



مرکز تخصصی قلب و عروق و تحقیقات پزشکی

بیمارستان قلب شهید رجایی

بررسی ژنتیکی بیماران Familial Aortic Aneurysm با تکنیک Next generation sequencing

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح:	۹۹۰۵۴
تاریخ تصویب پیش پروپوزال:	
عنوان طرح:	بررسی ژنتیکی بیماران Familial Aortic Aneurysm با تکنیک Next generation sequencing
عنوان لاتین طرح:	Genetic investigation of familial aortic aneurysm patients by next generation sequencing technique
تلفن:	۲۳۹۲۳۱۴۸
پست الکترونیکی:	samira.kalayi@yahoo.com
نوع مطالعه:	Cross-sectional-مقطعی
تاریخ شروع:	۱۳۹۹/۰۶/۰۱
تاریخ خاتمه:	۱۴۰۰/۱۲/۲۶
محل اجرای طرح:	
محل اجرای طرح:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	بیمارستان قلب شهید رجایی
سازمان مجری:	
دانشکده/محل خدمت:	Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences
رشته تخصصی:	سایر
توضیحات:	پزشکی مولکولی
نوع طرح ها:	بنیادی

مجری / همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
فریدون نوحی بزنجانی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
مجید ملکی	مجری و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
سعید حسینی	مجری و نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
سمیرا کلائی نیا	مجری اصلی / نویسنده مقاله	بررسی ژنتیک	
حمیدرضا پورعلی اکبر	همکار طرح	بررسی رادیولوژی	
گلناز هوشمند	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
مهشید حسامی	همکار طرح	بررسی پاتولوژی	
پرهام صادقی پور	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	

نجات مهدیه	همکار طرح	بررسی ژنتیک
نیلوفر نادری	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی
امید شافع	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران
یوسف رضایی	همکار طرح	نوشتن پروپوزال
نیلوفر سمیعی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران
مهدی دلیری	ناظر	سایر

دانشکده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز
مرکز تحقیقات بیماری های دریچه ای قلب	وارد کننده
مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	وارد کننده

متون پیشنهاد

آیتم اطلاعات تفضیلی		متن					
جدول متغیرها							
ردیف	نام متغیر	نقش متغیر		نوع متغیر	واحد اندازه گیری	تعریف کاربردی	
		کیفی					
		مستقل	وابسته				
		پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه‌ای		
۱	Aortic Aneurysm	*		*		بزرگ شدن یا بیرون زدگی دیواره آئورت صعود	
۲	سن	*		*	سال	تعداد سال های خورشیدی از زمان تولد تا زه شدن فرد بیمار	
۳	جنس	*		*	مرد - زن	بر اساس فنوتایپ بیمار	
۴	قد	*		*	cm	قد بیمار بر حسب سانتی متر	
۵	وزن	*		*	Kg	وزن بیمار بر حسب کیلوگرم	

۶	الگوی وراثتی	*	*	نحوه انتقال بیماری در موارد فامیلیال که می : غالب یا مغلوب اتوزومی و یا وابسته به جن
۷	تغییر ژنتیکی	*	دارد- ندارد	تغییرات در توالی DNA که صفات زیستی آنها میدهند

جدول زمان بندی

ردیف	فعالیت	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	
۱	مشاوره ژنتیک و نمونه گیری	*	*	*	*	*	*	*	*	*								
۲	استخراج DNA		*	*														
۳	توالی یابی اگزوم (WES) و آنالیز			*	*	*	*	*	*									
۴	Confirmation, Segregation and Bioinformatics analysis				*													

بیان مسئله

Aortic Aneurysm یک برآمدگی غیر طبیعی است که می تواند در هر نقطه از دیواره رگ خونی اصلی (آنورت) رخ دهد و ممکن است به شکل لوله [1] یا گرد [2] باشد. آنورت به دو بخش شکمی [4] (واقع در زیر دیافرآگم) تقسیم می شود (1). آنورت توراسیک از چهار بخش اصلی ریشه آنورت [5]، آنورت صعودی [6]، قوس آنورت [7] و آنورت نزولی [8] تشکیل شده است بخشی از آنورت که از حفره قفسه سینه عبور می کند رخ می دهد، ممکن است یک یا چند بخش آنورت را درگیر کند (1). عوامل متعددی مانند Atherosclerosis، استعمال دخانیات، مزمن ریه، سطح لیپیدهای مختلف، لیپوپروتئین ها، قند خون ناشتا، تری گلیسیریدها (3، 4)، کلسترول، HDL، LDL، Aortic و valve aortic Bicuspid، coarctation Aortic در ایجاد آنورت؛ پلاک در عروق ممکن است با گذشت زمان به خصوص در آنورت Descending و قوس آنورت منجر به ایجاد آنورسم شود (1).

آنورسم آنورت شکمی [10] (AAA)، شایع ترین آنورسم آنورت شناخته شده است و این شیوع طی دو دهه گذشته افزایش یافته است که بخشی از آن به دلیل پیر شدن جمعیت، افزایش ابزارهای تشخیصی است (2). آنورسم آنورت توراسیک به احتمال زیاد با یک علت ژنتیکی همراه است و تقریباً 20٪ از افراد مبتلا به آنورسم آنورت توراسیک، الگوی غالب اتوزومال و ارث آنورت توراسیک به دو صورت سندرمی (با درگیری ارگان های خارج عروقی) و غیر سندرمی (فقط درگیری عروقی) ظاهر پیدا می کند (3، 4). در نوع سندرمی Aneurysm Aortic، با و در پیش آگاهی، با تاکید بر اهمیت تشخیص دقیق جهت بهینه سازی استراتژی های مدیریت درمان وجود دارد. آنورسم آنورت غیرسندرمی را می توان بصورت Familial (بیش از یک فرد م دسته بندی کرد (5، 6). بیماران مبتلا به آنورسم آنورت در معرض عوارض کشنده ای مانند شکاف (Dissection) و پارگی آنورت همراه با مرگ ناگهانی قرار دارند. بیشتر بیماران مبت قفسه سینه به ویژه در قسمت های مربوط به آنورت Ascending (نوع A) احساس می کنند. با وجود شکاف در آنورت Descending (نوع B)، درد ممکن است در قسمت فوقانی کمر یا آن اغلب به عنوان بدترین دردی است که یک بیمار تاکنون تجربه کرده است (1). بطور کلی، آنورسم و Dissection آنورت یکی از اصلی ترین علل مرگ و میر در ایالات متحده شناخته اختلال در مردان (با میزان شیوع 1.3-8.9٪) شایع تر از زنان (با میزان شیوع 1.0-2.2٪) گزارش شده است (3) و بروز آنورسم آنورت توراسیک حداقل 10-5 در 100000 نفر در شیوع این بیماری در ایران صورت نگرفته است اما مطالعات محدودی شیوع آنورسم آنورت شکمی را بین 5 تا 10٪ در ایران تخمین زده اند (4، 5، 6). همچنین میزان مرگ و میر ناش است (7). این بیماری به طور معمول بدون علامت بوده و اغلب تا زمان بروز عوارض شدید مانند پارگی یا جدا شدن آنورت تشخیص داده نمی شود. علائم این بیماری ممکن است مشابه س تاخیر در تشخیص می شود. با این حال، وقتی یک Aortic Dissection زود تشخیص داده شود و به موقع درمان شود، احتمال زنده ماندن تا حد زیادی افزایش می یابد. علائم و نشانه ه ناگهانی شکم، از دست دادن هوشیاری، تنگی نفس، مشکل ناگهانی در صحبت کردن، از دست دادن بینایی، ضعف یا فلج شدن یک طرف بدن شبیه به سکته مغزی، نبض ضعیف در یک ؛ فلج یا (8).

شواهد نشان می دهند که واریانت های ژنتیکی، افراد را در معرض بیماری های آنورت قرار می دهد، بنابراین از این داده ها می توان برای شناسایی افراد در معرض خطر برای جلوگیری از

(۷). در جدول ۱-۱ و ۲-۱، خلاصه ای از نقص ژنتیکی و فنوتیپ مربوطه نشان داده شده است. پیدایش تکنیک های نسل جدید توالی یابی (NGS) مانند توالی یابی کل اگزوم (WES) مطرح می باشد و توانایی پزشکان را برای شناسایی نقص ژنتیکی بیماری های با علت نامعلوم، گسترش داده است (۱۷-۲۰).

با توجه به اینکه بیماری Aortic Aneurysm (Ascending و Descending) نسبتاً شایع بوده و افراد زیادی را مبتلا می کند، که تحت عمل جراحی قرار خواهند گرفت و هزینه های درم این بیماری بسیار حائز اهمیت می باشد. از این رو، استفاده از غربالگری ژنتیکی به عنوان ابزاری مطمئن برای شناسایی بیماران در معرض خطر در مراحل اولیه بیماری بسیار کاربردی بوده همچنین شناسایی عوامل ژنتیکی، جنبه های جدیدی از بیولوژی عروقی را نشان می دهد که وقایع سلولی و بافتی در ایجاد Aneurysm Aortic را نشان خواهد داد، که ممکن است به نوبه

جدول ۱-۱. آنوریسم آئورت سندرمی

جدول ۲-۱. آنوریسم آئورت غیر-سندرمی

Disease Process	Implicated Gene(s)	Implicated Protein(s)	Clinical Characteristics & Phenotype
Marfans Syndrome	<i>FBN-1</i>	Fibrillin-1	<ul style="list-style-type: none"> Joint laxity, scoliosis, pectus Myopia and ectopia lentis Mitral valve prolapse
Ehlers-Danlos Syndrome	<i>COL3A1</i>	Collagen type III	<ul style="list-style-type: none"> Thin and translucent skin Fragile tissue prone to rupture (arteries, muscles, internal organs) Easy bruising Joint laxity and hypermobility Characteristic facial features (pinched nose, thin lips, prominent ears)
Loeys-Dietz Syndrome	<i>TGF-β1</i> <i>TGF-β2</i> <i>SMAD3</i> <i>TGF-β2</i> <i>TGF-β3</i>		<ul style="list-style-type: none"> Facial Dysmorphogenic type: cleft palate, craniosynostosis, micrognathia Vascular EDS-like type: easy bruising, joint laxity, translucent skin, atrophic scars and risk of visceral rupture LDS type III: see Aneurysm-Osteoarthritis Syndrome below LDS type IV: arterial aneurysms, dissections and tortuosity, mild craniofacial feature, and skeletal and cutaneous anomalies. LDS type V: aortic aneurysms and dissections, cleft palate, bifid uvula, skeletal overgrowth, cervical spine instability and clubfoot deformity

Aneurysm-Osteoarthritis Syndrome	<i>SMAD3</i>	SMAD3	<ul style="list-style-type: none"> • Velvety skin and striae • Umbilical/Inguinal hernias • Joint pain
Polycystic Kidney Disease	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	Polycystin 1 Polycystin 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cysts of the kidney, liver, pancreas, seminal vesicles and arachnoid • ESRD
Turner Syndrome	<i>45X</i> <i>45XO</i>	Partial or Complete Absence of X Chromosome	<ul style="list-style-type: none"> • Short stature • Gonadal dysgenesis • Associated with BAV & pseudocoarctation in rare cases
Disease Process	Implicated Gene(s)	Implicated Protein(s)	Clinical Characteristics & Phenotype
thoracic Bicuspid aortic valve with aortic aneurysms	<i>NOTCH1</i>	Notch 1	
aortic aneurysms thoracic Familial	<i>ACTA2</i>	α -Smooth Muscle Actin	<ul style="list-style-type: none"> • Premature CAD • Ischemic stroke • Associated with Moyamoya disease
aortic aneurysms with Familial thoracic Patent Ductus Arteriosus	<i>MYH11</i>	Smooth Muscle Myosin	<ul style="list-style-type: none"> • Associated with PDA
aortic aneurysms Familial thoracic	<i>MYLK</i>	Myosin Light Chain Kinase	

aortic aneurysms Familial thoracic	PRKG1	Protein Kinase c-GMP Dependent, type I	<ul style="list-style-type: none"> Coronary artery aneurysms/dissection Arterial tortuosity
------------------------------------	-------	--	---

ضرورت اجرا

ضعیف شدن دیواره شریان آئورت موجب گشادی سرخرگ آئورت در حین عبور جریان خون می تواند موجب تغییر جریان خون شود. همین تغییر می تواند سایز آئورت را طی زمان افزایش است موجب وقفه خونرسانی به نواحی پایین دست و حتی با پاره شدن منجر به مرگ شود. آنوریسم در هر نقطه از مسیر آئورت (توراسیک یا شکم) ممکن است روی دهد. آئورت ending می شوند. آنوریسم آئورت شکمی عمدتاً در اثر آترواسکلروز رخ می دهد و آنوریسم آئورت توراسیک به احتمال زیاد با یک علت ژنتیکی همراه است. در صورت تشخیص زودهنگام ection حد زیادی افزایش می یابد. بر طبق شواهد، واریانت های ژنتیکی می توانند افراد را در معرض بیماری های آئورت قرار دهند. در نتیجه از این داده ها می توان برای شناسایی افراد در معرض شکاف آئورت استفاده کرد. پیدایش تکنیک های نسل جدید توالی یابی ([1]NGS) مانند توالی یابی کل اگزوم ([2]WES) بعنوان روشی کارا برای شناسایی واریانت های بیماری زا، مطرح بیماری های با علت نامعلوم، گسترش داده است. با توجه به اینکه بیماری Aortic Aneurysm نسبتاً شایع بوده و افراد زیادی را مبتلا می کند که تحت عمل جراحی قرار خواهند گ شناسایی و جلوگیری از این بیماری بسیار حائز اهمیت می باشد. از این رو، استفاده از غربالگری ژنتیکی به عنوان ابزاری مطمئن برای شناسایی بیماران در معرض خطر در مراحل اولیه پیشگیرانه استفاده خواهد شد. همچنین شناسایی عوامل ژنتیکی، جنبه های جدیدی از بیولوژی عروقی را نشان می دهد که وقایع سلولی و بافتی در ایجاد Aortic Aneurysm را نشا جدیدی را ارائه دهد.

بررسی متون

مطالعه ای در سال ۲۰۱۹ توسط Engström و همکاران انجام پذیرفت. در این مطالعه هدف بررسی علت ژنتیکی موثر بر روی بیماران مبتلا به آنوریسم آئورت Descending با استفاده، SMAD3 شناسایی شد که در ابتدا در گروه واریانت ژنتیکی با اهمیت ژنتیکی نامشخص (VUS[1]) بوده است. آنالیزهای ژنوتیپ، یک واریانت SMAD3 از نوع missense هتروزیگوت را (p.Arg386Th). همچنین یک واریانت مشابه نیز در نمونه پارافینه فیکس شده با فرمالین یک پسر عمومی بیمار که قبلاً در اثر آنوریسم جدا کننده آئورت در گذشته بود، مشخص شد (۲۱)

مطالعه ای در سال ۲۰۱۸ توسط Keravnou و همکاران با هدف تعیین علت ژنتیکی در خانواده ای مبتلا به آنوریسم آئورت توراسیک صورت گرفت. در این مطالعه، یک بیمار مبتلا به درد Dissection با Targeted NGS مورد بررسی قرار گرفت. نتایج توالی یابی، یک حذف فریم شیفت GAGTC c.363_367del*5 p.Met121Ilefs در ژن ACTA2 و یک واریانت MYH11 را نشان داد. وجود یا عدم وجود این واریانت ها در بیمار شاخص و سایر اعضای خانواده، با توالی یابی سنگر تأیید شد. با توجه به آنکه دو نوع واریانت جدید در یک خانواده مین اهمیت ارزیابی ژنتیکی مولکولی در خانواده های دارای آنوریسم آئورت توراسیک را نشان می دهد (۲۲).

در مطالعه انجام شده توسط Weerakkody و همکاران در سال ۲۰۱۸ که با هدف تعیین شیوع واریانت های پاتوژن در ژن های مرتبط با آنوریسم آئورت توراسیک در یک گروه از بی شناسایی ارتباط بین ژنوتیپ-فنوتیپ انجام شد، از NGS Targeted برای آنالیزهای ژنتیکی استفاده شد. نتایج حاصل، ۴۹ واریانت Pathogenic و pathogenic Likely را در ۴۷ م سنندرمی بودند که سابقه خانوادگی شناخته شده ای از بیماری مرتبط با آئورت را نداشتند. وجود سندرم مرتبط، سن کمتر، سابقه خانوادگی بیماری آئورت و درگیری Ascending آئورت افزایش می دهند (۲۳).

مطالعه ای در سال ۲۰۱۸ توسط Zhang و همکاران جهت بررسی جهش های ژنی در بیمار مبتلا به آنوریسم آئورت شکمی Dissection صورت گرفت. بمنظور بررسی اساس ژنتیکی اگزوم، یک جهش نامشخص هتروزیگوت novo de را در ژن PRKG1 (c.1108 G>A) (NM_001098512.2: c.1108 G>A) شناسایی کرد که پیش بینی می شود باعث ایجاد تغییر er missense جهش در پایگاه های اطلاعاتی dbSNP، پروژه ۱۰۰۰ ژنوم و توالی یابی اگزوم گزارش نشده است. بر طبق مطالعات، این محل دومین جایگاه جهش گزارش شده از PRKG1 است که بیمار

مطالعه ای در سال ۲۰۱۶ توسط Guo و همکاران با هدف شناسایی جهش های ایجاد کننده در خانواده هایی که دارای وراثت اتوزومال غالب آنوریسم و Dissections هستند، انجام : استفاده شد و یک واریانت Novel هتروزیگوت (c.839G>T p.Ser280Arg)، در ژن LOX شناسایی گردید. دیگر واریانت های شناخته شده که با بیماری در خانواده ها مرتبط بودند، (p.Ser348Arg (c.1044T>A), and p.Gln267Pro (c.800A>C), p.Thr248Ile(c.743C>T), p.Gly202*) می باشند (۲۴).

مطالعه ای بین سال های ۲۰۱۵-۲۰۱۲ در ژاپن انجام شد. در این مطالعه ۴۰ بیمار که تحت جراحی آنورت قرار گرفته بودند و جهش ژن فیبریلازین ۱ داشتند و بررسی هیستولوژی برای صعودی و نزولی در این بیماران بررسی شد و از لحاظ یافته های CMD و EFF بررسی و گرید بندی شدند. اغلب بیماران با آنوریزم آنورت صعودی پاترن CMD با گرید III داشتند اما در

منابع

1. Salameh MJ, Black III JH, Ratchford EV. Thoracic aortic aneurysm. *Vascular Medicine*. 2018;23(6):573-8 .
2. M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2020 .
3. Lavall D, Schäfers H-J, Böhm M. Aneurysms of the Ascending Aorta .
4. azavi P, Malekan M, Allahverdi A, et al. Investigation of Epidemiological, Anatomical, and Risk Factors of the Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection, in *Mazandaran Heart Center. Men's Health Journal*. 3(1):8 .
5. BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(1):2-77. e2 .
6. Mathur A, Mohan V, Ameta D, Gaurav B, Haranahalli P. Aortic aneurysm. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2016;4(1):35-41 .
7. GT, Milewicz DM. Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases: Aneurysms, Dissections, and Ruptures. *Circulation research*. 2019;124(4):588-606 .
8. 28-Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816 .
9. Luyckx I, Loeys BL. The genetic architecture of non-syndromic thoracic aortic aneurysm. *Heart*. 2015;101(20):1678-84 .
10. IA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Archives of surgery*. 1999;134(4):361-7 .
11. Pomianowski P, Elefteriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2013;2(3):271 .

- SF, JA GCHSH, Kissela HVHM, et al. Virani SS Wong ND Woo D Turner MB C. American Heart Association Statistics S. Stroke Statistics. Heart disease and .stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association Circulation. 2013;127(1):e6-e245 .12
- EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Archives of internal .13
.medicine. 2000;160(10):1425-30
- Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. Journal of vascular surgery. 2012;56(2):565-71 .14
- A, Mirsharifi A, Aminian A. The prevalence of abdominal aortic aneurysm in Iranian male population over 65 years old. Tehran University Medical Journal. .15
(2011;69(5
- Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysm in people over 65 years old who referred to the ultrasound centers of educational hospitals in Birjand in .16
(2014. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2015;22(03
- Richerson-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical .17
.Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine. 2015;17(5):405-23
- Li R, et al. Identification of novel clinically relevant variants in 70 southern Chinese patients with thoracic aortic aneurysm and dissection by next-generation .18
.sequencing. Scientific Reports. 2017;7(1):1-10
- Shikany AR, Foroud T, et al. Exome sequencing identifies candidate genetic modifiers of syndromic and familial thoracic aortic aneurysm severity. Journal of .19
.cardiovascular translational research. 2017;10(4):423-32
- Cao Q, Zhou W. Exome sequencing reveals a de novo PRKG1 mutation in a sporadic patient with aortic dissection. BMC Medical Genetics. 2018;19(1):218 .20
- Jonasson J, Green A, et al. Novel SMAD3 p. Arg386Thr genetic variant co-segregating with thoracic aortic aneurysm and dissection. Molecular Genetics & .21
.Genomic Medicine. 2020;8(4):e1089
- Al M, Moushi A, Cariolou M. Novel variants in the ACTA2 and MYH11 genes in a Cypriot family with thoracic aortic aneurysms: a case report. BMC medical .22
.208:(genetics. 2018;19(1
- B, Vandrovcova J, Gampawar P, et al. Targeted genetic analysis in a large cohort of familial and sporadic cases of aneurysm or dissection of the thoracic aorta. .23
.Genetics in Medicine. 2018;20(11):1414-22
- Huan X, Santos-Cortez RLP, Azaiz P, et al. LOX mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections. Circulation research. 2016;118(6):928-34 .24
- Morisaki H, Morisaki T, et al. Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. The Journal of .25
.Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020;159(4):1214-20. e1

<p>اهداف (خروجی ها) اصلی طرح :</p> <p>بررسی ژنتیکی بیماران Familial Aortic Aneurysm با تکنیک Next generation sequencing</p> <p>اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح:</p> <ol style="list-style-type: none"> ۱. تعیین ژن و جهش دخیل در Familial Ascending Aortic Aneurysm با طرح توارث مختلف در هر خانواده ۲. تعیین ژن و جهش دخیل در Familial Descending Aortic Aneurysm با طرح توارث مختلف در هر خانواده ۳. تعیین نوع جهش عامل بیماری در هریک از خانواده های مورد مطالعه ۴. تعیین ژنوتیپ در ژن مسبب Familial Ascending Aortic Aneurysm در افراد مورد مطالعه ۵. تعیین ژنوتیپ در ژن مسبب Familial Descending Aortic Aneurysm در افراد مورد مطالعه ۶. بررسی دیگر اعضای خانواده برای جهش های یافت شده در بیمار به روش توالی یابی سنگر <p>اهداف کاربردی طرح:</p> <ol style="list-style-type: none"> ۱. مطالعه پایلوت به عنوان یک الگو برای اجرای طرح های بزرگتر منطقه ای و ملی به منظور بررسی ژنتیکی Familial Aortic Aneurysm در جمعیت ایران ۲. کمک به متخصصین ژنتیک جهت ارائه مشاوره با دقت و صحت هرچه بیشتر به خانواده های درگیر در جامعه ۳. کمک به متخصصین قلب جهت ارائه اقدامات درمانی مناسب و پیشگیرانه 	<p>اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی</p>
<ol style="list-style-type: none"> ۱. علت ژنتیکی (شامل ژن و نوع جهش ها) مسبب Familial Ascending Aortic Aneurysm چیست؟ ۲. علت ژنتیکی (شامل ژن و نوع جهش ها) مسبب Familial Descending Aortic Aneurysm چیست؟ ۳. چه تعداد از ژن های عامل شناسایی شده در این طرح قبلاً برای Familial Ascending Aortic Aneurysm گزارش شده اند و چه تعداد هرگز به عنوان عامل بیماری را شناخته ۴. چه تعداد از جهش های شناسایی شده در این طرح قبلاً برای Familial Descending Aortic Aneurysm گزارش شده اند و چه تعداد جدید هستند؟ ۵. ارتباط میان ژنوتیپ های شناسایی شده با فنوتیپ Familial Ascending Aortic Aneurysm این مطالعه به چه صورت است؟ ۶. ارتباط میان ژنوتیپ های شناسایی شده با فنوتیپ Familial Descending Aortic Aneurysm این مطالعه به چه صورت است؟ 	<p>فرضیات یا سوالات پژوهشی</p>
<p>پس از دریافت کد مصوبه اخلاق، از بین مراجعین به مرکز قلب و عروق رجائی در بازه مشخص از سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰، با تشخیص پزشک متخصص، ۷ نفر از بیماران مبتلا به scending/Descending Aneurysm Aortic یا با سابقه Dissection در شجره نامه آنها وجود دارد، جهت بررسی ژنتیک انتخاب خواهند شد. بیماران Syndromic شناخته شده به مطالعه وارد خواهند شد. پس از دریافت رضایت نامه آگاهانه و ترسیم شجره نامه، نمونهگیری از بیماران و تمام اعضای خانواده ی آن ها (بیمار/اسالم) صورت خواهد گرفت. استخراج شده و ابتدا از نظر وجود سندرم های شناخته شده با استفاده از تکنیک MLPA، بررسی خواهد شد و موارد غیر سندرمیک مورد توالی یابی اگزوم (WES) قرار خواهد گرفت.</p>	<p>روش اجرا</p>
<p>ابزار فرم جمع آوری اطلاعات می باشد که از طریق پرونده بیمار و یا مصاحبه / مشاوره با بیمار اطلاعات آن ثبت خواهد شد. بمنظور روایی محتوای فرم، از متخصصین این رشته کمک گرفت</p>	<p>مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن</p>
<p>روش نمونه گیری از نوع در دسترس بوده و نمونه ها با مشورت متخصصین ژنتیک و قلب، جمع آوری خواهند شد. تعداد ۷ بیمار که با آزمایشات بالینی از جمله MRI و پاتولوژی توسط متخصصین بعنوان یک Aneurysm تشخیص داده می شوند و در شجره ایشان یک یا بیش از یک فرد مبتلا به Aneurysm Aortic یا با سابقه Dissection نیز وجود دارد، به مطالعه وارد خواهند شد. بیماران اسپورادیک و ؛ شوند.</p>	<p>روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن</p>

<p>مطالعات NGS معمولاً با تعداد محدود انجام می شوند و این امر (استفاده از حداقل تعداد نمونه) بخصوص در ایران با توجه به هزینه این تکنیک بیشتر مد نظر قرار دارد. این تکنیک با هزینه ای معادل ۹۰۰ یورو (۲۷ میلیون تومان) به ازای هر یک نمونه، در کشور در حال انجام است که خوشبختانه با راه اندازی این خدمات در مرکز رجائی، با هزینه ای ی بالا و محدودیت مالی تلاش ما بر این بود که خانواده هایی جهت بررسی انتخاب شوند که فاکتور ژنتیک در آنها مطرح تر باشد.</p>	
<p>ملاحظات اخلاقی</p> <p>در این پژوهش بمنظور رعایت اصول اخلاقی موارد زیر رعایت خواهند شد:</p> <ol style="list-style-type: none"> ۱. تمام اطلاعات بیماران، بدون نام و محرمانه حفظ خواهند شد. ۲. انجام خونگیری جهت بررسی های ژنتیکی متناسب به پژوهش است، لذا هزینه ای بابت پژوهش به بیمار تحمیل نخواهد شد. ۳. رضایت کتبی بیمار مبنی بر استفاده از اطلاعات پرونده، اخذ خواهد شد. ۴. سلامت ایمنی بیماران حفظ و رعایت می شود. ۵. به بیمارانی که در مطالعه شرکت می کنند، در زمان مناسب و به روش مناسب، آگاهی لازم در مورد امکانات موجود در زمینه ی بیماری داده می شود. ضمناً اگر به دلایلی، درمان یکی از بستگان بیمار لازم باشد، پزشک بستگان او اطلاعات لازم را ارائه می کند. ۶. در صورت دستیابی به نتایج مورد انتظار که در پیشگیری از ابتلای اعضای خانواده ی فرد بیمار کمک کننده باشد، حتماً به بیمار اطلاع رسانی شفاهی صورت خواهد گرفت. 	
<p>محدودیت های اجرایی طرح و روش کاهش آنها</p> <p>ممکن است بعضی افراد شرکت کننده در مطالعه به دلیل فوت بیمار و یا عدم ادامه ی همکاری، از مطالعه خارج شوند.</p> <p>در صورتیکه بدلیل وضعیت ارز در کشور، هزینه بیشتر از برآورد هزینه ی طرح باشد، تعداد خانواده های مورد مطالعه کاهش خواهد یافت.</p>	
<p>معیارهای ورود (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>معیارهای خروج (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>چگونگی تصادفی سازی و Concealment (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>تعریف گروه مداخله (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>تعریف گروه شاهد یا مقایسه (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)</p>	
<p>پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety)</p>	

(فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)

پیگیری (follow UP) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی)

جدول متغیرها

نحوه اندازه گیری	تعریف کاربردی	واحد اندازه گیری	نوع متغیر کیفی - اسمی؟	نوع متغیر کیفی - رتبه ای؟	نوع متغیر کمی - گسسته؟	نوع متغیر کمی - پیوسته؟	نوع متغیر	نقش متغیر	نام متغیر
آزمایشات بالینی	بزرگ شدن، یا بیرون زدگی دیواره آئورت صعودی و یا نزولی	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کیفی	مستقل	Aortic Aneurysm
شناسنامه یا پرونده	تعداد سال های خورشیدی از زمان تولد تا زمان بستری شدن فرد بیمار	سال	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کمی	مستقل	سن
بر اساس شناسنامه / مشاهده	بر اساس فنوتایپ بیمار	مرد- زن	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کیفی	مستقل	جنس
اندازه گیری توسط متر و مشاهده عدد در یرونده بیمار	قد بیمار بر حسب سانتی متر	cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	قد
اندازه گیری توسط ترازو و مشاهده عدد در یرونده بیمار	وزن بیمار بر حسب کیلوگرم	Kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	کمی	مستقل	وزن
شجره نامه	نحوه انتقال بیماری در موارد فامیلیال که می تواند بصورت غالب یا مغلوب اتوزوم، و یا وابسته به جنس باشد	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کیفی	وابسته	الگوی وراثتی

سنجش پوسبیله تست های ژنتیکی	تغییرات در توالی DNA که صفات زیستی افراد	دارد- ندارد	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	کیفی	وابسته
-----------------------------	--	-------------	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	------	--------

زمانبندی و مراحل اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت اجرا - ماه	از تاریخ	تا تاریخ
مشاوره ژنتیک و نمونه گیری		۹	۱۳۹۹/۰۶/۰۱	۱۴۰۰/۰۲/۳۱
استخراج DNA		۲	۱۴۰۰/۰۲/۰۱	۱۴۰۰/۰۴/۳۱
توالی یابی اگزوم (WES) و آنالیز		۸	۱۴۰۰/۰۱/۱۴	۱۴۰۰/۰۸/۳۰
Confirmation, Segregation and Bioinformatics analysis		۳	۱۴۰۰/۰۹/۰۱	۱۴۰۰/۱۲/۰۱

ملاحظات اخلاقی

شما اجازه مشاهده این فرم را ندارید

هزینه وسایل و مواد مورد نیاز

نوع	نام دستگاه / وسیله / مواد	تعداد مورد نیاز	قیمت دستگاه / وسیله / مواد - ریال	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده	محل تامین اعتبار	جمع کل هزینه به ریال

هزینه پرسنلی

نام و نام خانوادگی	توصیف دقیق فعالیتی که فرد در این تحقیق باید انجام دهد	کل حق الزحمه - ریال

جمع کل - ریال : .

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

نام خدمت	نام مؤسسه ارائه کننده	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد - ریال	قیمت کل - ریال
-		۰	۰	۰
-		۰	۰	۰
-		۰	۰	۰
-		۰	۰	۰
-		۰	۰	۰
-		۰	۰	۰
MLPA		۱	۱۲۰,۰۰۰,۰۰۰	۱۲۰,۰۰۰,۰۰۰
توالی یابی اگزوم (WES) و آنالیز		۷	۵۵,۰۰۰,۰۰۰	۳۸۵,۰۰۰,۰۰۰
پرایمر		۱۰	۱,۲۰۰,۰۰۰	۱۲,۰۰۰,۰۰۰
توالی یابی (سنگر)		۴۰	۴۵۰,۰۰۰	۱۸,۰۰۰,۰۰۰

جمع کل - ریال : ۵۳۵,۰۰۰,۰۰۰

هزینه مسافرت

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد مسافرت	مبلغ
رکوردی یافت نشد				

هزینه کتب، نشریات و مقالات

نوع هزینه	توضیحات	مبلغ - ریال
رکوردی یافت نشد		

سایر هزینه ها

نوع هزینه	مبلغ - ریال
رکوردی یافت نشد	

کل اعتبار درخواست شده

هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی)	هزینه مواد مصرفی	هزینه مواد غیر مصرفی	هزینه تجهیزات، مواد و خدمات موجود در مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه - ریال
۰			۵۳۵,۰۰۰,۰۰۰				۵۳۵,۰۰۰,۰۰۰