بررسی ژنتیکی بیماران کاردیومیوپاتی (کاندید ICD و پیوند) مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان قلب شهید رجایی به روش توالی یابی اگزوم

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح	4020239
تاریخ تصویب پیش پروپوزال	
عنوان طرح	بررسی ژنتیکی بیماران کاردیومیوپاتی (کاندید ICD و پیوند) مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان قلب شهید رجایی به روش توالی یابی اگزوم
عنوان لاتین طرح	Genetic investigation of cardiomyopathy patients (ICD and transplant candidate) referred to the emergency department of Shahid Rajaei Heart Hospital by whole exome sequencing
تلفن	02123922033
پست الکترونیکی	draminelahifar1989@gmail.com
نوع مطالعه	مورد_ شاهد-Case-control
تاریخ شروع	1402/09/01
تاریخ خاتمه	1404/09/30
آیا طرح چند مرکزی است؟	خیر
مرکز/مراکز دیگر	
نام سازمان تصویب کننده اولیه پروپوزال	
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	قلب و عروق
توضیحات	
نوع طرح ها	کاربردی

مجری همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات
سمیرا کلائی نیا	مجری ونویسنده مقاله	بررسی ژنتیک	
امین الهی فر	مجری اصلی / نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
مهدیه سویزی	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی	
مریم پوری رحیم	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی	
نیلوفر نادری	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی	
مجید ملکی	مجری ونویسنده مقاله	نظارت بر اجرای طرح	
مهسا مومن	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی	

دانشده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز
مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	وارد کننده

اطلاعات تفصیلی

آیتم ها	متن
بیان مسئله	کاردیومیوپاتی یک بیماری نسبتاً نادر و مقاوم میوکارد است که در اثر عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می شود و با تغییرات ساختاری و عملکردی قلب مشخص می شود(10). مطابق با سیستم مطرح شده تقسیم بندی امراض MOGE(S)توسط کالج قلب آمریکا / انجمن قلب آمریکا و بخش عملکردی انجمن قلب نیویورک که اخیراً پیشنهاد شده است، بیان کننده ی همه ی ویژگی شامل: فنوتیپ مورفوفانکشنال (M)، درگیری اندام ها (O)، الگوی وراثت ژنتیکی (G)، تفسیر سبب شناختی (E)، شامل نقص ژنتیکی یا بیماری زمینه ای و وضعیت عملکردی بیمار(S) می باشد. این نامگذاری پیشنهادی توسط یک برنامه کاربردی تحت وب پشتیبانی می شود و به توصیف کاردیومیوپاتی در بیماران علامت دار یا بدون علامت و اعضای خانواده در زمینه آزمایش ژنتیک کمک می کند(11). **طبقه بندی** به طور کلی کاردیومیوپاتی به کاردیومیوپاتی متسع (DCM)، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)، کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک (ARVC)، کاردیومیوپاتی محدود کننده (RCM) و کاردیومیوپاتی های طبقه بندی نشده (کاردیومیوپاتی غیر فشرده بطن چپ و...) طبقه بندی می شود(10). **کاردیومیوپاتی غیر فشرده بطن چپ (LVNC)** به نظر می رسد LVNC نوعی از کاردیومیوپاتی در کلاس کاردیومیوپاتی های طبقه بندی نشده حداقل در کودکان باشد(12). تصور می‌شود که منشاء بیماری در اختلال رشد جنینی است که منجر به بطن اسفنج مانند و گشاد شدن آن به دلیل ترابکولاسیون غیرطبیعی می‌شود. جهش های شناسایی شده در چندین مورد، به عنوان مثال در ژن‌های کدکننده‌ی خانواده پروتئین‌های مرتبط با دیستروفین، تافازین، یک پروتئین غشای میتوکندری که در متابولیسم کاردیولیپین دخیل است، در دیستروبروین، یا در ژن کدکننده لامین، واقع در پوشش هسته، گزارش شده است(13). با این وجود ژن های سارکومریک مانند MYH7، ACTC، TNNT2، TPM1، ZASP نیز تحت تأثیر قرار می گیرند(14). به نظر می رسد TNNT2 در کاردیوژنز، در تنظیم رشد سپتوم دهلیزی و تشکیل ترابکول نقش دارد. با این حال، مکانیسم توسعه بیماری هنوز مبهم است و مشخص نیست که چرا و چگونه این جهش‌ها رشد صحیح جنینی قلب را مختل می‌کنند. از نظر بالینی، LVNC با اختلال عملکرد بطن چپ و آریتمی شدید، مرگ ناگهانی قلبی، یا سکته آمبولیک به دلیل افزایش خطر

تشکیل ترومبوز در ترابکول ها همراه است(4).

کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست (ARVC)

ARVC دارای فرکانس تخمینی در جمعیت عمومی 1:100 تا 1:5000 است. از آنجایی که مرگ ناگهانی قلبی مشابه کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک ممکن است به عنوان اولین تظاهرات بیماری رخ دهد، این امکان وجود دارد که تعداد زیادی از موارد گزارش نشده از ACM در جمعیت عمومی وجود داشته باشد(15). ARVC با گذشت زمان پیشرفت می کند و ممکن است بطن راست یا چپ یا هر دو را تحت تاثیر قرار دهد و در نهایت منجر به بی ثباتی الکتریکی و اختلال عملکرد سیستولیک شود. کاردیومیوپاتی آریتموژنیک یک بیماری بر مبنای ژنتیک است و با جایگزینی پیشرونده میوکارد با بافت فیبرو چربی مشخص می شود که به تدریج از اپی کاردیوم شروع می شود تا تبدیل به ترانس مورال و ایجاد آنوریسم های متعدد شود. از نظر ژنتیکی، مهم ترین جهش های مرتبط با کاردیومیوپاتی آریتموژنیک، جهش های ژن های دسموزوم است. (16, 17). مانند سایر کاردیومیوپاتی ها، ARVC از نظر ژنتیکی ناهمگن است. بنابراین، برای مثال، انواع پروتئین‌های پوشش هسته‌ای مانند پروتئین انتقالی 43 یا لامین A/C با ACM مرتبط هستند. به نظر می رسد که لامین A/C، عمدتاً باعث ایجاد کاردیومیوپاتی بطن راست و دو بطنی می شود(18, 19). علاوه بر این، جهش هایی در PLN برای ایجاد ACM شناسایی شده است. سایر ژن های هدف ARVC کانال سدیم قلبی و پروتئین سارکومریک تیتین را رمزگذاری می کنند(20–22).

کاردیومیوپاتی اتساع یافته (DCM)

کاردیومیوپاتی متسع یکی از علل اصلی نارسایی قلبی است که با اتساع بطن چپ و اختلال عملکرد سیستولیک مشخص می شود و در موارد شدید نیاز به پیوند قلب دارد. شیوع DCM در جمعیت عمومی 1:2500 برآورد شده است. علل اصلی DCM عفونت، التهاب یا سموم است(23). همچنین نوزادان ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرند و علائم خفیف یا قوی را در هنگام تشخیص نشان دهند، اما شروع بیماری در دوران کودکی به طور کلی با میزان مرگ و میر بالا مرتبط است. در یک مطالعه سوئدی، تنها 8 درصد از کودکان در دوره پیگیری 25 ساله بهبود یافتند(24). در یک مطالعه آمریکایی نشان داده شده که پسران بیشتر از دختران تحت تأثیر قرار می گیرند و همچنین به نظر می رسد که منشاء قومی در پیشرفت بیماری نقش دارد(25). در موارد کمتر، DCM ممکن است ناشی از نقایص ژنتیکی باشد، اگرچه ممکن است تعداد قابل توجهی موارد بدون تشخیص وجود داشته باشد. با این وجود، با توجه به تحقیقات انجام شده، تا حدود 50٪ DCM به دلیل جهش است(25). نحوه ی توارث عمدتاً به صورت اتوزومال غالب است، اما همچنین می تواند مغلوب، وابسته به جنس یا حتی میتوکندریایی باشد(26). بیش از 60 ژن با DCM خانوادگی مرتبط است(27, 28). به عنوان مثال، ژن‌های هدف ممکن است پروتئین‌های سارکومریک تیتین، تروپونین قلبی T) cTnT) و C) cTnC)، اکتین، زنجیره سنگین میوزین MHC یا کانال‌های یونی را به عنوان زیرواحد آلفا کانال سدیم دارای ولتاژ و همچنین پروتئین‌های ساختاری مثل لامین، فیلامین C، دسمین را رمزگذاری کنند(29, 30). یکی از برجسته‌ترین ژن‌هایی که در DCM خانوادگی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و تا 30 درصد از تمام موارد DCM خانوادگی تا به امروز را گزارش کرده است، TTN است که رشته الاستیک سارکومر را کد می‌کند(31). بیشتر جهش‌های از نوع پروتین کوتاه شده در 25 درصد از بیماران DCM جوان مشاهده شده است(32, 33). اکثر این جهش ها در بیماران DCM در ناحیه باند A سارکومر اتفاق می افتد، به طوری که نفوذ آشکارا به سن بستگی دارد(34). همچنین جهش‌های بدمعنی در TTN گزارش شده‌اند که منجر به DCM شدید مشابه به بیماران مبتلا با جهش تیتین کوتاه شده هستند(35).

مطالعات اخیرتوالی یابی هدفمند، تغییرات بیماری زا را در حدود 40 تا 50 درصد از بیماران DCM شناسایی کرده است(36, 37). همبستگی ژنوتیپ– فنوتیپ در DCM به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. واریانت‌های اصلی عامل بیماری در، انواع تیتین TTN و نوع کوتاه شد TTNtv و واریانت های لامین A/Cیا LMNA هستند(36).

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک شایع ترین نوع از کاردیومیوپاتی ارثی به دلیل جهش در ژن های متعدد است شیوع HCM در جمعیت عمومی از 1:200 تا 1:500 برای موارد بدون علامت و 1:3000 برای موارد علامت دار برآورد شده است. بیش از 1400 جهش در ژن هایی که عمدتاً پروتئین های سارکومریک را کد می کنند تا به امروز شناسایی شده است (11, 38–40).از نظر بالینی، HCM با دیواره های قلب ضخیم به طور نامتقارن مشخص می شود که در بیشتر موارد سپتوم و/یا اپکس بطن چپ را تحت تاثیر قرار می دهد. اختلال عملکرد دیاستولیک و خطر بالای مرگ ناگهانی قلبی به ویژه در ورزشکاران جوان از علائم بارز HCM است. از نظر بافت شناسی، کاردیومیوسیت ها بزرگ و به هم ریخته به نظر می

رسند و بافت عضله قلب فیبروز را نشان می دهد. به طور کلی، تظاهرات بیماری بسیار متغیر است. اگرچه موارد شدیدی نیز در افراد جوان وجود دارد، اغلب این بیماری بدون علامت و در نتیجه در جوانان شناسایی نمی شود(41–43). ژن‌هایی که در بیماران HCM بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند، ژن‌هایی هستند که زنجیره سنگین میوزین MHC و پروتئین C اتصالی به میوزین قلبیcMyBP–C را کد می‌کنند. بیش از 50 درصد از جهش های گزارش شده HCM در این دو ژن شناسایی شده است(44). در MYH7 (ژن قلبیMHC) و بسیاری از ژن‌های دیگر که پروتئین‌های سارکومری را کد می‌کنند، عمدتاً جهش‌های بدمعنی یافت می‌شوند که منجر به جایگزینی اسید آمینه در پروتئین حاصل می‌شود. در MHC، عمدتاً جایگزین‌های اسید آمینه در حوزه اتصال اکتین یا دامنه ATPase شناسایی شده‌اند که بر تولید نیرو تأثیر می‌گذارد(45). در مورد cMyBP–C، عمدتاً پروتئین های کوتاه شده تشکیل می شوند که منجر به نارسایی هاپلو می شود(46).

کاردیومیوپاتی محدود کننده (RCM)

کاردیومیوپاتی محدود کننده یک بیماری کشنده، اما نادر است که بیشتر به دلیل انتشار یا تجمع مواد خارجی (در بافت یا سلول) در مقادیر بیش از حد طبیعی و در درصد کمتری به دلیل اختلالات ژنتیکی است. به طور کلی، RCM ژنتیکی با بطن چپ تقریباً نرمال با سفتی افزایش یافته و دهلیزهای بزرگ شده به دلیل افزایش فشار انتهای دیاستولیک در بطن ها مشخص می شود. این بیماری جزو بیماری‌های دیاستولیک است. عملکرد سیستولیک حداقل در ابتدای بیماری تقریباً طبیعی است اما ممکن است در مراحل بعدی بیماری کاهش یابد. گاهی اوقات یک هیپرتروفی خفیف نیز مشاهده می شود که تمایز تشخیصی بین RCM و HCM را دشوار می کند(47). دو نوع اصلی قابل تشخیص است: زنجیره سبک AL و آمیلوئیدوز ترانس تیرتین .ATTR نوع دوم شامل یک زیرشاخه ارثی ناشی از تغییرات پروتئین ترانس تیرتین و یک نوع رایج تر تیپ وحشی ATTR است که به وضوح وابسته به سن است(48). مانند DCM، اکثر موارد RCM ایدیوپاتیک ناشی از نقص ژنی است، اگرچه دانش به روز در مورد ژنتیک RCM هنوز بسیار ضعیف است(49). در RCM مبتنی بر ژنتیک، وراثت معمولاً اتوزومال غالب است. ژن‌های درگیر در RCM شامل TNNI3، TNNT2، BAG3، LMNA، FLNC، DES، MPN، MYH7، MYL2، MYBPC3، TTN، TPM1، TNNC1 و ژن‌های مشابه با HCM، DCM و LVNC است(49–51). اکثر جهش‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های سارکومر، برخی در پروتئین‌های مرتبط با سارکومر مانند پروتئین‌های شوک گرمایی کوچک مانند کریستالین αB یا کمک کننده های اتصالی آن‌ها مانند BAG3 شناسایی شده‌اند. چندین جهش در ژن‌هایی که پروتئین‌های آنها مستقیماً در عملکرد انقباضی درگیر نیستند، در بیماران مبتلا به RCM توصیف شده‌اند، از جمله دسمین، فیلامین C و کریستالین(52, 53)

از آنجایی که مشخص شده است که کاردیومیوپاتی توسط تغییرات ژنتیکی ایجاد می شود، توضیح پاتوژنز کاردیومیوپاتی برای هر واریانت مهم شده است.از این رو تشخیص درست منجر به داروهای درمانی برای کنترل عملکرد سارکومرها، که انقباض کاردیومیوسیت ها را تنظیم می کنند، میشود.در سال‌های اخیر، گزارش شده است که زمینه ژنتیکی ممکن است در شروع و پیشرفت نه تنها کاردیومیوپاتی اتساع یافته و هیپرتروفیک، بلکه سایر کاردیومیوپاتی‌ها نیز نقش داشته باشد، که قبلاً تصور می‌شد عمدتاً توسط عوامل محیطی ایجاد می‌شوند(1).

تا 50 درصد از خانواده های بیماران مبتلا به DCM می توانند جهش ژنی بیماری زا را نشان دهند. به عنوان مثال، ناقلان جهش های LMNA می توانند نشان دهنده ایجاد آریتمی های بطنی باشند که می توانند مرگبار باشند و بنابراین با این آگاهی می توان از آنها جلوگیری کرد(57–59).

بیش از 100 ژن باعث ایجاد فنوتیپ‌های مرتبط با کاردیومیوپاتی شناسایی شده‌اند و این ژن‌ها به مسیرهای مولکولی متنوعی تعلق دارند(60). آزمایش ژنتیکی برای تشخیص وجود جهش های بیماریزای خاص در سراسر جهان در دسترس نیست. هنوز همه جهش های زمینه ساز HCM شناخته نشده اند. علاوه بر این، به دلیل نفوذ متغیر این جهش ها، داشتن جهش به معنای بیماری HCM نیست. بیماران مبتلا به جهش بیماریزا، اما در غیاب بیماری، به اصطلاح بیماران "ژنوتیپ مثبت / فنوتیپ منفی" هستند. این بیماران می توانند در طول زندگی خود بیماری را بروز دهند. از سوی دیگر، این آزمایش‌ها عمدتاً در بستگان درجه یک بیمارانی که قبلاً دارای یک جهش بیماری‌زای شناخته شده هستند، استفاده می‌شود تا افرادی که دارای جهش بیماری‌زا هستند شناسایی شوند(61). یکی دیگر از کاربردهای مهم آزمایش ژنتیک، تمایز HCM از سایر سندرم ها، به اصطلاح علل غیر سارکومریک، به دلیل وجود هیپرتروفی بطن چپ است که ممکن است نیاز به مدیریت متفاوتی داشته باشد(62). از نظر تاریخی، این ناهمگونی ژنتیکی و آللی عظیم، تجزیه و تحلیل های مولکولی را به دلیل توان عملیاتی کم فناوری های توالی یابی سنتی (نظیر توالی یابی سنگر)، دشوار، گران و وقت گیر کرده است. با این حال، پیشرفت های اخیر در فناوری های توالی یابی، توالی یابی سریع DNA ، دقیق و مقرون به صرفه را فراهم می کند. اکثر آزمایشگاه‌های تشخیصی بالینی در حال حاضر فناوری‌های نسل بعدی را برای آزمایش‌های معمول

	ژنی خود در کاردیومیوپاتی و تمرکز بر مناطق کدکننده به کار می‌گیرند. تخمین زده می‌شود که حدود 85 درصد جهش‌های ایجادکننده بیماری در نواحی کدکننده پروتئین ژنوم انسان قرار دارند(63, 64). پلتفرم‌های آزمایش گسترده‌تر، از جمله توالی‌یابی کل اگزوم و کل ژنوم، به طور فزاینده‌ای در دسترس و مقرون به صرفه هستند و ممکن است نقش بزرگ‌تری در مراقبت‌های بالینی و تحقیقات زیست‌پزشکی داشته باشند. این آزمایش‌ها امکان کشف ژن‌های جدید بیماری را ارائه می‌دهند و در نتیجه بینش‌های جدیدی را در مورد مکانیسم‌های بیماری و علت ارائه می‌دهند. پایگاه اطلاعاتی ACMG گزارش واریانت های بیماریزای شناسایی شده تصادفی را در 59 ژن که از نظر پزشکی قابل بررسی هستند پیشنهاد کرده است. این لیست شامل ژن هایی برای بیماری های قلبی ارثی است که منجر به ارجاع احتمالی بیماران به متخصصین قلب برای ارزیابی این بیماری های قلبی می شود. بنابراین یافته های ژنتیکی، برای کمک به دستیابی به بهترین نتایج برای بیماران و خانواده‌ها، همکاری با مراکز دارای تخصص خاص در زمینه ژنتیک قلبی عروقی باید مورد توجه قرار گیرد(65). لذا بررسی ژنتیکی موردی در افراد با سابقه خانوادگی در روند دست یافتن به جهش های جدید کمک قابل توجهی در روند تشخیص و درمان خواهد داشت که این مسئله در روند غربالگری نسل آینده مفید خواهد بود. با توجه به شیوع این بیماری و اهمیت دلایل ایجاد کننده بیماری و با توجه به اهمیت وراثت و عوامل ژنتیک در راستای تشخیص کمک به پیشگیری و درمان موثر موارد خانوادگی در این پژوهش بر آنیم تا با استفاده از NGS، به جهش های ژنتیکی جدید پی برده و راه کار مناسب برای پیشگیری و درمان پیش از وقوع موارد حاد توسط پزشک معالج به بیمار ارائه دهیم. در این تحقیق از خانواده های که حداقل یک تا دو فرد مبتلا به کاردیومیوپاتی توسط پزشک محترم تشخیص داده شده است برای بررسی ژنتیکی با استفاده از توالی یابی گستره اگزوم بهره خواهیم گرفت.
ضرورت اجرا	کاردیومیوپاتی یک بیماری نسبتاً نادر و مقاوم میوکارد است که در اثر عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می شود و با تغییرات ساختاری و عملکردی قلب مشخص می شود. به طور کلی کاردیومیوپاتی به کاردیومیوپاتی متسع (DCM)، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM)، کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک (ARVC)، کاردیومیوپاتی محدود کننده (RCM) و کاردیومیوپاتی طبقه بندی نشده طبقه بندی می شود(1, 2). کاردیومیوپاتی متسع یکی از علل اصلی نارسایی قلبی است که با اتساع بطن چپ و اختلال عملکرد سیستولیک مشخص می شود و در موارد شدید نیاز به پیوند قلب دارد.کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک شایع ترین نوع از کاردیومیوپاتی ارثی به دلیل جهش در ژن های متعدد است. کاردیومیوپاتی محدود کننده یک بیماری عضلانی قلب است که با سفتی دیواره‌های بطنی که منجر به اختلال عملکرد دیاستولیک، افزایش فشار انتهای دیاستولیک و گشاد شدن دهلیز ، مشخص می‌شود. کاردیومیوپاتی آریتموژنیک یک آسیب بافتی است که با جایگزینی میوکارد با بافت فیبرو چربی مشخص می شود، که ایجاد آریتمی، کاهش عملکرد سیستولیک و مرگ ناگهانی قلبی، به ویژه در بیماران جوان را تعیین می کند(3, 4). علل این کاردیومیوپاتی ها ممکن است ژنتیکی/خانوادگی یا غیر ژنتیکی و ایدیوپاتیک باشد. با وجود اینکه همپوشانی قابل توجهی بین زیرگروه های مختلف کاردیومیوپاتی وجود دارد، اما هر کدام یک علت ژنتیکی مشخص دارند. HCM و ARVC به ترتیب با تغییرات در پروتئین‌های سارکومر یا دسموزوم توضیح داده می‌شوند. حدود نیمی از موارد HCM ناشی از جهش در ژن‌های MYH7 و MYBPC3 است(5, 6). با این حال، ساختار ژنتیکی DCM بسیار پیچیده‌تر است. تا به امروز، بیش از 250 ژن در علت یا خطر DCM دخیل بوده اند، از جمله ژن های کد کننده برای پروتئین های اسکلت سلولی، سارکولنمال، میتوکندری، چرخه کلسیم، کوستامریک و پروتئین های سارکومریک. اگرچه اساس اتیولوژیک کاردیومیوپاتی ناقص است، مطالعات ژنتیکی اخیر نشان می دهد که بخش زیادی از موارد ممکن است با تغییرات در ژنوم غیر کد کننده توضیح داده شود(6). تاکنون، رایج‌ترین رویکرد برای آزمایش ژنتیکی در شرایط قلبی، پانل‌های ژنی هدفمند بوده است که شامل بیشتر یا همه ژن‌های دخیل در بیماری مورد نظر است، که این انتخاب به دلیل حساسیت به تشخیص عالی انجام می‌شود(7). با وجود اینکه توالی یابی سانگر ممکن است به طور موثر جهش عامل را در اختلالات ناشی از تغییرات ژنی در تعداد محدودی از ژنها را تشخیص دهد. با این حال، این روش مرسوم برای تشخیص بسیاری از اختلالات تک ژنی کارآمد نیست زیرا بیماری از نظر ژنتیکی بسیار ناهمگن است یا ژن(های) مسئول مورد بررسی قرار نگرفته است(8). NGS یا توالی یابی کل اگزوم (یا ژنوم) بیماران نشان داده است که می تواند رویکردهای کارآمدی در مطالعات بیماری های مندلی باشد (9) علاوه بر این، استفاده از این فناوری‌ها برای بیماری‌های پیچیده، از جمله کاردیومیوپاتی و سایر بیماری‌های قلبی عروقی،

	ممکن است منجر به یافته های جدید در زمینه ژنتیکی شود. با توجه به شیوع این بیماری و اهمیت دلایل ایجاد کننده بیماری و به علاوه اهمیت وراثت و عوامل ژنتیک در راستای تشخیص کمک به پیشگیری و درمان موثر موارد خانوادگی بر آنیم در این پژوهش با استفاده از تکنیک NGS، به ویژه در مواردی که بررسی جهش های شناخته شده و شایع با استفاده از روش تعیین توالی سنگر کمکی به تشخیص عوامل ژنتیکی نمیکند به جهش های ژنتیکی جدید پی برده و راه کار مناسب برای پیشگیری و درمان پیش از وقوع موارد حاد توسط پزشک معالج ارائه گردد لذا در این تحقیق خانواده هایی که حداقل یک یا دو فرد مبتلا به کاردیومیوپاتی در آنها شناسایی شده است برای توالی یابی گسترده اگزوم بهره گرفته خواهد شد. لازم به ذکر میباشد که با توجه به مطالعات اخیر، نقص ژنتیکی در یکسری از ژن ها با رد پیوند و ICD مرتبط است، لذا نتایج مطالعه ی حاضر به پزشک مربوطه اطلاع داده خواهد شد تا در مورد تصمیم گیری نهایی پیوند و ICD لحاظ شود.
بررسی متون	نامگذاری و طبقه بندی کاردیومیوپاتی ها از سال 1961، توسط گودوین و همکارانش منتشر شد(66) که می تواند اولین مقاله توصیفی از جنبه های بالینی کاردیومیوپاتی ها باشد. در اوایل سال 1957، بریجن (67) اصطلاح "کاردیومیوپاتی" را زمانی که به بیماری غیر کرونر قلب اشاره می کند، ابداع کرد، و اصطلاح "میوکاردیت" را فقط به بیماران مبتلا به بیماری التهابی با علت عفونی محدود می کرد. در سال 1980، سازمان جهانی بهداشت WHO کاردیومیوپاتی را به عنوان یک بیماری عضله قلب که علت آن ناشناخته بود تعریف کرد(68) و در سال 1995 WHO به همراه جامعه بین المللی و فدراسیون قلب و عروق ISFCاکارگروهی را برای تعریف و طبقه بندی کاردیومیوپاتی ها CM ایجاد کردند و طبقه بندی را گسترش دادند تا همه بیماری هایی را که عضله قلب را تحت تاثیر قرار می دهند (بیماری های میوکارد مرتبط با بیماری های قلبی)(69). در سال 2008، انجمن قلب و عروق اروپا ESC کاردیومیوپاتی را به عنوان اختلالی تعریف کرد که در آن عضله قلب از نظر ساختاری و عملکردی غیرطبیعی بود، در غیاب بیماری عروق کرونر، فشار خون بالا، بیماری دریچه‌ای قلب و بیماری‌های مادرزادی ساختاری که به اندازه کافی قوی بودند که باعث ایجاد آن شوند(10). در سال 2011، کالج آمریکایی قلب و عروق، همراه با AHA، طبقه بندی خود را که 5 سال قبل منتشر شده بود، با مشارکت خود Maron تأیید کردند(61). دو سال بعد، طبقه‌بندی MOGE(S) برای کاردیومیوپاتی‌ها ظاهر شد و شامل یک سیستم نام‌گذاری فنوژنوتیپی بود که توسط فدراسیون جهانی قلب تأیید شد، و سعی کرد از یک سیستم توصیفی از نام‌گذاری و نشانه‌گذاری برای تشخیص در عمل بالینی استفاده کند(70). اولین توصیف HCM توسط Schmincke و همکارانش در سال 1907 در نتایج کالبد شکافی انجام شد(71). در سال 1957، Brock آن را تنگی زیر دریچه آئورت نامید(72) و در همان سال، Donald Teare مقاله توصیفی خود را از 9 مورد کالبد شکافی منتشر کرد، که او آن را به عنوان هیپرتروفی نامتقارن قلب در بزرگسالان جوان توصیف کرده بود. هفت نفر دچار مرگ ناگهانی شده بودند. او برای اولین بار از بهم ریختگی رشته های میوکارد را بیان کرد و حتی آن را به عنوان یک هامارتوم عضلانی طبقه بندی کرد(73). در سال 1962 در مکزیک، فیشلدر و همکارانش یافته‌های بالینی، سمعی و اکتشافی را در بیمارانی که به نظر آنها تنگی زیر آئورت دینامیک دارند، توصیف کردند(74). در سال 1964، براونوالد، مورو و همکارانش بر اساس تجزیه و تحلیل 64 بیمار، وضعیتی را که تنگی زیرآئورت هیپرتروفیک ایدیوپاتیک نامیدند، مشخص کردند. در همان سال کوهن و همکارانش برای اولین بار آن را HCM نامید(75). در اینجا لازم به ذکر است که تا به امروز این بیماری به بیش از 75 روش مختلف نامیده شده است که باعث سردرگمی بیشتر در درک آن شده است(76). کیندل و همکارانش گزارش کردند که طبقه بندی علل کاردیومیوپاتی را می توان با ادغام ارزیابی توسط متخصص ژنتیک و آزمایش ژنتیک تا 70 درصد افزایش داد(77). در اواخر دهه 1970 و اوایل دهه 1980 Guy Fontaine و ARVC ، Frank Marcus را به عنوان یک کاردیومیوپاتی RV غالب توصیف کردند. از آن زمان، پیشرفت قابل توجهی نسبت به درک ما از ARVC صورت گرفته است، و این وضعیت به طور فزاینده ای به عنوان درگیری دو بطنی شناخته می شود(78).

فن‌آوری‌های NGS برای اولین بار در سال 2005 بیان شد و امکان توالی‌یابی موازی گسترده ژنوم انسان را فراهم کرد و مقیاس قابل‌توجهی نسبت به توالی‌یابی سنتی Sanger به دست آورد. فناوری‌های NGS اکنون می‌توانند کل ژنوم انسان را در عرض چند هفته توالی‌یابی کند. فن‌آوری‌های NGS امکان توالی‌یابی سریع کل ژنوم WGS و همچنین استراتژی‌های هدفمند با تمرکز بر مناطق مورد نظر، مجموعه ای از ژن های انتخابی یا همه مناطق کدکننده در ژنوم (توالی‌یابی اگزوم) را فراهم می‌کنند(79).

منابع

1. Yamada T, Nomura S. Recent findings related to cardiomyopathy and genetics. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(22):12522.

2. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: an overview. American family physician. 2017;96(10):640-6.

3. Maron B, Towbin J, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups. Circulation. 2006;113(14):1807-16.

4. Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, Jaquet K. Genetic restrictive cardiomyopathy: causes and consequences—an integrative approach. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(2):558.

5. Viswanathan SK, Sanders HK, McNamara JW, Jagadeesan A, Jahangir A, Tajik AJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage. PloS one. 2017;12(11):e0187948.

6. Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy. Current opinion in cardiology. 2010;25(3):198.

7. Walsh R, Cook SA. Issues and challenges in diagnostic sequencing for inherited cardiac conditions. Clinical Chemistry. 2017;63(1):116-28.

8. Rios J, Stein E, Shendure J, Hobbs HH, Cohen JC. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia. Human molecular genetics. 2010;19(22):4313-8.

9. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature. 2009;461(7261):272-6.

10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European heart journal. 2008;29(2):270-6.

11. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE (S) classification of cardiomyopathy for clinicians. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(3):304-18.

12. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation. 2005;112(9):1332-8.

13. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Łoskot G. Genetic heterogeneity of left-ventricular noncompaction cardiomyopathy. Clinical Cardiology: An International Indexed and

Peer‐Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease. .2008;31(5):201-4

Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, Głowacki J, Hu J, Lazar M, et al. Novel genetic .14 triggers and genotype–phenotype correlations in patients with left ventricular noncompaction. .Circulation: Cardiovascular Genetics. 2017;10(4):e001763

Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical .15 presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. Circulation: Cardiovascular Genetics. .2015;8(3):437-46

Beffagna G, Zorzi A, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Rigato I, Corrado D, et al. .16 .Arrhythmogenic cardiomyopathy. Oxford University Press; 2020

Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. Circulation research. .17 .2017;121(7):784-802

Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn J-D, et al. .18 Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. The American Journal of Human .Genetics. 2008;82(4):809-21

Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, Morgan J, et al. Mutations in the .19 Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. European heart journal. .2012;33(9):1128-36

Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene .20 .product NaV1. 5: Role in physiology and pathophysiology. Gene. 2015;573(2):177-87

Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in .21 arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy–overlap syndromes. Circulation. .2011;124(8):876-85

Brun F, Barnes CV, Sinagra G, Slavov D, Barbati G, Zhu X, et al. Titin and desmosomal .22 genes in the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Journal of medical .genetics. 2014;51(10):669-76

Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a .23 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. European heart journal. 2016;37(23):1850-8

Fadl S, Wåhlander H, Fall K, Cao Y, Sunnegårdh J. The highest mortality rates in childhood .24 dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis. Acta Paediatrica. .2018;107(4):672-7

Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric .25 cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. .Future cardiology. 2013;9(6):817-48

Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse .26

.genetic architecture. Nature reviews cardiology. 2013;10(9):531–47

Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, de Gonzalo-Calvo D, Cesar S, Carro E, et al. .27
.Genetic basis of dilated cardiomyopathy. International Journal of Cardiology. 2016;224:461–72

Li C-J, Chen C-S, Yiang G-T, Tsai AP-Y, Liao W-T, Wu M-Y. Advanced evolution of .28
.pathogenesis concepts in cardiomyopathies. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(4):520

Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, et al. Filamin .29
C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic
.cardiomyopathy phenotype. International journal of cardiology. 2020;307:101–8

Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. .30
.Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009;324(5923):98–102

Hamilton RM, Fidler L. Right ventricular cardiomyopathy in the young: an emerging challenge. .31
.Heart Rhythm. 2009;6(4):571–5

Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, Polacheck WJ, Benson CC, Swist S, et al. Titin mutations in .32
iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. Science.
.2015;349(6251):982–6

Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Rydzanicz M, et al. .33
Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy–prevalence and genotype–phenotype
.correlations. PLoS One. 2017;12(1):e0169007

Gigli M, Begay RL, Morea G, Graw SL, Sinagra G, Taylor MR, et al. A review of the giant .34
protein titin in clinical molecular diagnostics of cardiomyopathies. Frontiers in cardiovascular
.medicine. 2016;3:21

Herrero-Galán E, Domínguez F, Martínez-Martín I, Sánchez-González C, Vicente N, .35
Lalaguna L, et al. Conserved cysteines in titin sustain the mechanical function of cardiomyocytes.
.bioRxiv. 2020:2020.09. 05.282913

Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape .36
of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. Genetics
.in Medicine. 2014;16(8):601–8

Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, et al. Genetic basis of .37
cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling.
.Scientific reports. 2018;8(1):1998

Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of .38
hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology.
.2015;65(12):1249–54

Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto I. Occurrence of clinically .39
diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. The American journal of cardiology.
.2016;117(10):1651–4

Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. The Lancet. .40
.2015;385(9970):812–24

Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RH, Udelson JE, et al. Risk stratification and .41
outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy≥ 60 years of age. Circulation.
.2013;127(5):585-93

Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic .42
cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary
.management strategies. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(18):1915-28

Aro AL, Nair SG, Reinier K, Jayaraman R, Stecker EC, Uy-Evanado A, et al. Population .43
burden of sudden death associated with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation.
.2017;136(17):1665-7

Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic cardiomyopathy: an overview of .44
.genetics and management. Biomolecules. 2019;9(12):878

Marian AJ, Wu Y, Lim D-S, McCluggage M, Youker K, Yu Q-t, et al. A transgenic rabbit .45
model for human hypertrophic cardiomyopathy. The Journal of clinical investigation.
.1999;104(12):1683-92

Van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, Michels M, Lamers JM, Winegrad S, et al. Cardiac .46
myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency,
.deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction. Circulation. 2009;119(11):1473-83

Tariq M, Ware SM. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. .47
.World journal of cardiology. 2014;6(11):1156

Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and .48
.treatment. ESC heart failure. 2019;6(6):1128-39

Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive .49
cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. The Journal of
.clinical investigation. 2003;111(2):209-16

Kaski JP, Syrris P, Burch M, Tome-Esteban M-T, Fenton M, Christiansen M, et al. Idiopathic .50
restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes.
.Heart. 2008;94(11):1478-84

Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, Frishman G, Ruepp A, Frishman D, et al. Genetic .51
spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing.
.PLoS One. 2016;11(9):e0163362

Pruszczyk P, Kostera-Pruszczyk A, Shatunov A, Goudeau B, Dramińska A, Takeda K, et al. .52
Restrictive cardiomyopathy with atrioventricular conduction block resulting from a desmin
.mutation. International journal of cardiology. 2007;117(2):244-53

Brodehl A, Pour Hakimi SA, Stanasiuk C, Ratnavadivel S, Hendig D, Gaertner A, et al. .53
Restrictive cardiomyopathy is caused by a novel homozygous desmin (DES) mutation p. Y122H
.leading to a severe filament assembly defect. Genes. 2019;10(11):918

Marrone D, Zampieri F, Basso C, Zanatta A, Thiene G. History of the discovery of .54
Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The history of arrhythmogenic cardiomyopathy (AC) is a
paradigm in the progress of Cardiovascular Medicine knowledge, from nosology to diagnosis,

treatment, and prevention. In this review, we focus on the discovery of this heart muscle disease at the beginning of Modern Medicine, something you cannot find on the Internet or PubMed. .Oxford University Press; 2019

Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of .55 clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a .multicenter study. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(6):1512-20

Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular .56 .cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? Cardiovascular Pathology. 2006;15(1):11-7

Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. The Lancet. .57 .2017;390(10092):400-14

Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. Current cardiology .58 .reports. 2013;15:1-8

Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated .59 .cardiomyopathy. European journal of heart failure. 2018;20(2):228-39

Tariq M, Le T-T, Putnam P, Kindel S, Keddache M, Ware SM. Targeted capture and .60 massively parallel sequencing in pediatric cardiomyopathy: development of novel diagnostics. .Cardiogenetics. 2012;2(1):e7

Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA .61 guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice .Guidelines. Circulation. 2011;124(24):e783-e831

Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, et al. MEK-ERK pathway .62 modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated .with the Raf1(L613V) mutation. The Journal of clinical investigation. 2011;121(3):1009-25

Tariq M, Belmont JW, Lalani S, Smolarek T, Ware SM. SHROOM3 is a novel candidate for .63 .heterotaxy identified by whole exome sequencing. Genome biology. 2011;12(9):1-13

Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing .64 .identifies the cause of a mendelian disorder. Nature genetics. 2010;42(1):30-5

Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. New England .65 .Journal of Medicine. 2014;370(25):2418-25

Goodwin J, Gordon H, Hollman A, Bishop M. Clinical aspects of cardiomyopathy. British .66 .medical journal. 1961;1(5219):69

Brigden W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. The .67 .Lancet. 1957;270(7008):1243-9

Brandenburg R. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of .68 .cardiomyopathies. Heart. 1980;44(6):672-3

Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and .69 Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies.

.Circulation. 1996;93:841-2

Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE (S) .70 classification for a phenotype–genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World .Heart Federation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(22):2046-72

Schmincke A. Ueber linkseitige muskulöse Conusstenosen1. DMW-Deutsche Medizinische .71 .Wochenschrift. 1907;33(50):2082-3

Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. Guy's .72 .Hospital reports. 1957;106(4):221-38

Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. British heart journal. .73 .1958;20(1):1

Fishleder B, Bermudez F, Friedland C. Estenosis subaórtica dinámica. Su diagnóstico clínico .74 .y por métodos gráficos externos. Arch Inst Cardiol Mex. 1962;32:430-51

Cohen J, Effat H, Goodwin J, Oakley C, Steiner R. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. .75 .British Heart Journal. 1964;26(1):16

Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophie cardiomyopathy: A discussion of nomenclature. The .76 .American journal of cardiology. 1979;43(6):1242-4

Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, et al. Pediatric .77 cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. Journal of cardiac failure. .2012;18(5):396-403

.Marcus FI. Guy Fontaine: a pioneer in electrophysiology. Clinical Cardiology. 1998;21(2):145 .78

Norton N, Li D, Hershberger RE. Next-generation sequencing to identify genetic causes of .79 .cardiomyopathies. Current opinion in cardiology. 2012;27(3):214-20

اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی

اهداف کاربردي:

تعیین تغییر ژنتیکی در افراد مبتلا به کاردیومیوپاتی با بهره گیری از توالی یابی اگزوم (WES) وآگاهی به خانواده ی فرد مبتلا و شناسایی افراد ناقل در خانواده برای ارائه مشاوره و پیشگیری پیش از وقوع موارد حاد

با توجه به مطالعات اخیر، نقص ژنتیکی در یکسری از ژن ها با رد پیوند و ICD مرتبط است، لذا نتایج مطالعه ی حاضر به پزشک مربوطه اطلاع داده خواهد شد تا در مورد تصمیم گیری نهایی پیوند و ICD لحاظ شود.

اهداف (خروجي ها) اصلي طرح8 :

بررسي ژنتیکی بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی در افرادی با سابقه خانوادگی بر اساس بررسي توالی یابی اگزوم جهت دسترسی به جهش های جدید در ژن هاي شایع و غیر شایع با استفاده از NGS در بیماران غیر سندرمیك

اهداف (خروجي ها) اختصاصي طرح9 :

تعین نقص ژنتیکی در بیماران کاردیومیوپاتی با فنوتیپ severe که کاندید ICD و پیوند هستند و مقایسه یافته ها با نقص ژنتیکی در بیماران کاردیومیوپاتی با Medical follow-up

اهدف کاربردي طرح10 :

	آگاهی به خانواده ی فرد مبتلا و افراد ناقل در خانواده برای ارائه مشاوره و پیشگیری پیش از وقوع موارد حاد امکان استفاده از جهش های پیدا شده به عنوان یک عامل کمک کننده جهت غربالگری پیش از تولد به ویژه در موارد خانوادگی
فرضیات یا سوالات پژوهشی	آیا رابطه معنی داری بین جهش های پیدا شده در بیمار انتخاب شده و نوع بیماری در این مطالعه دیده می شود یا خیر؟ آیا تغییرات ژنتیکی با بیماری ارتباط دارد؟ آیا تغییرات پیدا شده می تواند به عنوان یک بیومارکر در غربالگری پیش از تولد در نظر گرفته شودیا خیر؟
مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن	جامعه آماری شامل فرد یا افراد مبتلا به کاردیومیوپاتی است که در این مطالعه برای افراد مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان قلب شهید رجايي پس از تشخیص بیماری توسط پزشک محترم به‌وسیله‌ی علایم بالینی و سمعی و آزمایشات بالینی، فرم های رضایت نامه تصویب شده براساس کمیته اخلاق وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اخذ مي گردد. معیار ورود به مطالعه داشتن علامت باليني مربوط به بيماري كاردیو میوپاتی است که عبارتند از: تنگی نفس در زمان فعالیت ودر موارد شدیدتر بیماری در زمان استراحت ، ودر موارد شدیدتر سرفه خشک مکرر، گاهی همراه با خلط خونی یا کف دار تورم دست و پا و تورم شکم (در کاردیومیوپاتی پیشرفته با درگیری سمت راست قلب) خستگی بیش‌ازحد معمول ضربان قلب نامنظم و تپش قلب سرگیجه، سبکی سر و غش کاهش اشتها ، کاهش میل جنسی سپس بیمار براي انجام نمونه گيري به آزمایشگاه کاردیوژنتیك ارجاع داده خواهند شد و در آنجا جمع آوری سوابق بیمار از فرد کاندید و همچنین مشاوره جهت تکمیل اطلاعات و شجره ی خانوادگی صورت میپذیرد. متغیرهای گوناگون شامل سابقه خانوادگي بيماري مادرزادي قلبي، سابقه بيماري در مادر در حين بارداري، سابقه بيماري هاي ژنتيكي ديگر در خانواده فرد، مشخصات فنوتيپي، وجود سابقه فوت ناگهاني در خانواده فرد، داروهای مصرفی و غیره بوسیله پرسشنامه از قبل طراحي شده ثبت خواهد شد. همچنین عدم تمایل بیمار به ادامه مطالعه به عنوان معیار خروج در مطالعه حاضر در نظرگرفته می شوند. سپس نمونه فرد برای توالی یابی کامل اگزوم NGS اماده خواهد شد.
روش اجرا	از بین افرد مبتلا به کاردیومیوپاتی مراجعه کننده به بخش اورژانس، 10 فرد مبتلا با سابقه ی خانوادگی مثبت انتخاب می شود، 5 فرد کاندید ICD و یا پیوند (گروه case) و 5 فرد کاندید Medical follow-up (گروه control). معیارهای ورود و خروج مناسب برای فرد در نظر گرفته خواهد شد. از فرد، فرم رضایت نامه تصویب شده براساس کمیته اخلاق وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اخذ مي گردد. سپس 5 سي سي خون تازه از افراد انتخاب شده، در لوله های حاوی ضد انعقادEDTA جمع آوری شده و در مرحله بعد جهت بررسي هاي مولكولي، استخراج DNA با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع salting out، انجام می شود . نمونه ی DNA فرد مبتلا جهت آزمایشات تکمیلی شامل انجام توالی یابی اگزوم جهت دست یافتن به تغییرات جدید و یا ژنهای مرتبط با بیماری که پیش از این در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار نگرفته است ارسال خواهد شد و مجددا تمامی نتایج توسط کارشناسان آنالیز خواهد شد. از مجموع نتایج NGS براي مشخص كردن علل ژنتيكي بيماري با

	استفاده از انالیز بیوانفورماتیک بهره گیری خواهد شد و در صورت وجود جهش بیماری زا صحت و راستی آزمایی برای سایر افراد مبتلا و غیر مبتلا در خانواده بیمار انجام میگیرد. بر این اساس پس از طراحی پرایمر برای تغییر مورد نظر و تکثیر به روش PCR، تغییر توسط توالی یابی به روش سنگر بررسی خواهد شد.
روش محاسبه حجم نمونه و تعدادآن	این مطالعه از نوع case-control بوده و تعداد بیمار در نظر گرفته شده با توجه به مطالعات ژنتیک مشابه و هزینه های مطرح شده، می باشد.
ملاحظات اخلاقی	در این پژوهش بمنظور رعایت اصول اخلاقی موارد زیر رعایت خواهند شد: 1. تمام اطلاعات بیماران، بدون نام و محرمانه حفظ خواهند شد. 2. مداخله منتسب به پژوهش است لذا تامین بودجه مالی از معاونت چژوهشی بوده و هیچ هزینه ای به بیمار تحمیل نخواهد شد. 3. رضایت کتبی بیمار مبنی بر استفاده از اطلاعات پرونده، اخذ خواهد شد. 4. سلامت ایمنی بیماران حفظ و رعایت می شود. 5. به بيماراني كه در مطالعه شركت مي كنند، در زمان مناسب و به روش مناسب، آگاهي لازم در مورد امكانات موجود در زمينه ي بيماري داده مي شود. ضمناً اگر به دلايلي، درمان يكي از بستگان بيمار لازم باشد، پزشك پس از اخذ رضايت فرد مورد مطالعه يا نماينده ي قانوني وي، به بستگان او اطلاعات لازم را ارائه مي كند. 6. در صورتيكه مطالعه، نتايج پيشگويي كننده اي در ارتباط با سلامت يا ساير جنبه هاي زندگي بستگان يا نزديكان آزمودني داشته باشد، با حفظ محرمانگی به ابشام اطلاع داده خواهد شد.
محدودیتهای اجرایی طرح وروش کاهش آنها	در حال حاضر با توجه به اینکه استفاده از روش توالی یابی نسل بعدی NGS برای بیماران خارج از کشور انجام می پذیرد لذا انجام خدمت همراه با هزینه های سنگین و همچنین زمان طولانی همراه می باشد همچنین برای رسیدن به نتایج کاربردی تر انجام آزمایش برای بیمار شرکت کننده در طرح با سابقه ی خانوادگی مرتبط لازم و ضروری است که این مسئله روند دسترسی به نمونه را کند خواهد کرد. انجام NGS برای موارد خانوادگی و دست یافتن به جهش های شایع و جدید این امکان را برای سایر افراد مبتلا فراهم میسازد تا با کاهش هزینه و در مدت زمان کوتاه تر به نتیجه مناسب دست پیدا کنند.

هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

نام خدمت	نام مؤسسه ارائه کننده خدمت	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد ـ ریال	قیمت کل ـ ریال
استخراج DNA		20	250,000	5,000,000
توالی یابی اگزوم (WES)		10	100,000,000	1,000,000,000
پرایمر		10	5,000,000	50,000,000
PCR		300	20,000	6,000,000
سکانس		300	1,500,000	450,000,000

جمع کل هزینه های طرح

هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی)	هزینه مواد مصرفی	هزینه مواد غیر مصرفی	هزینه تجهیزات،موادوخدمات موجوددر مرکز	هزینه مسافرت	هزینه چاپ و تکثیر	سایر هزینه ها	جمع کل هزینه ـ ریال
0	0	0	1,511,000,000	0	0	0	1,511,000,000