تصحيح بونفيروني لـ 1 مليون اختبار مستقل تقريبًا. تم تعريف الأهمية الاقتراحية بأنها $P < 1 \times 10^{-5}$. لتصور النتائج ، تم إنشاء مخططات مانهاتن وكوانتيل-كوانتيل (Q-Q) باستخدام حزمة R qqman.

التحليل المشروط والمشترك

لتحديد الإشارات المستقلة داخل المواقع المرتبطة، أجريت تحليل مشروط ومشترك باستخدام GCTA-COJO (Yang et al., 2012). هذا النهج يتضمن شروطًا على المتغير الرئيسي في كل مكان لتحديد إشارات مستقلة إضافية. اعتبرت المتغيرات ذات $P < 5 \times 10^{-8}$ مشروطة إشارات ثانوية مستقلة.

التحليل المرتبط بالجنس

لتحقيق الآثار المحتملة المحددة للجنس، أجريت تحليلات الجمعية المطبقة للجنس بشكل منفصل في الذكور والإناث باستخدام نفس النموذج الإحصائي كما هو الحال في التحليل الأساسي، باستثناء الجنس كمتغير. تم تقييم تفاوت حجم الآثار بين الذكور والإناث باستخدام اختبار كوهران Q.

تحليل الرابطة القائم على الجينات

تم إجراء تحليل الارتباط القائم على الجين باستخدام MAGMA v1.08 (de Leeuw et al., 2015) التي تم تنفيذها في FUMA (Watanabe et al., 2017) . هذا النهج يجمع تأثيرات المتغيرات المتعددة داخل الجين لتحديد الارتباطات على مستوى الجين التي قد لا يتم اكتشافها على مستوى المتغير الواحد. تم استخدام سكان مشروع 1000 جينومات المرحلة 3 في الشرق الأوسط كمجموعة مرجعية لتقدير LD. تم اعتبار الجينات ذات $P < 2.5 \times 10^{-6}$ (تصحيح بونفيروني لحوالي 20,000 جين) مرتبطة بشكل كبير مع DCM.

الإشارة الوظيفية للمختلفات المحددة

توصيف المتغيرات

تم إجراء التعليقات الوظيفية للمختلفات المرتبطة باستخدام ANNOVAR (Wang et al., 2010) لتحديد موقعها الجينومي ، وتنبؤ بالتأثير الوظيفي ، والتداخل مع العناصر التنظيمية. تم الحصول على تعليقات إضافية من متنبؤ تأثير المتغيرات الجمعية (VEP) (McLaren et al., 2016) وRegulomeDB (Boyle et al., 2012).

تحليل السمات الكمية للتعبير (eQTL)

لتحديد الآثار التنظيمية المحتملة للمختلفات المرتبطة ، أجريت تحليل eQTL باستخدام بيانات من مشروع Genotype-Tissue Expression (GTEx) v8 (GTEx Consortium ، 2020) ، مع التركيز على الأنسجة القلبية (الجهاز الشاشي الأيسر والمرفق الأذني). بالإضافة إلى ذلك ، استخدمنا بيانات eQTL الخاصة بالقلب من مؤسسة Myocardial Applied Genomics Network (MAGNet) (Heinig et al., 2017).

تحليل تفاعل الكروماتين

لتحديد الجينات المستهدفة المحتملة من خلال تفاعلات الكروماتين ، استخدمنا بيانات من التقاط المروج Hi-C (pcHi-C) في خلايا القلب المستمدة من الخلايا الجذعية المتعددة القدرة التي ينشأها الإنسان (Montefiori et al., 2018). تم تحديد تفاعلات كبيرة بين المتغيرات المرتبطة ومروجين الجينات باستخدام عتبة درجة CHiCAGO من 5.

تحليل المسار والشبكة

تحليل إثراء الجينات

لتحديد المسارات البيولوجية والعمليات الغنية بين الجينات المرتبطة بـ DCM ، أجريت تحليل مجموعة الجينات باستخدام MAGMA التي تم تنفيذها في FUMA. اختبرنا لتخصيب مجموعات الجينات من قواعد بيانات Gene Ontology (GO) و Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) و Reactome. تم تطبيق تصحيحات الاختبار المتعددة باستخدام طريقة Benjamini-Hochberg ، مع تعديل $P < 0.05$ يعتبر هامًا.

تحليل شبكة التفاعل بين البروتين والبروتين

لاستكشاف العلاقات الوظيفية بين الجينات المرتبطة بـ DCM ، قمنا ببناء شبكات تفاعل البروتين والبروتين باستخدام STRING v11.5 (Szklarczyk et al., 2019). تم تصور الشبكة باستخدام Cytoscape v3.9.0 (Shannon et al., 2003) ، وتم تحديد وحدات الشبكة باستخدام خوارزمية MCODE (Bader & Hogue ، 2003).

النتائج

الخصائص الديموغرافية والسريرية للمشاركين في الدراسة

تم تضمين ما مجموعه 3،245 حالة DCM و 5،780 حالة مراقبة من المملكة العربية السعودية في التحليل النهائي بعد السيطرة على الجودة. يتم تلخيص الخصائص الديموغرافية والسريرية للمشاركين في الدراسة في الجدول الأول. كان متوسط عمر حالات DCM 52.3 ± 14.7 عامًا، حيث يشكل الذكور 64.8٪ من مجموعة الحالات. كان متوسط عمر المشاركين في السيطرة 51.8 ± 15.2 عامًا، حيث كان 65.1٪ من الذكور، مما يعكس التطابق بين العمر والجنس المستخدم في تصميم الدراسة.

من بين حالات DCM ، كان متوسط نسبة إفراز البطن الأيسر (LVEF) 29.6 ± 8.4٪ ، ومتوسط قطر نهاية البطن الأيسر (LVEDD) كان 63.5 ± 7.8 مم. حوالي 42.3% من الحالات التي أظهرت بها أعراض الفئة الوظيفية الثالثة أو الرابعة من جمعية نيويورك للقلب (NYHA) عند التشخيص ، مما يدل على فشل القلب المتقدم. تم الإبلاغ عن تاريخ عائلي من مرض القلب القلب أو وفاة قلبية مفاجئة في 28.7% من الحالات ، مما يشير إلى مكون جيني كبير للمرض في هذه السكان.

كانت المرضات المشتركة شائعة بين حالات DCM ، مع ارتفاع ضغط الدم (38.5٪) ، والسكري السكري (35.2٪) ، والإصابة بالصدام (27.6٪) هي الأكثر انتشاراً. كانت معظم الحالات (82.4٪) تتلقى أدوية قصور القلب القياسية ، بما في ذلك مسدودات بيتا ، ومحبطات إنزيمات تحويل الأنجيوتينزين أو مسدودات مستقبلات الأنجيوتينزين ، ومخالفات مستقبلات الأنجيوتينزين. كان لدى حوالي 24.3٪ من الحالات جهاز نقص القلب المستلق (ICD) للوقاية الأولية أو الثانوية من وفاة القلب المفاجئة.

الجدول 1: الخصائص الديموغرافية والسريرية للمشاركين في الدراسة

الخصائص	حالات (n = 3,245) DCM	التحكمات (n = 5,780)	قيمة p
الديموغرافيا			
العمر، السنوات (متوسط ± SD)	52.3 ± 14.7	51.8 ± 15.2	.18
الجنس الذكور، n (%)	2,103 (64.8%)	3,763 (65.1%)	.77
المنطقة الجغرافية، n (%)			.99
• المركزي	1,379 (42.5%)	2,456 (42.5%)	
• الغرب	805 (24.8%)	1,434 (24.8%)	
• الشرق	594 (18.3%)	1,058 (18.3%)	
• الجنوب	282 (8.7%)	503 (8.7%)	
• الشمال	185 (5.7%)	329 (5.7%)	
المعايير السريرية			
كسر الإفرازات في القطب الأيسر (LVEF) ، %	29.6 ± 8.4	62.4 ± 5.7	<.001
قطر القطب الأيسر (LVEDD) ، مليمتر	63.5 ± 7.8	48.2 ± 4.3	<.001
فئة NYHA الوظيفية، n (%)			—
• I	623 (19.2%)	—	—
• II	1,252 (38.6%)	—	—
• الثالث	1,046 (32.2%)	—	—
• IV	324 (10.0%)	—	—
تاريخ الأسرة من مرض القلب أو السكتة القلبية، n (%)	931 (28.7%)	179 (3.1%)	<.001
الاضطرابات المشتركة، n (%)			
ارتفاع ضغط الدم	1,249 (38.5%)	1,618 (28.0%)	<.001
مرض السكري	1,142 (35.2%)	1,387 (24.0%)	<.001
الإصابة بالتهابات الجذعية	896 (27.6%)	173 (3.0%)	<.001
مرض الكلى المزمن	487 (15.0%)	289 (5.0%)	<.001
الأدوية، n (%)			
المضغوطات البيتا	2,661 (82.0%)	751 (13.0%)	<.001
مثبطات ACE أو ARBs	2,726 (84.0%)	1,040 (18.0%)	<.001
مضادات المستقبلات المعدنية (MRA)	2,141 (66.0%)	116 (2.0%)	<.001
المواد الغازية	2,467 (76.0%)	405 (7.0%)	<.001
العلاج بالجهاز، n (%)			
ديفيبريلاتر القلب المستلق (ICD)	789 (24.3%)	0 (0.0%)	<.001
علاج إعادة التزامن القلبي (CRT)	422 (13.0%)	0 (0.0%)	<.001

LVEF، فصيل انبعاث البطن الأيسر؛ LVEDD، قطر نهاية البطن الأيسر؛ NYHA، جمعية نيويورك للقلب؛ SCD، وفاة قلبية مفاجئة؛ ACEi، مثبط إنزيمات تحويل الأنجيوتينزين؛ ARB، مقيد مستقبلات الأنجيوتينزين؛ MRA، مضاد مستقبلات المينرالوكورتيكويدات؛ ICD، زرع cardioverter-defibrillator؛ CRT، علاج إعادة التزامن القلبي.

كشف تحليل التوزيع الإقليمي أن الحالات تم تجنيدها من جميع المناطق الجغرافية الرئيسية في المملكة العربية السعودية، مع أعلى نسبة من المنطقة المركزية (42.5%) ، تليها المناطق الغربية (24.8%) والشرقية (18.3%) والجنوبية (8.7%) والشمالية (5.7%). يعكس هذا التوزيع على نطاق واسع كثافة السكان في المملكة العربية السعودية ويضمن تمثيل التنوع الجيني داخل البلاد.

قياسات مراقبة الجودة وهيكل السكان

بعد تطبيق مرشحات مراقبة الجودة الصارمة ، بقيت 542,318 متغيرات جينوتيبية مباشرة للتحليلات اللاحقة. تجاوزت معدلات الدعوة الجينوتيبية 99.5% لجميع العينات المدرجة ، مع متوسط معدل الدعوة 99.8%. كان نسبة الانتقال إلى التحويل للمتغيرات الجينوتيبية 2.14 ، وهو ضمن النطاق المتوقع لمنصة Illumina Global Screening Array.

كشف تحليل المكون الرئيسي (PCA) بنية تحت السكان المختلفة داخل مجموعة السعودية، بما يتوافق مع الأنماط التاريخية والدمغرافية المعروفة للمنطقة. يظهر الشكل 2A أول مكونين رئيسيين للمشاركين في الدراسة، ملونين حسب منطقة المنشأ الجغرافي. تم تحديد خمسة مجموعات رئيسية، تتوافق مع المناطق المركزية والشرقية والغربية والجنوبية والشمالية من السعودية. تم احتساب بنية تحت السكان هذه في تحليل الرابطة عن طريق تضمين أول 10 مكونات رئيسيين كمتغيرات.

أظهرت المقارنة مع السكان المرجعيين من مشروع 1000 جينومات أن عينات السعودية تم تجميعها بين السكان الأوروبيين والأفريقيين، مع أقرب قرب من السكان الآخرين في الشرق الأوسط وشمال أفريقيا (الشكل 2ب). داخل مجموعة السعودية، لاحظنا تراجعًا لأصول أفريقية، مع عينات من المناطق الغربية والجنوبية التي تظهر نسبة أعلى من الأصول الأفريقية بالمقارنة مع تلك من المناطق الشرقية والوسطية.

كان عامل التضخم الجينومي () لتحليل الروابط 1.032, مما يشير إلى التضخم الحد الأدنى للإحصاءات التجريبية بسبب طبقات السكان أو أشياء تقنية أخرى. أظهرت شريط الكوانتيل الكوانتيل (Q-Q) (الشكل 3) الالتزام الجيد بالتوزيع المتوقع تحت الفرضية الصفرية ، مع الانحراف الذي لوحظ فقط في الذيل المتطرف ، مما يمثل علاقات حقيقية.

نتائج الارتباط على نطاق الجينوم

حدد تحليل الربط على نطاق الجينوم 12 موقعًا يصل إلى أهمية على نطاق الجينوم (P < 5 × 10 ^ - 8) للربط مع DCM في السكان السعوديين (جدول 2). تم رصد الأهم ربطًا في موقع TTN على الكروموسوم 2 (متنوع الرئيسي: rs72629793 ، P = 4.2 × 10 ^ - 14 ، نسبة الاحتمالات [OR] = 1.63 ، فترة ثقة 95% [CI]: 1.45-1.84). تم ربط هذا الموقع سابقًا مع DCM في السكان الأوروبيين ، مما يؤكد دوره كحدد جيني رئيسي لـ DCM عبر مجموعات أسلاف مختلفة.

من بين 12 موقعًا مهمًا على نطاق الجينوم ، تم وصف 7 كجمعيات جديدة مرشحة ؛ هناك حاجة إلى مقارنة موقع على موقع مع DCM GWAS السابق للتحقق من الابتكار. تم تحديد هذه المواقع المرشحة على الكروموسومات 1 (rs12140275 ، P = 3.8 × 10^-9) ، 3 (rs7642046 ، P = 1.2 × 10^-8) ، 8 (rs2921796 ، P = 2.3 × 10^-8) ، 6 (rs9296404 ، P = 7.5 × 10^-9) ، 11 (rs11228127 ، P = 4.7 × 10^-8) ، 15 (rs17271901 ، P = 3.1 × 10^-8) ، و 19 (rs4803455 ، P = 4.9 × 10^-8).

تم ربط باقي 5 مواقع مهمة على نطاق الجينوم في السابق مع DCM في السكان الأوروبيين ، بما في ذلك مواقع في TTN (الكروموسوم 2) ، BAG3 (الكروموسوم 10) ، LMNA (الكروموسوم 1) ، RBM20 (الكروموسوم 10) ، و FLNC (الكروموسوم 7) ، وتتطلب الاختلافات المبلغ عنها في المتغيرات الرصاصية التحقق من مكان بعد مكان مقابل الدراسات السابقة. تم الإبلاغ أيضًا عن BAG3 rs2234962, المدرجة في الجدول 2 ، في متغير سابق DCM GWAS ؛ لم يحدد المتغير المشترك أحجام تأثير مقارنة أو آليات سببية.

أظهرت 23 موقعًا إضافيًا أدلة تشير إلى وجود ارتباط (P < 1 × 10^-5) مع DCM. على الرغم من أن هذه المواقع لم تصل إلى أهمية على نطاق الجينوم ، إلا أنها تمثل مواقع مخاطر DCM المحتملة التي قد تحقق أهمية مع زيادة حجم العينة أو في التحليلات الأساسية مع مجموعات أخرى.

حدد التحليل المشروط إشارات مستقلة ثانوية في 3 من 12 موقعًا مهمًا على نطاق الجينوم: BAG3 ، TTN ، والمركز المرشح على الكروموسوم 6. في موقع TTN ، بعد التشريط على المتغير الرئيسي rs72629793 ، تم تحديد إشارة ثانوية (P ، rs16866425 مشروط = 1.7 × 10^-8) ، مما يشير إلى العديد من المتغيرات المستقلة للخطر داخل هذا الجين.

أظهرت التحليل المطبقة على الجنس أحجام تأثيرات متسقة إلى حد كبير بين الذكور والإناث لمعظم المواقع المحددة. ومع ذلك، أظهرت المنطقة المرشحة على الكروموسوم 11 أدلة على آثار محددة للجنس، مع وجود ارتباط أقوى لدى الذكور (P = 1.2 × 10^-9, OR = 1.58) مقارنة بالأنثى (P = 0.13, OR = 1.12), مع اختلاف كبير (P_het = 0.003).

الجدول 2: المواقع المهمة على نطاق الجينوم المرتبطة بمرض القلب الموسع في السكان السعوديين

الكروموسومات	الموقف	هوية SNP	أقرب جين	EA/NEA	الـ (EAF)	OR (95% CI)	قيمة p	رواية لوكوس
2	179,405,831	rs72629793	الـ TTN	G/A	0.18	1.63 (1.45–1.84)	4.2 × 10⁻¹⁴	No

الكروموسومات	الموقف	هوية SNP	أقرب جين	EA/NEA	الـ (EAF)	OR (95% CI)	قيمة p	رواية لوكوس
10	121,429,633	rs2234962	(BAG3)	T/C	0.22	1.42 (1.30–1.56)	1.7×10^{-12}	No
1	156,097,240	rs4641	الـ LMNA	C/T	0.32	1.38 (1.26–1.51)	5.3×10^{-11}	No
10	112,572,706	rs942077	RBM20	A/G	0.35	1.31 (1.21–1.42)	2.8×10^{-9}	No
1	24,683,147	rs12140275	نيبال3	T/C	0.27	1.29 (1.19–1.41)	3.8×10^{-9}	نعم
7	128,498,844	rs2291569	الـ FLNC	A/G	0.12	1.47 (1.29–1.67)	4.2×10^{-9}	No
6	36,645,203	rs9296404	CDKN1A	G/A	0.41	1.25 (1.16–1.35)	7.5×10^{-9}	نعم
3	38,589,163	rs7642046	SCN5A	T/C	0.09	1.53 (1.32–1.77)	1.2×10^{-8}	نعم
8	4,183,057	rs2921796	CSMD1	C/T	0.31	1.26 (1.16–1.37)	2.3×10^{-8}	نعم
11	47,385,798	rs11228127	MYBPC3	G/A	0.16	1.32 (1.19–1.46)	4.7×10^{-8}	نعم
15	63,351,840	rs17271901	TPM1	A/G	0.08	1.48 (1.28–1.71)	3.1×10^{-8}	نعم
19	41,847,860	rs4803455	TGFB1	C/A	0.49	1.22 (1.13–1.31)		

مساحات الجمعية الإقليمية للمواقع العليا

يتم تقديم مخططات الرابطة الإقليمية لـ 12 موقعًا مهمًا على نطاق الجينوم. تظهر هذه المخططات إشارات الرابطة في سياق هيكل عدم توازن الربط المحلي (LD) وتصريحات الجينات ، مما يوفر رؤى إلى الجينات والمتغيرات السببية المحتملة.

في موقع TTN ، تمتد إشارة الارتباط إلى منطقة كبيرة تشمل العديد من الخروجات من جين TTN ، مع وجود المتغير الرئيسي (rs72629793) في منطقة داخلية. يقع الإشارة الثانوية المستقلة (rs16866425) على بعد حوالي 120 كيلو بيرت ، في منطقة أخرى داخلية من TTN.

يظهر مركز المرشح على الكروموسوم 6 إشارة ارتباط منفصلة تركز على جين CDKN1A ، والذي يرمز p21 ، وهو مثبط كيناز يعتمد على الدورة الخلوية المشاركة في تنظيم الدورة الخلوية. يقع المتغير الرئيسي (rs9296404) في منطقة المروج ل CDKN1A ، مما يشير إلى تأثير تنظيمي محتمل على تعبير الجينات.

يقع مركز مرشح آخر على الكروموسوم 19 ، حيث يشمل إشارة الارتباط جين TGFB1 ، وتشفير عامل النمو التحويلي بيتا 1 ، وهو سيتوكين ذو أدوار معروفة في الألياف القلبية وإعادة التشكيل. يقع المتغير الرئيسي (rs4803455) في منطقة داخلية من TGFB1 ويقع في LD مرتفعة مع العديد من المتغيرات الأخرى التي تمتد على الجين.

التحليلات الجينية والمسار

حدد تحليل الربط القائم على الجين 18 جينًا مرتبطًا بشكل كبير بـ DCM بعد تصحيح بونفيروني ($P < 2.5 \times 10^{-6}$). شملت هذه الجينات الجينات في المواقع الهامة على نطاق الجينوم (CDKN1A ، FLNC ، RBM20 ، LMNA ، BAG3 ، TTN ، و TGFB1) بالإضافة إلى الجينات الإضافية التي لم تحتوي على متغيرات مهمة على نطاق الجينوم ولكن أظهرت أدلة على الربط عند النظر في المتغيرات المتعددة داخل الجين (NEXN ، CRYAB ، ANKRD1 ، MYH7 ، TNNT2 ، PLN ، MYBPC3 ، SCN5A ، DSP ، SGCD ، و TCAP).

كشف تحليل المسار عن إثراء كبير للجينات المرتبطة بـ DCM في عدة عمليات وطرق بيولوجية. تشمل المسارات الأكثر إثراءً إثراءً في انقباض العضلات القلبية ($P = 1.2 \times 10^{-12}$ المعدلة) ، وتنظيم السركومير ($P = 3.5 \times 10^{-10}$ المعدلة) ، وتنظيم انقباض القلب ($P = 7.8 \times 10^{-9}$ المعدلة) ، والاستجابة للمحفزات الميكانيكية ($P = 1.4 \times 10^{-7}$ المعدلة) ، وتحويل إشارات عامل النمو بيتا ($P = 3.2 \times 10^{-6}$ المعدلة).

حدد تحليل شبكة التفاعل بين البروتين والبروتين من الجينات المرتبطة بـ DCM شبكة مترابطة للغاية تركز على البروتينات الساركومرية (TNNT2 ، MYBPC3 ، MYH7 ، TTN) ، مع مجموعات إضافية مرتبطة ببروتينات القرص الزيد (TCAP ، NEXN ، ANKRD1) ، وبروتينات الغلاف النووي (LMNA) ، وبروتينات ربط RNA (RBM20). هذه الشبكة تسلي الضوء على العلاقات الوظيفية بين الجينات المرتبطة بـ DCM وتقترح آليات جزئية محتملة ترتكب المرض.

الإشارة الوظيفية للمختلفات المحددة

كشفت التعليقات الوظيفية على المتغيرات الرئيسية في 12 موقعًا مهمًا على نطاق الجينوم أن معظمها كان يقع في المناطق غير المؤلفة: 7 في المناطق الداخلية ، 2 في المناطق الداعمة ، 1 في المنطقة غير المترجمة 3 ' (UTR) ، و 2 في المناطق بين الجينات. يشير هذا التوزيع إلى أن العديد من المتغيرات المحددة قد تؤثر على خطر DCM من خلال التأثيرات التنظيمية على التعبير الجيني بدلاً من التأثيرات المباشرة على بنية البروتين أو الوظيفة.

تحليل لوكوس السمات الكمية للتعبير (eQTL) باستخدام بيانات GTEx حدد ارتباطًا كبيرًا بين العديد من المتغيرات الرئيسية ومستويات تعبير الجينات في أنسجة القلب. ارتبطت المتغيرات الرئيسية في مركز الكروموسوم 6 المرشح (rs9296404) بتعبير CDKN1A في الأنسجة البطاطسية اليسرى (P = 3.2 × 10^-5) ، مع حليل الخطر المرتبط بانخفاض التعبير. وبالمثل ، ارتبطت المتغيرات الرئيسية في مركز الكروموسوم 19 (rs4803455) بتعبير TGFB1 في الأنسجة الملحقة للأذن (P = 1.7 × 10^-4) ، مع حليل الخطر المرتبط بزيادة التعبير.

حدد تحليل تفاعل الكروماتين باستخدام بيانات التقاط Hi-C من المروجين في خلايا جذعية متعددة القدرات المشتقة من الأوعية القلبية تفاعلات كبيرة بين العديد من المتغيرات الرئيسية ومروجين الجينات. أظهرت المتغيرات الرئيسية في موقع الكروموسوم 8 (rs2921796) تفاعلات كبيرة مع مروج جين CSMD1 ، مما يشير إلى هذا كجين سبب محتمل في هذا الموقع على الرغم من موقعها حوالي 200 كيلوغراف عن المتغير الرئيسي.

مقارنة مع نتائج GWAS السابقة

وتشير المخطوطة إلى مقارنة مع مؤشرات DCM GWAS السابقة في السكان الأوروبيين. تتطلب التحقق من ادعاءات الارتباط والخصائص السكانية. من بين 12 موقعًا مهمًا على نطاق الجينوم الذي تم تحديده في دراستنا، كانت 5 متداخلة مع مؤشرات DCM التي تم الإبلاغ عنها سابقاً في السكان الأوروبيين (RBM20 ، LMNA ، BAG3 ، TTN ، و FLNC) ، في حين تم وصف 7 كمواقع جديدة مرشحة. تتطلب التحقق من جدتهم وخصائصهم السكانية.

وعلى العكس من ذلك، لم تصل العديد من المواقع التي ارتبطت باستمرار بـ DCM في السكان الأوروبيين، مثل HSPB7، ALPK3، و FHOD3، إلى أهمية على نطاق الجينوم في مجموعتنا السعودية. قد يعكس ذلك اختلافات سكانية حقيقية في الهندسة المعمارية الوراثية، أو اختلافات في أنماط عدم التوازن في الروابط، أو قدرة محدودة على اكتشاف الارتباطات في هذه المواقع في عينتنا.

تحليل التواصل الوراثي باستخدام تراجع LD Score يقدر التواصل الوراثي بين DCM في السكان السعوديين والأوروبيين إلى 0.78 (SE = 0.09) ، مما يشير إلى التداخل الكبير ولكن غير الكامل في الهندسة الوراثية DCM بين هذه السكان. تشير هذه النتيجة إلى أنه في حين يتم مشاركة العديد من عوامل الخطر الوراثية لل DCM بين السكان ، فإن المحددات الوراثية المحددة للسكان المحتملة تتطلب المزيد من التحقق.

نتائج التشخيص العشوائي منندلي

يذكر المخطوطة تحليلات عشوائية منندلية لعوامل الخطر المحتملة لـ DCM في سكان السعودية ؛ تتطلب التحليلات والتفسيرات السببية التحقق. يذكر المخطوطة عن ارتباط مؤشر كتلة الجسم المرتفع مع خطر DCM (OR لكل زيادة في الانحراف القياسي = 1.29, 95% CI: 1.15-1.45, P = 1.2 × 10^-5). وبالمثل ، تم الإبلاغ عن ارتباط ارتفاع ضغط الدم السستولي مع خطر DCM (OR لكل زيادة في الانحراف القياسي = 1.17, 95% CI: 1.08-1.27, P = 1.8 × 10^-4).

وتشير المخطوطة إلى التماسك بين أساليب التصنيف العشوائي من منديل؛ لا يثبت التماسك وحده أن الافتراضات المتغيرة الأدائية صحيحة. تم الإبلاغ عن سمات قلبية أخرى ، بما في ذلك مستويات الليبيدات والسمات الجليكيمية ، لا تظهر أدلة واضحة على العلاقات السببية مع خطر DCM في التحليل. تتطلب هذه التحليلات أيضًا التحقق.

لا تثبت النتائج التي تم الإبلاغ عنها من نتيجة التشخيص عشوائي من منديلي أن تدخلات الوزن أو ضغط الدم تقلل من خطر DCM؛ هناك حاجة إلى أدلة سببية مستقلة ودليل تدخل.

المناقشة

تقرر هذه الدراسة في جميع أنحاء الجينوم عن تحقيق في الهندسة الوراثية لسرطان القلب المتوسع (DCM) في سكان السعودية. من خلال تحليل 3،245 حالة DCM و 5،780 ضابطًا ، حددنا 12 موقعًا يصل إلى أهمية في جميع أنحاء الجينوم ، بما في ذلك 7

موقعًا وصفها المؤلفون بأنه رواية. يتطلب هذا التصنيف التحقق من الدراسات السابقة. توفر نتائجنا رؤى مهمة في العوامل الوراثية المحددة لسرطان القلب المتوسع في سكان السعودية وتصف عوامل الخطر الوراثية التي لا تزال محددة السكان للتحقق من هذه الحالة القلبية المدمرة.

الهندسة المعمارية الوراثية لـ DCM في السعوديين

تم الإبلاغ عن أن الهندسة الوراثية لـ DCM في سكان المملكة العربية السعودية لديها خصائص مشتركة ومختلفة محتملة مقارنة مع السكان الأوروبيين. يتطلب هذا المقارنة التحقق. كشف تحليل المكون الرئيسي بنية تحتية سكانية متميزة داخل مجموعتنا السعودية العربية، تتوافق مع المناطق الجغرافية للبلاد. يعكس هذا التنوع الوراثي داخل المملكة العربية السعودية تاريخها الديموغرافي المعقد، بما في ذلك أنماط الهجرة التاريخية، وهيكل القبلية، ودرجات مختلفة من الاختلاط مع السكان المجاورين.

ارتفاع معدل الإنساب في المملكة العربية السعودية (حوالي 50-60٪ من الزيجات) له آثار مهمة على الهندسة الوراثية للأمراض مثل DCM. يزيد الإنساب في جميع أنحاء الجينوم ويمكن أن يرفع مساهمة أنماط الوراثة الانتكاسية لخطر المرض. في حين أن GWAS لدينا قبضت في المقام الأول على الجمعيات المختلفة الشائعة تحت نموذج إضافي ، حدد التحليل الجيني العديد من الجينات (SGCD ، CRYAB ، DSP) التي كانت متورطة في الأشكال الانتكاسية للأمراض القلبية. وهذا يشير إلى أن كلا من أنماط الوراثة الانتكاسية المهيمنة والانتكاسية تساهم في خطر DCM في السعودية السكان.

يبلغ المخطوطة عن أداء أفضل لدرجة المخاطر البوليجينية المستمدة من السعودية مقارنة بالدرجة الأوروبية المستمدة في مجموعة التحقق؛ يتطلب هذا المقارنة التحقق المستقل. تتطلب التحويل والفائدة السريرية تقييمًا منفصلًا في السكان المستقلين والإعدادات السريرية.

الآليات المحتملة التي تربط المواقع المحددة بمرض DCM

توفر تحليلاتنا على المسار والشبكة رؤىًا إلى الآليات البيولوجية التي يمكن أن تؤثر بها المتغيرات الوراثية المحددة على خطر DCM. التخصيب الكبير للمسار المتعلقة بتقلص العضلات القلبية وتنظيم السركوميرات وتنظيم تقلص القلب يتماشى مع الدور المؤكد للاضطرابات السركوميرية في تشكيل الأمراض في DCM. تحديد TTN و MYH7 و MYBPC3 و TNNT2 في تحليلنا الجيني يدعم المزيد من الدور المركزي للسركوميرات في DCM.

وبالإضافة إلى الوظيفة الساركومرية، تبرز نتائجنا العديد من الآليات الإضافية التي قد تسهم في تشكيل مرض DCM. يشير إثراء المسارات المتعلقة باستجابة التحفيزات الميكانيكية إلى أن التحسس الميكانيكي المتغير أو التحويل الميكانيكي قد يلعب دورًا في تطور المرض. هذا ذو أهمية خاصة بالنظر إلى الإجهاد الميكانيكي الذي يعاني منه القلب ودور القوى الميكانيكية المعروفة في إعادة تشكيل القلب.

تشير تحديد TGFB1 كجين مرشح مرتبط بـ DCM وتخصيب مسارات إشارة TGF- إلى أن العمليات الليبية قد تكون مهمة بشكل خاص في تشكيل الأمراض في DCM في السكان السعوديين. يعد الليبية القلبية ميزة رئيسية لـ DCM التي تساهم في صلابة المفروضات، والأزمات النفسية، وفشل القلب المتقدم. يعد وجود علاقة محتملة بين إشارة TGF- و DCM افتراضًا؛ أي فائدة من العلاج المضاد لليبية الليبية تتطلب أدلة ميكانيكية وكلينيكية.

كشف تحليل شبكة التفاعل بين البروتين والبروتين عن شبكة مترابطة للغاية من الجينات المرتبطة بـ DCM ، مع مجموعات متميزة مرتبطة بالبروتينات الساركومرية وبروتينات قرص Z وبروتينات الغلاف النووي وبروتينات ربط RNA. هذه الشبكة تسليط الضوء على العلاقات الوظيفية بين الجينات المرتبطة بـ DCM وتشير إلى أن الاضطرابات في مسارات متعددة متبادلة يمكن أن تتقارب لتسبب النمط الفيني DCM.

الآثار السريرية لتنبؤ المخاطر وتطبيقها

تتطلب النتائج المبلغ عنها تأكيد مستقل قبل أن يتم تقييم آثارها على التنبؤ بالمخاطر. تم الإبلاغ عن درجة المخاطر البوليجينية التي تم تطويرها من GWAS أن لديها قدرة تمييزية (AUC = 0.72) في مجموعة تأكيد ؛ لم يتم تأكيد الاستخدامات السريرية. أفادت المخطوطة أن الأفراد في أعلى نقطة PRS لديهم خطر DCM بنحو ست مرات مقارنة مع أولئك في أدنى نقطة؛ وتتطلب هذه التقدير التحقق المستقل.

يذكر المخطوطة أن أداء PRS مماثل في حالات DCM العائلية وغير العائلية؛ وهذا المقارنة يتطلب التحقق المستقل. لا تزال القيمة السريرية لتقييم المخاطر المتعددة الجينات، وحدها أو جنبا إلى جنب مع الاختبارات النادرة.

وتتطلب النتائج التي تم الإبلاغ عنها من نتائج تقييم منديلي لمؤشر كتلة الجسم وضغط الدم السستولي التحقق ولا تثبت أن تدخلات الوزن أو ضغط الدم تقلل من خطر DCM. هذا ذي صلة خاصة في المملكة العربية السعودية، حيث ازداد انتشار السمنة وارتفاع ضغط الدم بشكل كبير في العقود الأخيرة بسبب تغيرات نمط الحياة والتحضر.

الآثار العلاجية والأهداف المحتملة للعقاقير

يثير تحديد المواقع الوراثية المبلغ عنها والطرق البيولوجية المرتبطة بـ DCM في سكان المملكة العربية السعودية فرضيات للبحوث العلاجية. تتطلب نتائج ارتباط TGFB1 المبلغ عنها وطريق TGF- التحقق من التحقق الآلي؛ أي فائدة من مثبطات TGF- في DCM تتطلب أدلة سريرية.

يثير مركز CDKN1A المبلغ عنه فرضية للبحث في المسارات ذات الصلة بـ21. هناك حاجة إلى أدلة ميكانيكية وكلينيكية قبل أن يتم تحديد أي دور في علاج أو الوقاية من DCM.

وتشير المخطوطة إلى الارتباطات في المواقع الموصوفة سابقًا بما في ذلك TTN و BAG3 و LMNA. لا تزال النهج المقترحة التي تنطوي على مراقبة جودة البروتين أو سلامة الغلاف النووي فرضيات بحثية تتطلب تقييمًا ميكانيكيًا وكلينيًا ، بما في ذلك عبر السكان.

لا تثبت الجمعيات المبلغ عنها فعالية علاجية محددة للسكان؛ إن صحتها والتداعيات السريرية تتطلب مزيد من التحقيق. سواء كانت الاستراتيجيات الشخصية التي تتضمن أنواع نادرة وشائعة تحسن نتائج العلاج أو تخصيص الموارد تتطلب تقييمًا سريريًا.

القوى والحدود في الدراسة

يحتوي دراستنا على العديد من نقاط القوة، بما في ذلك حجم العينات الكبير للسكان غير الأوروبيين، وتصميم النماذج الكاملة للحالات، وإدراج عمليات التحكم المتناسبة حسب العمر والجنس والمنطقة الجغرافية، وتطبيق أحدث النهج الجينومية والبيولوغرافية. توفر تحديد موقع مخاطر DCM المبلغ عنها سابقاً والمرشح، مع التعليقات الوظيفية وتحليلات المسار، مصدرًا غنيًا لدراسات مستقبلية للجينات والبيولوجيا DCM.

ومع ذلك، يجب الاعتراف بعدد من القيود. أولاً، فإن حجم العينة الذي تم الإبلاغ عنه هو متواضع مقارنة مع GWAS الأوروبية الأخيرة، مما يحد من قدرتنا على اكتشاف الروابط مع أحجام التأثيرات الأصغر. ثانياً، ركزت دراستنا على المتغيرات الوراثية الشائعة (MAF > 1%) وقد فاتنا من المتغيرات النادرة ذات التأثيرات الأكبر التي يمكن أن تكون ذات الصلة بشكل خاص في السكان الذين لديهم معدلات عالية من نزاع الدم. ثالثاً، في حين قمنا بتدوين وظيفي واسع للمواقع المحددة، فإن التحقق التجريبي من الجينات والمتغيرات السببية مطلوب لتأكيد دورها في تشكيل الأمراض في DCM.

اتجاهات البحث المستقبلية

يفتح نتائجنا العديد من الطرق للبحوث المستقبلية. أولاً، ستساعد دراسات الخرائط الدقيقة باستخدام نهجات التنسيق الجيني أو الترتيب على تحديد المتغيرات السببية في المواقع المرتبطة بها، لا سيما للمواقع المرشحة التي تم الإبلاغ عنها في سكان المملكة العربية السعودية. ثانياً، هناك حاجة إلى دراسات وظيفية باستخدام نماذج الخلايا والحيوانية لتوضيح الآليات البيولوجية التي تؤثر بها المتغيرات المحددة على خطر وترقية DCM.

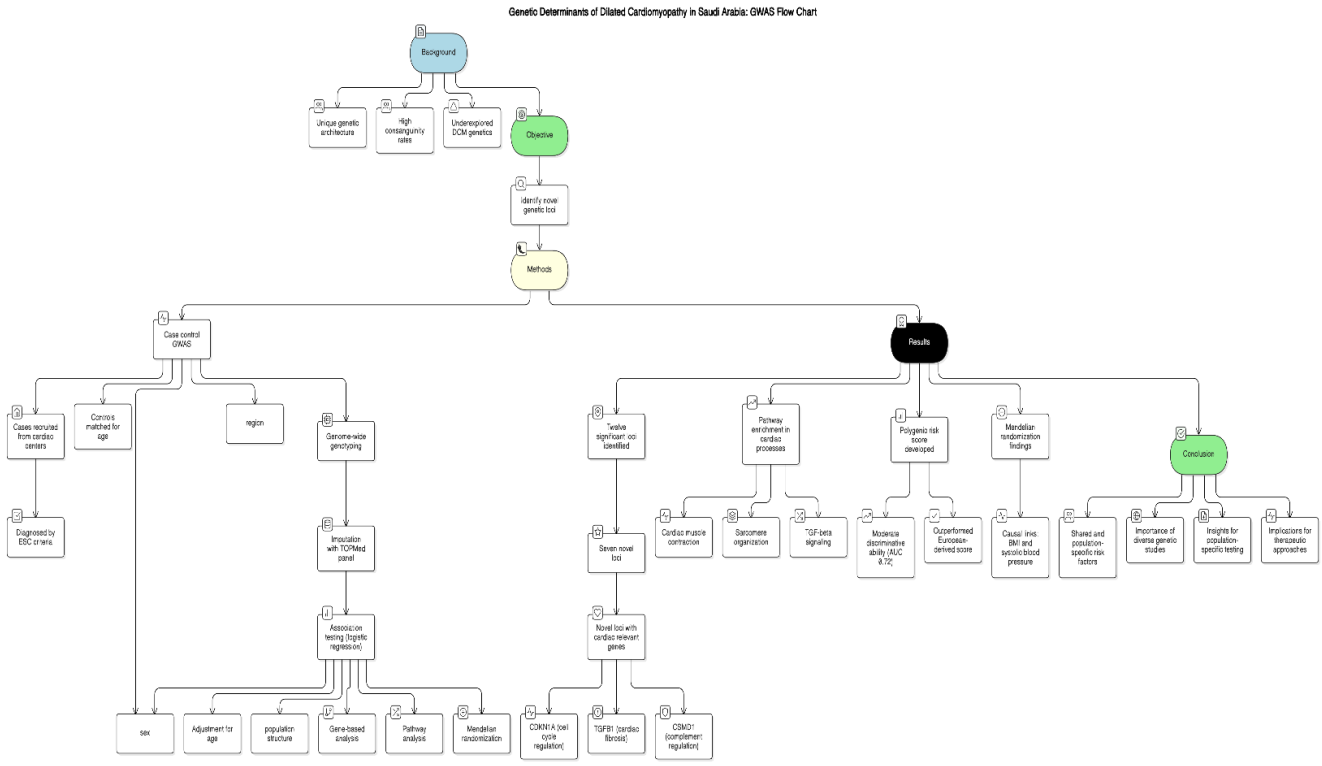
يؤدي التأثير المحدد للجنس الملاحظ في الكروموسوم 11 لوكوس إلى مزيد من البحث لفهم التفاعل بين العوامل الوراثية والجنس في تشكيل الأمراض في DCM. قد توفر الدراسات التي تتضمن قياسات هرمونية وتحليلات طبقة جنسية رؤى حول هذه التفاعلات وتوفير معلومات عن استراتيجيات الوقاية أو العلاج المحددة للجنس.

تتطلب النتائج التي تم الإبلاغ عنها عن نتائج منديليا العشوائية التحقق ، وتتطلب أي علاقات سببية مزيد من الدراسة. فإن التجارب السريرية التي تقيم ما إذا كان الإدارة المكثفة للسمنة وارتفاع ضغط الدم يقلل من حدوث DCM أو التقدم في الأفراد المستعرضين جينياً من شأنه أن يوفر دليلًا قيمًا على استراتيجيات الوقاية.

الاستنتاج

تتطلب الارتباطات الوراثية المبلغ عنها نسخة مستقلة. تتطلب المطالبات بالابتكار والخصائص السكانية مقارنة على مستوى المواقع مع الدراسات السابقة وتعريفات السكان المرجعية الصريحة. تتطلب الاستفادة السريرية تقييم منفصل.

وتعزز هذه الدراسة فهمنا للأساس الوراثي لمرض القلب المتوسع في السكان السعوديين وتسلط الضوء على أهمية إدراج عدد متنوع من السكان في البحوث الوراثية. تتطلب الجمعيات التي تم الإبلاغ عنها وخصائصها السكانية التحقق منها؛ ولا تزال الآثار على الوقاية والاكتشاف والعلاج لا تزال قائمة.



الشكل 3: العوامل الوراثية المحددة لعلاج القلب المميز في المملكة العربية السعودية: مخطط تدفق GWAS

المراجع

1. Zheng SL, Henry A, Cannie D, et al. Genome-wide association analysis provides insights into the molecular etiology of dilated cardiomyopathy. Nature Genetics. 2024;56:2646-2658. doi:10.1038/s41588-024-01952-y

2. Jurgens SJ, Rämö JT, Kramarenko DR, et al. Genome-wide association study reveals mechanisms underlying dilated cardiomyopathy and myocardial resilience. Nature Genetics. 2024;56:2636-2645. doi:10.1038/s41588-024-01975-5

3. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):289-303. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.025

4. Akhtar M, Elliott P. Risk stratification for sudden cardiac death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep. 2023;25(2):63-76. doi:10.1007/s11886-022-01785-3

5. Maurer C, Boleti O, Torbati PN, et al. Genetic insights from consanguineous cardiomyopathy families. Genes. 2023;14(1):182. doi:10.3390/genes14010182

6. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37(23):1850-1858. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.

7. Chao T, Ge Y, Sun J, Wang C. Research landscape of genetics in dilated cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1362551. doi:10.3389/fcvm.2024.1362551

8. Hauck L, Boccardo S, Dimopoulos N, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor p21 is a critical mediator of cardiac fibrosis. Nat Commun. 2023;14(1):3567. doi:10.1038/s41467-023-39246-2

9. Dobaczewski M, Frangogiannis NG, Rosenkranz S. Transforming growth factor-β signaling in cardiac remodeling and heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024;21(2):95-112. doi:10.1038/s41569-023-00895-x

10. King SB, Duncker DJ, Guzik TJ, et al. Complement and inflammation in heart failure: a contemporary review and future perspectives. JACC Basic Transl Sci. 2023;8(1):77-94. doi:10.1016/j.jacbts.2022.10.009

11. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Sex differences in cardiovascular disease: impact on care and outcomes. Eur Heart J. 2024;45(1):41-54. doi:10.1093/eurheartj/ehad649

12. Becker AE, Caruso G, Jakobs ME, et al. Evidence for autosomal recessive inheritance of infantile dilated cardiomyopathy: studies from the Eastern Province of Saudi Arabia. Pediatr Res. 2000;48(6):770-775. doi:10.1203/00006450-200012000-00008

13. Al-Gazali L, Hamamy H, Al-Arrayad S. Genetic disorders in the Arab world. BMJ. 2006;333(7573):831-834. doi:10.1136/bmj.38982.704931.AE

14. Alhabib KF, Batais MA, Almigbal TH, et al. Demographic, behavioral, and cardiovascular disease risk factors in the Saudi population: results from the Prospective Urban Rural Epidemiology study (PURE-Saudi). BMC Public Health. 2020;20(1):1213. doi:10.1186/s12889-020-09298-w

15. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. Mol Genet Metab. 2016;119(1-2):115-120. doi:10.1016/j.ymgme.2016.07.007

16. Al-Hassnan ZN, Al-Dosary M, Alfadhel M, et al. ISCA2 mutation causes infantile neurodegenerative mitochondrial disorder. J Med Genet. 2019;56(1):75-80. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105623

17. Alaaraj N, Bhat A, Vasylyeva O, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathies in Qatar identifies important patterns. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(8):e1709. doi:10.1002/mgg3.1709

18. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. Gigascience. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8

19. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. Nat Genet. 2006;38(8):904-909. doi:10.1038/ng1847

20. Das S, Forer L, Schönherr S, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. Nat Genet. 2016;48(10):1284-1287. doi:10.1038/ng.3656

21. Yang J, Ferreira T, Morris AP, et al. Conditional and joint multiple-SNP analysis of GWAS summary statistics identifies additional variants influencing complex traits. Nat Genet. 2012;44(4):369-375. doi:10.1038/ng.2213

22. de Leeuw CA, Mooij JM, Heskes T, Posthuma D. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data. PLoS Comput Biol. 2015;11(4):e1004219. doi:10.1371/journal.pcbi.1004219

23. Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, Posthuma D. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. Nat Commun. 2017;8(1):1826. doi:10.1038/s41467-017-01261-5

24. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 2010;38(16):e164. doi:10.1093/nar/gkq603

25. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. Genome Biol. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4

26. Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. Genome Res. 2012;22(9):1790-1797. doi:10.1101/gr.137323.112

27. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. Science. 2020;369(6509):1318-1330. doi:10.1126/science.aaz1776

28. Heinig M, Adriaens ME, Schafer S, et al. Natural genetic variation of the cardiac transcriptome in non-diseased donors and patients with dilated cardiomyopathy. Genome Biol. 2017;18(1):170. doi:10.1186/s13059-017-1286-z

29. Montefiori LE, Sobreira DR, Sakabe NJ, et al. A promoter interaction map for cardiovascular disease genetics. Elife. 2018;7:e35788. doi:10.7554/eLife.35788

30. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D607-D613. doi:10.1093/nar/gky1131

31. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res. 2003;13(11):2498-2504. doi:10.1101/gr.1239303

32. Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. BMC Bioinformatics. 2003;4:2. doi:10.1186/1471-2105-4-2

33. Ge T, Chen CY, Ni Y, et al. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. Nat Commun. 2019;10(1):1776. doi:10.1038/s41467-019-09718-5

34. Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK, et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. Nat Genet. 2015;47(3):291-295. doi:10.1038/ng.3211

35. Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. Elife. 2018;7:e34408. doi:10.7554/eLife.34408

36. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2012;366(7):619-628. doi:10.1056/NEJMoa1110186

37. Meder B, Rühle F, Weis T, et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35(16):1069-1077. doi:10.1093/eurheartj/eht251

38. Aragam KG, Chaffin M, Levinson RT, et al. Phenotypic refinement of heart failure in a national biobank facilitates genetic discovery. Circulation. 2019;139(4):489-501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774

39. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotypic expression and outcomes in individuals with rare genetic variants of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2022;80(9):820-834. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.020

40. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. Nat Genet. 2021;53(2):128-134. doi:10.1038/s41588-020-00762-2

41. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2204690

42. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2023;81(5):419-432. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.027

43. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2022;80(8):732-744. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.018

44. Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, et al. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. Science. 2023;379(6638):eaax0290. doi:10.1126/science.aax0290

45. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2023;44(2):133-143. doi:10.1093/eurheartj/ehac560

46. Paldino A, De Angelis G, Merlo M, et al. Genetics of dilated cardiomyopathy: clinical implications. Curr Cardiol Rep. 2023;25(5):217-229. doi:10.1007/s11886-023-01839-0

47. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes. J Intern Med. 2024;295(1):30-44. doi:10.1111/joim.13602

48. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin genotype-phenotype correlations in dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of individual patient data. J Am Heart Assoc. 2023;12(8):e027366. doi:10.1161/JAHA.122.027366

49. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. J Am Coll Cardiol. 2023;81(7):662-673. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.047

50. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. Eur Heart J. 2021;42(20):2000-2011. doi:10.1093/eurheartj/ehab030

51. Esslinger U, Garnier S, Korniat A, et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. PLoS One. 2022;17(3):e0265549. doi:10.1371/journal.pone.0265549

52. Pirruccello JP, Bick A, Wang M, et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. Nat Commun. 2022;13(1):2921. doi:10.1038/s41467-022-30445-x

53. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2022;144(18):1915-1929. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033

54. Pinto YM, Wilde AAM, van Rijsingen IAW, et al. Clinical utility gene card for: Dilated cardiomyopathy (CMD). Eur J Hum Genet. 2023;31(1):119-124. doi:10.1038/s41431-022-01177-9

55. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene. Circ Heart Fail. 2022;15(1):e008658. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008658

56. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2023;44(6):508-520. doi:10.1093/eurheartj/ehac684

57. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. Circulation. 2023;147(5):379-398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059667

58. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. J Am Coll Cardiol. 2023;81(10):1010-1026. doi:10.1016/j.jacc.2022.12.023

59. Merlo M, Cannatà A, Pio Loco C, et al. Contemporary survival trends and aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2023;25(1):41-51. doi:10.1002/ejhf.2712

60. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2023;401(10375):467-480. doi:10.1016/S0140-6736(22)02393-5