

# ژنتیک و ژنومیکس خطر آریتمی: استراتژی های فعلی و پیش رو برای جلوگیری از مرگ ناگهانی در اثر مشکلات قلبی

مرگ ناگهانی یک مشکل عمده‌ی بهداشت عمومی جهانی است. علیرغم تنوع در تعاریف، منبع داده‌ها و روش‌های اپیدمیولوژیک، تخمین زده می‌شود که مرگ ناگهانی با علت قلبی (SCD) حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از کل مرگ‌ها و ۵۰ درصد از مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را شامل می‌شود. این درصد تنها در ایالات متحده آمریکا شامل ۴۵۰۰۰۰ مرگ در سال است. از SCD به عنوان یک رویداد کشنده، غیرمنتظره و بدون تظاهر بیرونی مانند زخم یاد می‌شود که تا یک ساعت پس از شروع علائم در یک فرد سالم رخ می‌دهد در مواردی دیگر به صورت یک مرگ بدون علائم قبلی در عرض ۲۴ ساعت از زمانی که فرد در سلامت بوده است، رخ می‌دهد.

## تعاریف

**مرگ ناگهانی:** یک رویداد کشنده، بدون ضربه و غیرمنتظره که در عرض ۱ ساعت از شروع علائم در یک فرد به ظاهر سالم رخ می‌دهد، یا یک مرگ بدون علائم در عرض ۲۴ ساعت از زمانی که فرد در وضعیت سلامت خوب دیده می‌شود، رخ می‌دهد.

**مرگ ناگهانی قلبی:** مرگ ناگهانی که در حضور یک بیماری قلبی شناخته شده و بالقوه کشنده رخ می‌دهد، زمانی که کالبد شکافی یک ناهنجاری قلبی یا عروقی را علت احتمالی آن رویداد شناسایی کرده باشد، یا زمانی که یک آریتمی قلبی به عنوان علت احتمالی رویداد کشنده در نظر گرفته شود.

**ایست قلبی ناگهانی:** توقف هر گونه فعالیت مکانیکی



## معصومه کهندانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



نظر از سن SCD در مردان شایع تر از زنان است. بیماری شریان کرونری آترواسکلروتیک و عوارض آن علت اصلی SCD در عموم افراد است همچنین سایر شرایط دژنراتیو مانند بیماری دریچه‌ای و نارسایی قلبی نیز در افراد مسن شایع است و در خطر SCD نقش دارد.

اپیدمیولوژی SCD در جوانان (بالای ۳۵ سال) متنوع تر است و همچنین شامل بیماری عروق کرونر زودرس و همچنین کاردیومیوپاتی‌ها، سندرم‌های آریتمی، بیماری مادرزادی قلبی، بیماری التهابی حاد و علل سم‌شناسی است. علاوه بر این، بخش قابل توجهی از SCD در جوانان بعد از ارزیابی جامع پس از مرگ، از جمله معاینه سم‌شناسی و بررسی آسیب‌شناسی متخصص، که به عنوان مرگ ناگهانی منفی کالبد شکافی یا سندرم مرگ ناگهانی آریتمی (SADS) شناخته می‌شود، بدون توضیح باقی می‌ماند.

ناهمگونی علل و محرک‌های SCD، همراه با مشکل بودن جمع‌آوری تعداد زیادی از موارد با فنوتیپ خوب، باعث عدم درک کامل اساس ژنتیکی SCD در جوانان شده است. با این حال، با هدایت تحقیقات اولیه در مورد SCA و SCD در جوانان، در سه دهه گذشته شاهد تغییر چشمگیری در رویکرد به اختلالات نادر و شایع قلبی بوده‌ایم که نقش آنها را در خطر ارثی SCA آشکار کرده است. در این بررسی، ما دانش فعلی در مورد ژنتیک و ژنومیک SCD، از جمله خطر ارثی و فارماکوژنومیک، و نقش آینده ژنومیک در پیش‌بینی SCD را خلاصه می‌کنیم.

### وراثت و خطر SCD

مشاهدات اولیه مبنی بر اینکه SCD دارای زمینه‌ی ژنتیکی است به بیش از ۲۰ سال قبل باز می‌گردد. در سال ۱۹۹۸ برای اولین بار سابقه خانوادگی SCA در یکی از بستگان درجه اول مشاهده شد که به طور مستقل با وقوع انفارکتوس میوکارد یا SCA ثانویه به بیماری قلبی مرتبط است. آنالیز مجدد نشان داد که سابقه ابتلا زودهنگام والدین به مرگ ناگهانی (پس از تعدیل برای سابقه والدین انفارکتوس میوکارد و سایر عوامل خطر) با افزایش احتمال SCA مرتبط است. مطالعه آینده نگر پاریس I، خطر نسبی مرگ ناگهانی برای افراد با سابقه مرگ ناگهانی والدین را ۱.۸ تعیین کرد. اگر هر دو والد به طور ناگهانی فوت کرده

قلبی با فروپاشی همودینامیک بعدی، همانطور که با عدم وجود علائم گردش خون تأیید می‌شود.

**سندرم مرگ آریتمی ناگهانی:** مرگ ناگهانی به دنبال ایست قلبی که پس از ارزیابی جامع پس از مرگ، از جمله معاینه سم‌شناسی و بررسی آسیب‌شناسی متخصص، غیرقابل توضیح باقی می‌ماند. همچنین به عنوان مرگ ناگهانی کالبد شکافی منفی شناخته می‌شود.

**سندرم مرگ ناگهانی نوزاد:** مرگ ناگهانی و غیرقابل توضیح یک نوزاد کمتر از ۱ سال.

زمانی که کالبد شکافی یک ناهنجاری قلبی یا عروقی را به عنوان علت احتمالی مرگ شناسایی کند یا زمانی که آریتمی قلبی به عنوان علت احتمالی مرگ در نظر گرفته شود، از اصطلاح SCD در زمان وجود یک مورد شناخته شده به کار می‌رود (یعنی زمانی که با معاینه پس از مرگ هیچ علت غیر قلبی آشکاری شناسایی نشده است). SCD محتمل‌ترین پیامد ایست قلبی ناگهانی (SCA)، توقف هر گونه فعالیت مکانیکی قلبی، همراه با فروپاشی همودینامیک بعدی است که با عدم وجود علائم گردش خون تأیید می‌شود. SCD و SCA اغلب ناشی از tachyarrhythmias بطنی، به ویژه فیبریلاسیون بطنی (VF) است برخلاف tachyarrhythmias تصور بر این است که bradyarrhythmias در تعداد کمی از موارد SCD نقش دارد. چندین عامل محیطی برای افزایش خطر SCA و SCD از جمله مصرف بیش از حد دارو، چاقی، دیابت شیرین و گرم‌زدگی شناخته شده‌اند.

علیرغم افزایش نرخ احیا در دهه گذشته، میزان بقا پس از SCA خارج از بیمارستان تقریباً ۱۰٪ است. با این وجود، سیاست‌هایی با هدف گسترش دسترسی به احیای قلبی ریوی زودهنگام و با کیفیت بالا و دفیبریلاتورهای خارجی خودکار در جامعه، نسبت افراد مبتلا به SCA را که درمان مناسب دریافت می‌کنند افزایش داده است.

سن یک پیش‌بینی‌کننده قوی برای خطر SCD در جمعیت عمومی است؛ به طوری که اضافه شدن هر سال به سن فرد با افزایش بروز SCD بین ۰.۶ تا حدود ۱.۴ در هر ۱۰۰۰ نفر همراه است. در کودکان، نوجوانان و جوانان، خطر کلی سالانه بسیار کمتر از این مقدار (از ۱ تا ۱۰ مرگ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال) است. صرف

مندلی با نفوذ ناقص در نظر گرفته می‌شوند که توسط وریته‌های نادر بیماری زا (وریته‌های ژنتیکی بیماری زا) در ژن‌های منفرد (مونوزن) با بیان فنوتیپ متغیر ایجاد می‌شوند. بنابراین، وریته‌های نادر معمولاً ارثی هستند یا می‌توانند به طور پراکنده در افراد ایجاد شوند (وریته‌های دنوو). وریته‌های نادر می‌توانند مخصوص یک خانواده باشند، یعنی در سایر خانواده‌های آسیب‌دیده یا پایگاه‌های اطلاعاتی جمعیت عمومی، مانند پایگاه داده‌های تجمع ژنوم (gnomAD)، که شامل داده‌های مربوط به توالی‌یابی اگزوم و کل ژنوم بیش از ۱۴۰۰۰۰ نفر است، وجود ندارند. با این حال، با توجه به اینکه شیوع این شرایط از ۱ در ۵۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰ نفر در جمعیت عمومی متغیر است، وریته‌های بیماری زا هنوز هم می‌توانند در پایگاه‌های داده جمعیت عمومی وجود داشته باشند (البته بسیار نادر). شیوع احتمالی این آلل‌های متغیر (با توجه به اینکه هر فرد دارای یک جفت آلل در یک مکان ژنومی خاص از یک ژن اتوزومی است، یکی در هر کروموزوم)، که به عنوان فراوانی آلل جزئی آن (MAF) توصیف می‌شود، را می‌توان با شیوع بیماری، نسبت بیماری که می‌تواند به گونه‌هایی در ژن مورد نظر نسبت داد، و شیوع مناطق با ریت جهش بالای ژنوم یا وریته‌های مؤسس خاص جمعیت تخمین زد. به طور کلی انتظار می‌رود MAF کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰ نفر باشد، اگرچه این آستانه برای اختلالات کمتر نادر مانند کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (با شیوع ۱ در ۵۰۰) نسبت به اختلالات بسیار نادر مانند سندرم QT (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰) کوتاه با شیوع متفاوت است.

ارزیابی ژنتیکی بستگان درجه یک برای آن دسته از ژن‌هایی که با تظاهرات بالینی یک بیماری (فنوتیپ) مرتبط هستند، نقش مهمی در کشف شرایط ارثی زیربنایی SCD و SADS دارد. در واقع، تا ۵۰ درصد از خانواده‌های افراد مبتلا به SADS را می‌توان با یک بیماری ارثی، اغلب یکی از آریتمی‌های ژنتیکی قلب فوق‌الذکر LQTS، BrS، یا تاکی کاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیک و همچنین نسبت کمی با کاردیومیوپاتی تشخیص داد. دومی به دلیل عدم وجود یافته‌های ساختاری قلب در کالبد شکافی متوفی غیرمنتظره است، اما احتمالاً با ناهنجاری‌های ساختاری ظریفی همراه است که قبل از تظاهر ناهنجاری‌های

باشند، خطر ۹ برابر افزایش می‌یابد. با این حال، سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی خطر انفارکتوس حاد میوکارد را افزایش نمی‌دهد، که نشان دهنده عوامل خطر متفاوت برای مرگ ناگهانی و انفارکتوس میوکارد است. یک مطالعه گذشته نگر، مورد-شاهدی فنلاندی تأیید کرد که به نظر می‌رسد SCD به عنوان تظاهر یک رویداد حاد کرونری در خانواده‌های خاصی دیده می‌شود. علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که افراد با سابقه خانوادگی SCD احتمال بیشتری برای ایست قلبی به دلیل VF پس از انفارکتوس میوکارد نسبت به افراد کنترل داشتند. اگرچه اساس ژنتیکی اختلالات چند عاملی مانند انفارکتوس میوکارد و SCD ناشی از VF احتمالاً پیچیده است، این مطالعات اولیه راه را برای کشف سهم ژنتیکی در VF و خطر SCD باز کردند.

### مرگ ناگهانی در جوان

تقریباً یک سوم موارد SCD در کودکان و جوانان ( $\leq 35$  سال) را می‌توان به بیماری‌های ساختاری، از جمله اختلالات ژنتیکی مانند کاردیومیوپاتی (کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کاردیومیوپاتی آریتموژنیک، یا کاردیومیوپاتی متسع) نسبت داد. در مقیاس وسیع، تشخیص قبلی تنها در بخش کوچکی از بیماران وجود داشت و SCD اغلب اولین علامت بود. بنابراین، معاینه پس از مرگ نقش اساسی در ارزیابی SCD مشکوک دارد و دستورالعمل‌های خاصی برای تشخیص دقیق SCD ایجاد شده است. این فرآیند نیازمند ارزیابی متخصص برای اطمینان از صحت است، به ویژه به این دلیل که آسیب شناسان عمومی تمایل به تشخیص بیش از حد کاردیومیوپاتی آریتموژنیک و تشخیص نادرست قلب از نظر مورفولوژیکی طبیعی (یعنی SADS) دارند. تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد SCD در جوانان پس از کالبد شکافی بدون توضیح باقی می‌ماند (شکل ۱) که نشان دهنده سندرم‌های آریتمی تک‌ژنیک به عنوان علت احتمالی مرگ است. اینها شامل سندرم QT طولانی (LQTS)، سندرم بروگادا (BrS)، و تاکی کاردی بطنی چند شکلی کاتکول آمینرژیک است که همگی با ناهنجاری‌های عملکرد الکتریکی میوکارد که در طول زندگی قابل تشخیص هستند و عدم وجود ناهنجاری‌های ساختاری آشکار در کالبد شکافی مشخص می‌شوند. کاردیومیوپاتی‌های ارثی و سندرم‌های آریتمی به طور معمول به عنوان اختلالات اتوزومال غالب



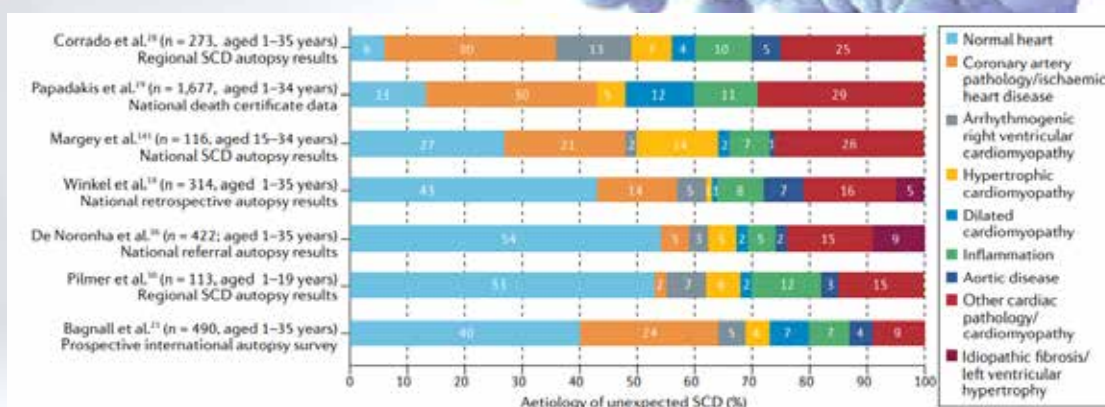
برای اولین بار در سال ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و سپس توسط چندین مطالعه دیگر تأیید شد. این مطالعات وریده‌های احتمالی بیماری‌ها را در ژن‌های دخیل در سندرم‌های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی‌ها در ۱۳ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به SADS نشان دادند (جدول ۱). کاربرد تشخیصی اضافی آزمایش ژنتیک به ویژه در زنان مبتلا به SCD و در کودکان و نوجوانان مبتلا به SCD مهم است، در حالی که بازده تشخیصی نتایج فوری قابل عمل در نوزادان مبتلا به SCD کمتر از ۵٪ است. مطالعات مثلث‌سازی ژنتیکی افراد مبتلا و والدین بی‌تأثیر آنها ممکن است در روشن کردن علل تک‌زایی SCD (به‌ویژه در حضور وریده‌های مبهم) مفید باشد.

ساختاری پاتولوژیک نادیده گرفته شده‌اند یا خطر آریتموژنیک وجود دارد. بنابراین، آزمایش ژنتیکی پس از مرگ متمرکز بر ژن‌های مرتبط با بیماری قلبی، که به عنوان کالبد شکافی مولکولی نیز شناخته می‌شود، برای کاربرد تشخیصی آن در بیماران مبتلا به SCD غیرقابل توضیح نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در سال ۱۹۹۹، اولین آزمایش مولکولی پس از مرگ بر روی زنی ۱۹ ساله انجام شد که پس از غرق شدن از آب خارج شد اما نجات پیدا نکرد و جان باخت، با شناسایی یک نوع جدید در KCNQ1 (که کانال پتاسیم ولتاژ-دریچه Kv7.1 را کد می‌کند، همچنین به عنوان KvLQT1 شناخته می‌شود) که مسئول LQTS وریده ۱ است. آزمایش ژنتیکی مرگبار در SADS Decedents

جدول ۱ | بازده آزمایش ژنتیکی در SadS، SCD یا Sud

گروه	تعداد تحت آزمایش ژنتیک	تعداد با واریانت بیماری‌زا (احتمالی)	بازده (%)
SADS	۵۹	۱۷	۲۹
	۳۰۲	۴۰	۱۳
SCD	۱۲	۳	۲۵
	۱۱۳	۳۱	۲۷
SUD	۱۷	۶	۳۵
	۶۱	۲۱	۳۴
	۱۷۳	۴۵	۲۶
	۳۲۷	۶۷	۱۸

SADS: سندرم مرگ آریتمی ناگهانی. SCD: مرگ ناگهانی قلبی. SUD: مرگ ناگهانی و غیر قابل توضیح.



شکل ۱ | علت SCD غیر منتظره: داده‌های مجموعه‌های کالبد شکافی بین‌المللی و گواهی‌های مرگ نشان می‌دهد که مرگ ناگهانی قلبی غیرمنتظره (SCD) اغلب در غیاب ناهنجاری‌های ساختاری آشکار قلب، به‌ویژه در بخش جوان‌تر جمعیت رخ می‌دهد. با این حال، نسبت قلب‌های طبیعی و سایر علل متغیر و وابسته به جمعیت و نوع داده است.

بالینی هدایت نشده) در بیماران مبتلا به SADS تأثیر بگذارد. آزمایش ژنتیکی با هدف حضور ناهنجاری های ساختاری در معینه پس از مرگ، در تأیید تشخیص و ارزیابی اعضای خانواده کاربرد بیشتری دارد. رهنمودهای فعلی و اسناد توافقی متخصصان، آزمایش ژنتیکی پس از مرگ، همراه با ارزیابی بالینی خویشاوندان خونی، در بررسی SCD غیرقابل توضیح را توصیه می کنند.

### بازماندگان SCA

آزمایش بالینی سیستماتیک و جامع در بازماندگان SCA بدون تشخیص قلبی مشهود در تظاهرات اولیه، در نتیجه بیماران مبتلا به سندرم های حاد کرونر یا بیماری های ساختاری آشکار را حذف می کند، علت زمینه ای را در حداکثر سه چهارم بیماران شناسایی کرده است (شکل ۲). بخش قابل توجهی از این تشخیص ها اختلالات ژنتیکی نادر هستند و آزمایش ژنتیکی با هدایت فنوتیپ می تواند وریده های بیماری زای ژن های دخیل در شایع ترین سندرم های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی را در نیمی از بیماران نشان دهد (جدول ۲). داده های ثبت CASPER نشان داد که ۴۷ درصد از بازماندگان SCA اولیه غیرقابل توضیح و ۲۴ درصد از اعضای خانواده شان که تحت ارزیابی قرار می گیرند، دارای وریده های بیماری زا در ژن های مرتبط با بیماری های قلبی ارثی هستند. پیگیری گروه CASPER و یک گروه دانمارکی با ویژگی های مشابه نشان داد که تا یک پنجم افراد بدون تشخیص پس از ارزیابی اولیه می توانند تشخیص قلبی را از طریق آزمایش های بالینی مکرر و آزمایش های ژنتیکی اضافی دریافت کنند.

ارزیابی قلبی خانوادگی، از جمله ارزیابی ژنتیکی هدفمند، می تواند منجر به تشخیص در ۶۲ درصد از خانواده های بیماران مبتلا به SCA غیرقابل توضیح شود که ۵۰ درصد از بستگان تشخیص ژنتیکی دریافت می کنند. در غیاب فنوتیپ قلبی بالینی پس از ارزیابی جامع، بازده آزمایش ژنتیکی پایین است. در یک مطالعه، یک وریده ای بیماری زا در ژن های مرتبط با سندرم های آریتمی اولیه و کاردیومیوپاتی ها در ۱۱ درصد از بیماران مبتلا به SCA غیرقابل توضیح (VF ایدیوپاتیک) در مقایسه با ۲۵ درصد از بیماران با فنوتیپ قلبی شناسایی شد. در مطالعات دیگر، بسته به تکنیک مورد استفاده (یک پانل گسترده

اکثر مطالعات ژنتیکی در مورد موارد SCD غیرقابل توضیح، گذشته نگر و از مراکز منفرد سوم بوده اند بنابراین، مستعد سوگیری و ارجاع هستند. علاوه بر این، هر چه تعداد ژن های بیشتری در یک پانل ژنتیکی گنجانده شود، احتمال بیشتری وجود دارد که گونه های نادری که قبلاً توضیح داده نشده اند، کشف شوند. قضاوت در مورد بیماری زایی وریده عاری از دام نیست و مستعد تفسیر نادرست است. این فرآیند اکنون از استانداردها و دستورالعمل های دقیقی پیروی می کند که توسط کالج آمریکایی ژنتیک پزشکی و ژنومیک (ACMG)، که بر مجموعه داده های ژنومی جمعیت و بیماری، جداسازی مشترک با بیماری در خانواده ها، در داده های سیلیکونی *in silico* و در شرایط آزمایشگاهی و آزمایشگاهی تکیه دارد، پیروی می کند. مطالعات عملکردی حیوانات بر اساس این معیارها، وریده ها را به عنوان بیماری زا، احتمالاً بیماری زا، با اهمیت نامشخص، احتمالاً خوش خیم و یا خوش خیم طبقه بندی می کند. انواع وریده ها با اهمیت نامشخص چالش های مهمی در تفسیر توسط پزشکان و متخصصان ژنتیک ایجاد می کنند. برای بهبود قضاوت این واریانت ها و حساسیت آزمایش ژنتیکی در بیماران مبتلا به سندرم آریتمی، اجرای کمی دستورالعمل های ACMG پیشنهاد شده است. این رویکرد می تواند شامل آستانه های فراوانی جمعیت خاص بیماری و شناسایی مناطق ژنی باشد که در وریده های نادر در بیماران مبتلا به بیماری نسبت به افراد سالم غنی تر می شوند. به عنوان مثال، وریده های غیرمعنادار در بخشی از *SCN5A* که ناحیه گذرنده پروتئین را کد می کند، در بیماران مبتلا به BrS بیشتر از افراد سالم شناسایی شده است. بنابراین، هنگامی که یک وریده جدید در ناحیه گذر غشایی در یک بیمار مبتلا به BrS شناسایی شود، احتمال بیماری زایی افزایش می یابد. با این وجود، بیشتر وریده های نادری که در طی کالبد شکافی مولکولی با استفاده از پانل بزرگی از ژن ها در دسته وریده های با اهمیت نامشخص شناسایی می شوند، به عنوان آزمایش های تشخیصی بدون شواهد بیشتر قابل عمل نیستند. بنابراین، رویکردهای مختلف توالی و ناسازگاری در تفسیر وریده های جدید، همراه با فقدان مطالعات عملکردی و تجزیه و تحلیل های جداسازی مشترک در خانواده ها، می تواند بر سودمندی آزمایش های ژنتیکی نظارت نشده (یعنی با فنوتیپ



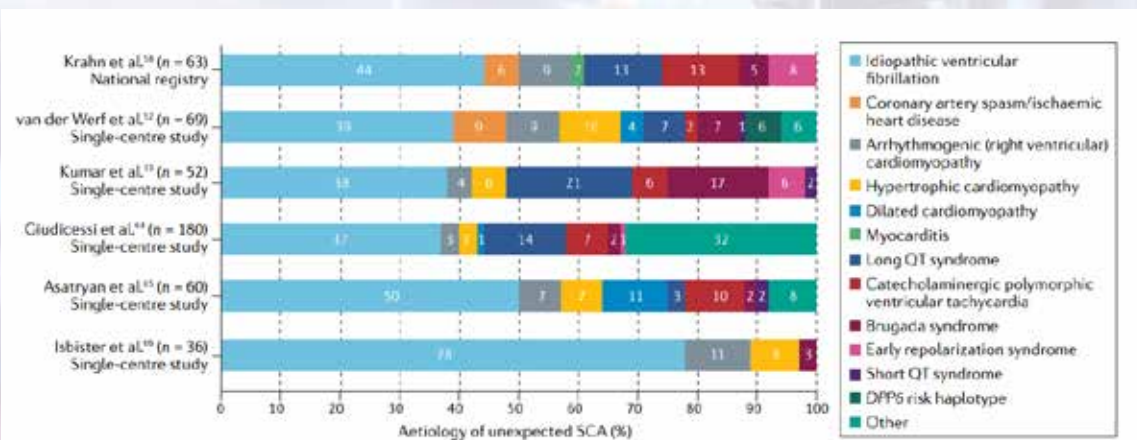
آن بلافاصله به‌عنوان یک مارکر تشخیصی مفید است. این مثال نشان می‌دهد که در موقعیت‌های خاص، برای مثال در بیمارانی با اصل و نسب هلندی با SCA غیرقابل توضیح، آزمایش ژنتیکی همراه با ارزیابی خانوادگی می‌تواند سودمندی تشخیصی و پیش‌آگهی ارائه دهد. بنابراین، اگرچه بازده آزمایش ژنتیک پس از تعیین تشخیص VF ایدیوپاتیک کم است، اما قابل چشم‌پوشی نیست و منجر به ارزیابی مجدد اندیکاسیون‌های آزمایش ژنتیکی می‌شود. آزمایش ژنتیکی در بیماران مبتلا به VF ایدیوپاتیک اکنون می‌تواند در شرایط خاص در نظر گرفته شود، اگرچه تفسیر نتایج ژنتیکی در غیاب یک بیماری مرتبط با فنوتیپ باید بهبود یابد.

### SCD در جمعیت عمومی نقش وریده‌های نادر ژنتیکی

جمعیت‌های بنیانگذار فرصتی برای مطالعه اثرات انواع ژنتیکی نادر در جمعیت عمومی فراهم می‌کنند. بازماندگان انتخاب نشده SCA که در مطالعه احیای آمستردام گنجانده شده بودند، نسبت به دو گروه شاهد، شیوع بالاتری از شش وریده‌ی ژنتیکی بنیانگذار هلندی، نادر و شناخته شده مرتبط با VF ایدیوپاتیک، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک یا کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک داشتند. این یافته امکان آزمایش ژنتیکی برای وریده‌های مربوطه را در یک جمعیت به منظور پیشگیری افزایش می‌دهد، هرچند که متکی بر داشتن جمعیت‌های نسبتاً ثابت بدون تغییر مهاجرت زیاد است. توالی یابی کل اگزوم تنوع ژنتیکی نادر و کم فرکانس

و چند فنوتیپی در مقابل ارزیابی محدود یا تک ژنی، بازده از ۲٪ تا ۲۲٪ متغیر بود. همانند SADS، اگرچه استفاده از پانل‌های بزرگ ژن‌ها می‌تواند بازده را در افراد فنوتیپ منفی مبتلا به SCA افزایش دهد، اما تعداد وریده‌های با اهمیت نامشخص را نیز افزایش می‌دهد (در ۱۸٪ بیماران وجود دارد). در این سناریو، تفسیر نتایج حاصل از آزمایش ژنتیکی ممکن است دشوار باشد، و باید توجه دقیقی به تمایز بین وریده‌های بیماری‌زا و تغییرات ژنومی پس‌زمینه ناشی از آزمایش‌های ژنتیکی چند فنوتیپ گسترده داده شود. در واقع، استفاده معمول از آزمایش ژنتیکی بدون فرضیه برای بازماندگان SCA غیرقابل توضیح در گذشته منع مصرف داشته است. با این وجود، سابقه خانوادگی SCD در ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به VF ایدیوپاتیک وجود دارد که نشان دهنده یک استعداد ژنتیکی است.

یک هاپلوتیپ روی کروموزوم 7q36، که حاوی بخشی از ژن DPP6 است، با SCA غیرقابل توضیح در خانواده‌های هلندی مرتبط است. نیمی از ناقلین هاپلوتیپ خطر SCA، DPP6 را قبل از ۵۸ سالگی تجربه کردند، اما با وجود ارزیابی گسترده ۶۰۱ عضو خانواده از ۲۶ خانواده دوردست، هیچ بیومارکر خطر بالینی شناسایی نشد. هاپلوتیپ 7q36 با افزایش بیان DPP6 و یک فنوتیپ بالینی ضریبان‌های نابجای پورکنژ کوتاه همراه بود که باعث VF می‌شود. به دلیل فراوانی نسبتاً بالایی که در جمعیت هلندی دارد، هاپلوتایپ 7q36 به عنوان یک وریده‌ی موسس در نظر گرفته می‌شود، به این معنی که حامل‌ها از نوادگان یک اجداد مشترک هستند و حضور



شکل ۲ | علت SCA غیرمنتظره: کیس سری و داده‌های ثبت ملی شیوع بالای فیبریلاسیون بطنی ایدیوپاتیک را نشان می‌دهد که زمینه ساز ایست قلبی ناگهانی غیرمنتظره (SCA) است.

بیماری‌های ارثی تفسیر می‌شوند، برجسته می‌کند. واریانت‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در هدایت، ساختار و انقباض قلبی که معمولاً زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی مونوژنیک هستند نیز می‌توانند بر فنوتیپ الکتروکاردیوگرافی، یک صفت متوسط برای خطر مرگ ناگهانی در جمعیت عمومی تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، واریانت‌های بیماری زا در SCN5A در LQTS، BrS، کاردیومیوپاتی متسع، سکون دهلیزی، و اختلال عملکرد گره سینوسی نقش دارند. سهم واریانت‌های نادر در SCN5A به صفات الکتروکاردیوگرافی در جمعیت عمومی با انجام توالی یابی خارجی هدفمند در گروهی از ۳۶۹۹ شرکت کننده اروپایی تبار بررسی شد. در مجموع ۱۵۷ واریانت نادر شناسایی شد که در مجموع با مدت زمان فاصله روابط عمومی در این گروه و در گروهی دیگر با اجداد آفریقایی مرتبط بودند.

### نقش تنوع ژنتیکی مشترک

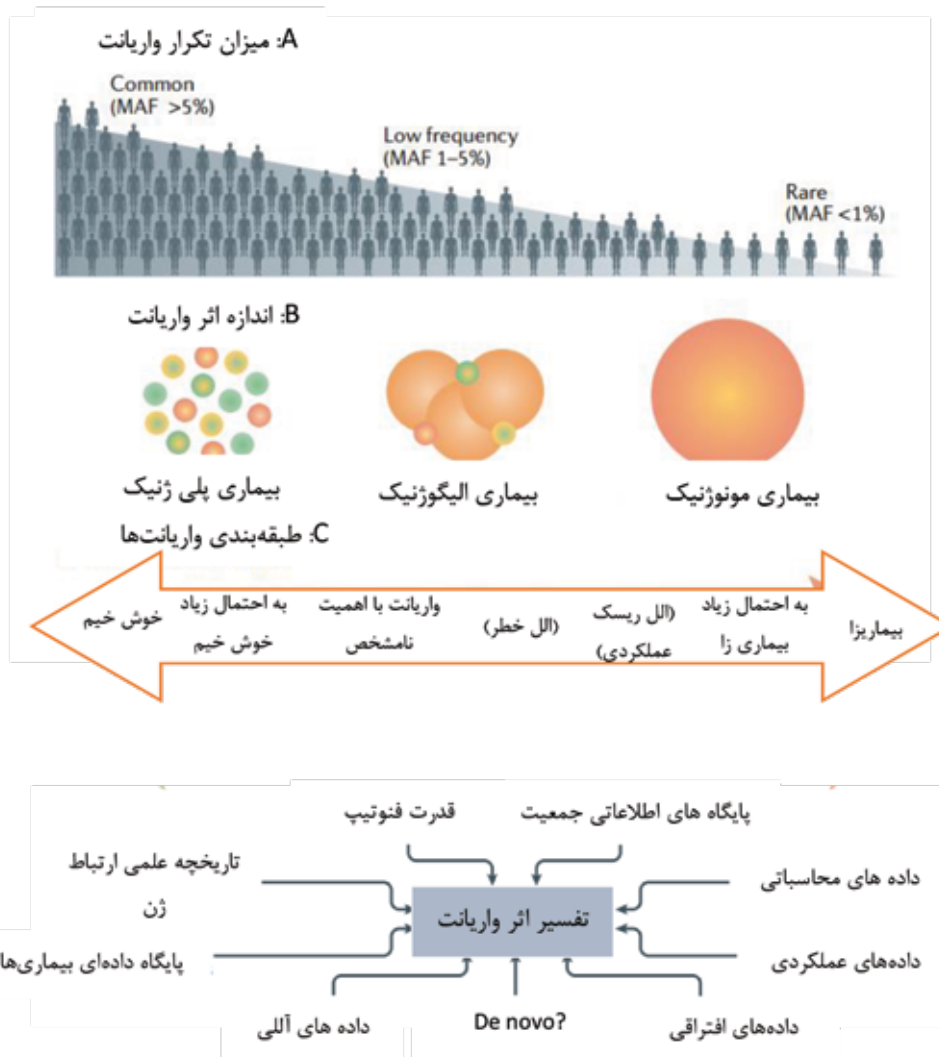
پس از تکمیل توالی یابی در پروژه ژنوم انسانی و توسعه نقشه هاپلوتیپ ژنوم انسان (HapMap)، مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم (GWAS) به طور فزاینده‌ای محبوب شد. این رویکرد می‌تواند نواحی ژنومی یا جایگاه‌هایی را شناسایی کند که با مقایسه فراوانی نسبی واریانت‌های ژنتیکی رایج (تعریف شده به عنوان واریانت‌هایی با MAF بیش از ۵٪) در جمعیت‌های مبتلا و شاهد، حساسیت بیشتری به بیماری ایجاد می‌کنند. با توجه به تعداد بسیار زیاد واریانت‌های رایج، یا چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، در ژنوم انسان، تنظیمات آماری برای تصحیح مقایسه‌های متعدد مورد نیاز است و مقدار P کمتر از  $5 \times 10^{-8}$  معمولاً از نظر آماری برای GWAS مهم در نظر گرفته می‌شود. به دلیل ماهیت پیچیده و چند ژنی بیماری‌های رایج، وجود آلل‌های خطر متعدد در یک فرد فرض شده است که برای ایجاد یک فنوتیپ ضروری است. این مدل اندازه‌های اثر کوچک انواع رایج در پیدایش بیماری‌ها را در مقایسه با اندازه‌های اثر بزرگ‌تر واریانت‌های نادر یا با فرکانس پایین برجسته می‌کند (شکل ۳). مکان‌های برچسب‌گذاری SNP می‌توانند در مناطق کدکننده یا غیرکدکننده وجود داشته باشند و می‌توانند آلل عملکردی مرتبط با فنوتیپ باشند یا در عدم تعادل پیوندی با آلل عملکردی باشند. علی‌رغم این

را کشف کرده است که اغلب به ترتیب به عنوان MAF کمتر از ۱٪ و ۵-۱٪ تعریف می‌شود که با SCD در سطح وسیع‌تری از جمعیت مرتبط است. یک مطالعه نشان داد که واریانت‌های ژنتیکی نادر، فراتر از واریانت‌های موسس، می‌تواند برای شناسایی افراد در جمعیت عمومی که مستعد ابتلا به SCD هستند، استفاده شود. پس از انجام توالی یابی کل اگزوم در یک گروه گذشته نگر متشکل از ۶۰۰ فرد مبتلا به SCD و ۶۰۰ کنترل، محققان دریافتند که ۱۵ نفر (۲.۵٪) از مبتلایان به SCD دارای ۱۴ وریتهی بیماری‌زای نادر یا احتمالاً بیماری زا در ژن‌هایی بودند که قبلاً با بیماری عروق کرونر، کاردیومیوپاتی، سندرم‌های آریتمی، یا آئورتوپاتی یا تشریح آئورت (در مقایسه با افراد گروه کنترل) مرتبط بودند. در ۴۰ درصد از این بیماران، واریانت‌ها احتمالاً با مکانیسم مرگ مطابقت دارند، در ۱۳ درصد احتمالاً سازگار و در ۴۷٪ به دلیل عدم کالبد شکافی یا آزمایشات مربوطه انجام شده به عنوان بخشی از مراقبت‌های بالینی قبل از مرگ نامشخص بودند. محققان با استفاده از روش‌های مشابه در یک گروه مستقل و آینده‌نگر متشکل از ۴۵۲۵ فرد بدون بیماری قلبی عروقی شناخته شده دریافتند که ۴۱ نفر (۰.۹٪) دارای واریانت‌های بیماری‌زای نادر در ژن‌های مشابه بودند و خطر مرگ قلبی عروقی در درازمدت ۳.۲۴ برابر بیشتر بود. همچنین محققان نشان دادند که وجود واریانت در ژن‌های مرتبط با LQTS یا کلسترول خونی خانوادگی به ترتیب با طول دوره‌ی QT تصحیح شده و غلظت LDL پلاسما مرتبط بود، که از نقش بیماری‌زایی واریانت‌های ژنتیکی شناسایی شده و فنوتیپ‌های میانی برای راهنمایی تشخیص و مدیریت این شرایط حمایت می‌کرد. با این حال، نتایج احتیاطی از مطالعه‌ای که نمایه‌های بالینی و ژنتیکی ۲۰۲۲ فرد انتخاب‌نشده را ارزیابی کرد، به دست آمد. در مجموع ۱۲۲ واریانت نادر در SCN5A و KCNH2 در ۲۲۳ شرکت‌کننده شناسایی شد. با این حال، واریانت‌ها به‌طور متناقض به‌عنوان بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا مورد قضاوت قرار گرفتند، و هیچ تفاوتی در بروز آریتمی یا مدت‌زمان فاصله QTc بین آن‌هایی که یک واریانت داشتند و آن‌هایی که فاقد آن بودند، مشاهده نشد. این یافته اهمیت روش‌های قوی برای تفسیر متغیر را در افراد از یک جمعیت انتخاب‌نشده در مقایسه با خانواده‌هایی که در آنها واریته‌ها در زمینه



رمزگذاری می‌کنند، برای کمک به تغییرات ژنتیکی رایج در SCD به کار گرفته شده است. مطالعه ژنتیک آریتمی در هلند نشان داد که سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی یک عامل خطر قوی برای ایست قلبی در طول انفارکتوس میوکارد است. GWAS بعدی در مجموعه مورد شاهدهی AGNES ارتباط بین وقوع VF در طول انفارکتوس میوکارد با افزایش قطعه ST و SNP در جایگاه 21q21، در کنار CXADR را نشان داد. این ژن یک گیرنده

محدودیت‌ها، GWAS امکان کاوش در مناطق ژنومی را فراهم می‌کند که قبلاً با فنوتیپ مورد بررسی مرتبط نبوده‌اند و مکانیسم‌های بالقوه جدیدی را در زمینه صفات یا بیماری‌های بیولوژیکی آشکار می‌کنند. GWAS برای مرگ ناگهانی: به دنبال مشاهدات قبلی مبنی بر اینکه عوامل ژنتیکی قابل ارث می‌توانند بر آسیب پذیری فرد نسبت به VF و SCD تأثیر بگذارند و SNPها در SCN5A که کانال سدیم دریچه ولتاژ قلب را



شکل ۳ | فراوانی واریانت‌های ژنتیکی، اندازه اثر و طبقه بندی: واریانت‌های ژنتیکی رایج (بخش A، موجود در بیش از ۵ درصد از جمعیت عمومی) اندازه اثر کوچکی دارند و می‌توانند تأثیر متغیری بر تظاهرات و شدت بیماری داشته باشند و به طور هم افزایی برای ایجاد یا اصلاح بیماری عمل کنند (بخش B). انواع متوسط یا کم تکرار (قسمت B، موجود در ۱-۵٪ از جمعیت عمومی) اندازه اثر کمتری دارند و بیشتر احتمال دارد که آلل‌های خطرناک باشند تا مستقیماً بیماری‌زا (بخش B). واریته‌های نادر (قسمت A، موجود در کمتر از ۱٪ از جمعیت عمومی) احتمال بیشتری دارد که اندازه اثر بزرگ داشته باشند و بیماری‌زا باشند (بخش B). طبقه بندی انواع ژنتیکی (قسمت C) بر ترکیبی از عوامل، از جمله فراوانی آنها در گروه‌های آسیب دیده و جمعیت عمومی، قدرت ارتباط آنها با فنوتیپ بالینی، و اثرات عملکردی آنها که در داخل بدن نشان داده شده یا از طریق تجزیه و تحلیل محاسباتی پیش بینی شده است، متکی است. بسته به طبقه بندی آنها، واریانت‌های ژنتیکی می‌توانند برای شناسایی آلل‌هایی که با افزایش خطر بیماری مرتبط هستند، استفاده شوند. MAF: فرکانس آللی جزئی.



تنها در مورد عوامل تعیین کننده ژنتیکی بلکه مکانیسم پاتوفیزیولوژیک الگوی رپلاریزاسیون اولیه ارائه می کند. GWAS برای بیماری نادر. ناهمگونی بالینی بسیاری از اختلالات تک ژنی که منجر به SCD می شود، از جمله شرایط قلبی ارثی، معمولاً به عنوان نفوذ ناقص (ناقلین) متغیری که بیماری را ایجاد نمی کنند) و بیان بیماری متغیر (تنوع زیاد در شدت فنوتیپ در بین ناقلین) نامیده می شود. این پدیده ها را می توان به ترکیبی از عوامل محیطی و سبک زندگی و نیز اصلاح کننده های ژنتیکی نسبت داد. به عنوان مثال، بسیاری از افراد مبتلا به LQTS مادرزادی، که دارای لوکوس های تایید شده هستند - که باعث انواع بیماری زا می شوند، مقادیر فاصله استراحت طبیعی دارند و اکثر آنها در زمان مراجعه بدون علامت هستند. نقش تعدیل کننده و کمک اضافی به فنوتیپ انواع ژنتیکی رایج در خانواده های LQTS، مانند آنهایی که در جایگاه NOS1AP شناسایی شده اند، به خوبی ثابت شده است. یک GWAS از ۱۶۵۶ پروباند LQTS غیرمرتبط ژاپنی و سفید و ۹۸۹۰ فرد کنترل سه جایگاه را در نزدیکی ژن های KCNQ1، KLF12 و NOS1AP شناسایی کردند که در حساسیت به LQTS دخیل بودند. با این حال، طبقه بندی و گزارش انواع ژنتیکی رایج که ممکن است در پاتوژنز اختلالات مندلی نقش داشته باشند، به خوبی مدون نشده است. علاوه بر این، واریانت های بیماری زا نادر تنها نسبتی از وراثت پذیری سندرم های آریتمی قلبی و کاردیومیوپاتی ها را توضیح می دهند، و برخی از ارتباط های پیشنهادی قبلی بین واریانت های ژنتیکی و اختلالات قلبی نادر، در برخی موارد به دلیل شیوع نسبتاً بالای آنها در جمعیت عمومی، رد شده اند. اکثر مواردی که در آنها واریانت های بیماری زا شناسایی نشده اند، احتمالاً اشکال غیر مندلیایی بیماری را نشان می دهند که به اثر کل واریانت های رایج با اندازه های اثر کوچک و یا واریانت هایی با فرکانس پایین با اندازه های اثر متوسط نسبت داده می شوند. اثر ترکیبی این واریانت ها ممکن است برخی از «وراثت پذیری از دست رفته شرایط نادر قلبی» را توضیح دهد. این فرضیه به ویژه در BrS مرتبط است، که در آن تنها تقریباً ۲۵٪ از probandها حامل یک واریانت بیماری زا یا احتمالی بیماری زا در SCN5A هستند. یک GWAS از تقریباً ۳۰۰ پروباند با BrS و ۱۰۰۰ کنترل، سه ارتباط مهم ژنومی را

ویروسی را کد می کند که به عنوان تعدیل کننده هدایت قلبی شناخته شده و در میوکارдит و کاردیومیوپاتی متسع نقش دارد. متاآنالیز بعدی از پنج مجموعه داده GWAS با تعیین ژنوتیپ بعدی در ۱۱ مطالعه اضافی، شامل ۱۲۸۳ بیمار مبتلا به SCD و ۲۰۰۰۰ فرد کنترل، یافته های مطالعه هلندی قبلی را تأیید نکرد اما سیگنال قابل توجهی در کل ژنوم را در 2q24 شناسایی کرد. ۲ لوکوس حاوی سه ژن با عملکرد ناشناخته در قلب بیان شده و با افزایش خطر ابتلا به SCD مرتبط است. GWAS برای صفات الکتروکاردیوگرافی: یکی دیگر از رویکردهای بسیار موفق GWAS برای صفات الکتروکاردیوگرافی در مجموعه داده های بزرگ از جمعیت عمومی است. اگرچه ممکن است پیامدهای بالینی فوری این یافته ها به دلیل تأثیر کوچک هر یک از انواع بر فنوتیپ نهایی محدود به نظر برسد، اما مشارکت نهایی ترکیبی آنها در تظاهرات بیماری ممکن است مهم باشد. به عنوان مثال، لوکوس های ژنتیکی شناسایی شده به عنوان تعدیل کننده های موج P و فاصله PR نیز با حساسیت به فیبریلاسیون دهلیزی مرتبط است. به طور مشابه، واریانت های رایج در جایگاه های SCN5A و SCN10A با طول مدت QRS و ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی و سایر آریتمی های قلبی در آینده مرتبط بودند. در سال ۲۰۰۶، یک وریتیه ژنتیکی رایج با برجسب گذاری NOS1AP، که پروتئینی را کدگذاری می کند که نیتریک اکسید سنتاز عصبی را تنظیم می کند، از جمعیتی ۳۹۶۶ نفری گزارش شد و تا ۱.۵ درصد از تنوع بین فردی را در مدت زمان فاصله QT توضیح داد. متعاقباً، چندین واریانت رایج در NOS1AP با افزایش قابل توجهی در خطر طولانی شدن فاصله QT ناشی از دارو (و به ویژه ناشی از آمیودارون) و آریتمی های بطنی مرتبط است. در نهایت، مطالعه QT-IGC، یک متاآنالیز بزرگ از GWAS و تکثیر شامل تا ۱۰۰۰۰۰ فرد از اصل و نسب اروپایی، ۳۵ لوکوس متغیر رایج را شناسایی کرد که در مجموع تقریباً ۱۰-۸٪ از تغییرات فاصله QT را توضیح می دهند. GWAS مهم دیگری بر روی الگوی رپلاریزاسیون اولیه انجام شد که یک صفت الکتروکاردیوگرافی رایج مرتبط با SCD است. منبعی در KCND3 شناسایی شد که پروتئین Kv4.3 را که زیربنای جریان گذرا پتاسیم به سمت بیرون است را کد می کند و بینش مهمی را نه



مقادیر فاصله QTc طولانی‌تری نیز داشتند بالاتر بود، اما این امتیاز با خطر بیشتر علائم قلبی مرتبط نبود. در GWAS روی BrS که در بالا مورد بحث قرار گرفت، اثر تجمعی سه SNP مرتبط با حساسیت به شرایط با افزایش تعداد آلل‌های خطر افزایش یافت (با نسبت شانس تخمینی ۲۱.۵ برای فنوتیپ آنها در حضور بیش از چهار آلل خطر در مقایسه با وجود تنها یک یا دو آلل خطر). همچنین نشان داده شده است که PRS برای BrS با احتمال ایجاد یک فنوتیپ BrS در اعضای خانواده‌های عمدتاً سفیدپوست با انواع SCN5A مرتبط است، که تا حدی بیانگر متغیر و بستگان منفی ژنوتیپ SCN5A با فنوتیپ BrS را توضیح می‌دهد.

یافته‌های مشابهی در دو گروه از بیماران غیرسفید پوست مبتلا به BrS گزارش شد. در یک GWAS شامل ۱۹۰ بیمار تایوانی غیرمرتبط با BrS و یک جمعیت کنترل محلی بزرگ، یک PRS مشتق شده از SNP 22 که قبلاً با صفات الکتروکاردیوگرافی و فنوتیپ BrS مرتبط بود، ایجاد شد که نشان می‌دهد نسبتی از واریانت‌های مشترک در بین جمعیت‌های قومی مختلف مشترک است. مطابق با کار قبلی، اثر تجمعی سه آلل خطر اصلی بر حساسیت به BrS با تعداد آلل‌های خطر افزایش یافت و تعداد آلل‌های خطر در افراد بدون واریانت‌های بیماری‌زا در SCN5A بیشتر بود، که از نقش تنوع ژنتیکی مشترک در وراثت‌پذیری از دست‌رفته BrS حمایت می‌کرد. به طور مشابه، در یک GWAS از ۱۵۸ بیمار تایلندی مبتلا به BrS، یک PRS با فنوتیپ BrS مرتبط بود. PRS مورد استفاده در GWAS تایلندی مبتنی بر سه SNP مستقل است که آستانه اهمیت ژنومی را گذرانده‌اند: یک SNP درونی در SCN10A و یک SNP دیگر در مکان HEY2، که هر دو قبلاً در GWAS اروپا یافت شده بودند، و یک SNP جدید در GWAS مورد شاهدهی در تایلند، واقع در پایین دست SCN5A شناسایی شد. در نهایت، یک PRS شامل SNP‌های مرتبط با BrS، فاصله PR و مدت زمان QRS برای ساختن یک مدل پیش‌بینی برای وقوع یک ویژگی الکتروکاردیوگرافی ناشی از اجمالین استفاده شده است که تشخیص BrS و طولانی شدن فاصله PR و QRS پس از تجویز اجمالین است، کاربرد بالقوه PRS‌ها را در تشخیص BrS و شناسایی افرادی که مستعد سمیت دارویی هستند پیشنهاد می‌کند.

شناسایی کرد: یک SNP در SCN5A (rs11708996) در مجاورت SNP دیگری در لوکوس SCN10 را که در مجاورت SCN5A است (rs10428132) و با تنوع PR و QRS در جمعیت عمومی مرتبط است، برچسب گذاری کرده است. سومین SNP در نزدیکی HEY2 قرار داشت (rs9388451)، ژنی که یک فاکتور رونویسی تنظیم کننده بیان کانال یونی قلب را کد می‌کند.

### امتیاز ریسک چند ژنی:

به دلیل اندازه اثر کوچک خود، وابستگی‌های SNP کاربرد بالینی بسیار کمی برای پیش‌بینی خطر دارند. یک امتیاز ریسک چند ژنی (PRS) تلاش می‌کند تا خطر ترکیبی را از چندین SNP که با یک صفت خاص با اهمیت در کل ژنوم مرتبط هستند، تخمین بزند. با در نظر گرفتن بخش بزرگی از واریانس ژنتیکی زیربنای یک صفت، می‌توان اندازه کلی اثر و کاربرد بالقوه پیش‌بینی را افزایش داد. قبلاً PRS‌ها برای پیش‌بینی خطر بیماری عروق کرونر پیشنهاد شده‌اند.

یک PRS از 15 SNP کاندید به عنوان پیش‌بینی کننده مستقل فاصله QTc در گروهی متشکل از تقریباً ۶۸۰۰ فرد فنلاندی از جمعیت عمومی ایجاد شد. محققان دریافتند که افزایش ۱۰ میلی ثانیه‌ای در فاصله QT با افزایش خطر SCD مرتبط است. یک PRS مشتق شده از GWAS QT-IGC و اعمال شده بر روی ۲۹۱۵ نفر، نسبت بیشتری از تغییرات در فاصله QT را نسبت به مدلی که فقط شامل عوامل غیر ژنتیکی در افراد اروپایی تبار بود (اما نه در افراد آفریقایی تبار) توضیح داد. آنالیز مشابه با استفاده از یک PRS شامل 68 SNP که بازه QT را تعدیل می‌کند، ارتباط معنی داری با LQTS در GWAS QT-IGC نشان داد (با میانگین نمرات بیشتر در ژنوتیپ منفی نسبت به بیماران ژنوتیپ مثبت با LQTS). این یافته نشان دهنده بار بیشتر واریانت‌های رایج مرتبط با فاصله QT است که منجر به حساسیت بیماری در بیماران ژنوتیپ منفی با LQTS می‌شود. برعکس، در مطالعه دیگری روی ۴۲۳ پروباند ژنوتیپ شده با LQTS و اعضای خانواده ژنوتیپ مثبت، استفاده از یک PRS بر اساس 61 SNP مرتبط با فاصله QT تنها ۱.۹٪ از تنوع در بازه QTc را توضیح داد، پنج برابر کمتر از جمعیت عمومی است. اگرچه PRS در افراد پروباند که

مدت زمان فاصله QT و ترکیب آنها در PRSهای طولانی بیشتر افزایش یابد.

### نقش آزمایش ژنومی برای SCD در آینده

در حال حاضر، آزمایش ژنتیک برای پیشگیری اولیه از SCD بر تشخیص بالینی یک اختلال ژنتیکی قلبی پس از یک یافته یا علامت تصادفی در یک فرد، یا سابقه خانوادگی یک SCD مشکوک یا اختلال ژنتیکی متکی است. این معیارها گروه منتخبی از افراد را مشخص می کند که در آنها یک واریانت ژنتیکی نادر و بسیار نافذ با اندازه اثر بزرگ بیشترین تأثیر را دارد، اما این جمعیت تنها بخش کوچکی از بروز کلی SCD را نشان می دهد. استعداد ژنتیکی کلی برای SCD به صورت زنجیره وار است، از این گونه های نادر و بسیار نافذ تا انواع رایج با اندازه اثر کوچک که به عنوان اصلاح کننده خطر عمل می کند (شکل ۳). آزمایش ژنومی فرصتی را برای بررسی حساسیت ژنتیکی به SCD با شناسایی واریانت های نادر مضر و PRS بالا برای بهبود دقت تخمین خطر ارائه می دهد (شکل ۴). با در دسترس بودن بیشتر توالی یابی کل ژنوم، آنالیزهای ژنومی همچنین شامل تأثیر واریانت های ساختاری و مناطق درونی و غیر کدکننده بر بیان فنوتیپی بیماری می شود. همراه با درک بهتر از تعامل بین عوامل تک ژنی، چند ژنی، اپی ژنتیکی و محیطی، این رویکرد ممکن است شناسایی زیرمجموعه ای از جمعیت عمومی را که در معرض افزایش خطر SCD هستند، بهبود بخشد.

با این وجود، چالش های اساسی در اجرای موفقیت آمیز یک استراتژی پیشگیری اولیه برای SCD باقی مانده است. اگرچه داده های ژنومی فوری ترین کاربرد بالقوه را در کاهش خطر SCD ناشی از دارو ارائه می دهند، اما نیاز به ارزیابی دقیق ارزش پیش بینی آنها بسته به جمعیت مورد بررسی دارند. بعلاوه، قبل از اینکه PRSها بتوانند به طور معمول در عمل بالینی به کار گرفته شوند، بهبودهایی در قدرت آنها برای تمایز قائل شدن بین افراد مبتلا و سالم و بین افراد در معرض خطر و غیر در معرض خطر حوادث بالینی نامطلوب مورد نیاز است. همچنین داده های بیشتری از جمعیت های غیر سفیدپوست مورد نیاز است. دقت زیادی در تفسیر واریانت های ژنتیکی نادر و PRSهای ایجاد شده در جمعیت بیماران هنگام استفاده

بنابراین، نقش واریانت های ژنتیکی رایج که توسط PRS اندازه گیری می شود در حساسیت و بیان بیماری های نادر به طور فزاینده ای در حال شناسایی است. مطالعات پیشتری برای بررسی نقش بالقوه تنوع ژنتیکی رایج در پیش بینی حساسیت فردی به SCD مورد نیاز است.

### ریسک فارماکوژنومیک مرگ ناگهانی

SCD ناشی از داروهای قلبی یا غیر قلبی (مانند آنتی هیستامین ها، ضد میکروبی ها یا داروهای ضد افسردگی) یک اتفاق نادر اما کاملاً شناخته شده است که از تاقی آریتمی بطنی ناشی از رپلاریزاسیون قلبی با تأخیر ناشی از ایتروژن ایجاد می شود. این پدیده معمولاً پاسخ فرعی به بلوک جزء سریع جریان پتاسیم یکسو کننده تاخیری (IKr) است که به صورت طولانی شدن QTc در الکتروکاردیوگرام سطح ظاهر می شود. اگرچه چندین عامل تأثیرگذار بالینی شناسایی شده است (از جمله جنسیت زن، شرایط قلبی از قبل موجود، افزایش فراهمی زیستی دارو و عدم تعادل الکترولیت)، وقوع آریتمی غیر قابل پیش بینی است و فنوتیپ آن بسیار شبیه به LQTS است. این شباهت نقش ژنتیکی بالقوه را در خطر فردی نشان می دهد و واریانت های نادر ژن های مرتبط با LQTS یا سایر سندرم های آریتمی اولیه در بخش قابل توجهی از افراد مبتلا به آریتمی های ناشی از دارو شناسایی شده اند که از ۱۲.۵٪ تا ۴۰.۰٪ در سری موارد مختلف علاوه بر این، انواع رایج در ژن های دخیل در شکل مادرزادی LQTS یا مرتبط با فاصله QTc در ایجاد ریتم قلبی تورسادی پوینت ناشی از دارو نقش دارند، اگرچه میزانی که هر یک از این گونه ها پاسخ دارویی را در انسان تعدیل می کنند متغیر است. پس از اینکه یک GWAS در ۲۱۶ فرد مبتلا به تورساد پوینت های ناشی از دارو و ۷۷۱ کنترل هیچ ارتباط معنی داری در کل ژنوم را شناسایی نکرد، یک PRS شامل 61 SNP که قبلاً با فاصله QT مرتبط بود ۹۸٪ برای بررسی سهم واریانت های ژنتیکی مشترک در فرد ایجاد شد. پاسخ به داروهای طولانی کننده QTc این PRS با طولانی شدن QTc ناشی از دارو و خطر ابتلا به تورساد پوینت های ناشی از دارو در صورت اعمال به گروه GWAS که قبلاً ذکر شد، ارتباط داشت. پتانسیل کاهش خطر فارماکوژنومیک آریتمی و SCD ممکن است با شناسایی SNP های جدید مرتبط با



بیماری از یک تخصص ویژه برای اختلالات نادر به مجموعه‌ای وسیع و همیشه در حال رشد از کاربردها برای بیماری‌های رایج تبدیل شده است. پیشرفت‌های فناوریانه پیشگامانه، علاقه محققان را به کل ژنوم تغییر داده است. اگرچه این پیشرفت با هزینه همراه است (یعنی چالش‌های تحلیلی، تفسیری و لجستیکی ناشی از حجم بی‌سابقه داده‌های موجود)، بدون شک درک ما از نقش واریانت‌های ژنتیکی رایج و نادر در SCD را بهبود می‌بخشد. این پیشرفت ممکن است به نوبه خود ارزیابی ریسک فردی و رویکردهای بهداشت عمومی را با هدایت مناسب منابع به سمت استراتژی‌های پیشگیرانه مبتنی بر شواهد بهبود بخشد. در واقع، درک بهتر علل و خطرات ژنتیکی SCD در جوانان می‌تواند سیاست‌های پیشگیری مبتنی بر جامعه را بهبود بخشد و تشخیص را در افراد بدون علامت تسهیل کند. با این حال، یک رویکرد آزمایش اولیه و پیش علامتی مورد نیاز است، که چالش نهایی برای این ابتکار پزشکی دقیق خواهد بود.

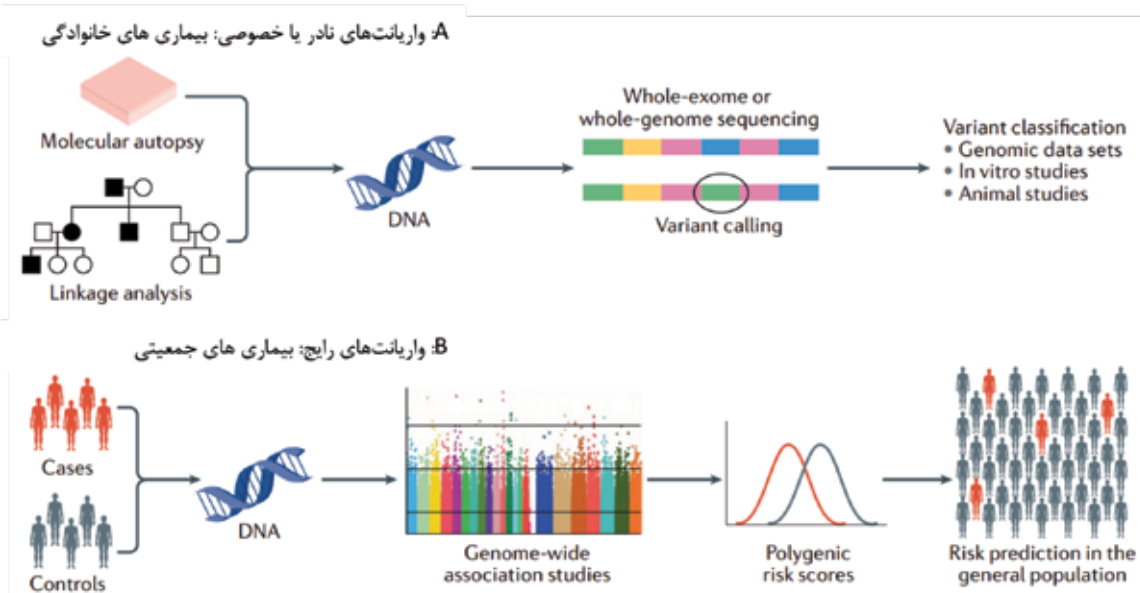
#### منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41569-021-00555-y>

برای پیش‌بینی خطر در جمعیت عمومی مورد نیاز است. برای مقابله با پیشگیری از SCD در جوانان، آزمایش ژنومی از بدو تولد دقیقاً مانند آزمایش غربالگری خار پاشنه، ضروری است. این رویکرد مسائل اخلاقی را در مورد پیامدهای پزشکی و روان‌شناختی نتیجه آزمایش مثبت برای کودکان و خانواده‌هایشان، با توجه به عدم قطعیت در مورد اثرات متفاوت نادر و نفوذ بیماری، مطرح می‌کند. با این وجود، مطالعه BabySeq قبلاً شروع به پرداختن به این چالش‌ها از طریق مطالعات نسبتاً کوچک در توالی‌یابی کل ژنوم در نوزادان برای تشخیص وضعیت ناقل و خطر طیف گسترده‌ای از اختلالات کرده است که با استراتژی‌های غربالگری فعلی برای نوزادان قابل تشخیص نیستند. با این حال، تفسیر نتایج بدون آزمایش والدین محدود است و بازده ژنتیکی در میان نوزادان سالم کمتر (البته قابل توجه) نسبت به نوزادان بیمار است. یک مطالعه تحقیقاتی آینده نگر و در مقیاس بزرگ برای ادغام واریانت‌های نادر و PRSها با داده‌های بالینی و خانوادگی برای پیش‌بینی خطر SCD مورد نیاز است.

#### نتیجه گیری

در ۳۰ سال گذشته، درک ما از زمینه‌های ژنتیکی



شکل ۴ | رویکرد آنالیز ژنتیکی به بیماری‌های نادر و شایع A | ارزیابی عوامل ژنتیکی نادر یا خاص خانواده بیماری که منجر به مرگ ناگهانی قلبی می‌شود، از طریق پانل‌های ژنتیکی در دسترس تجاری یا تکنیک‌های توالی‌یابی کل اگزوم یا کل ژنوم بر روی DNA افراد متوفی (کالبد شکافی مولکولی) یا از اعضا زنده خانواده و مبتلا به بیماری انجام می‌شود. گونه‌های ژنتیکی که در جمعیت‌های مرجع وجود ندارند، تحت یک فرآیند طبقه‌بندی بر اساس داده‌های ژنومی و نتایج حاصل از مطالعات عملکردی برای بررسی سهم آنها در بیماری قرار می‌گیرند. B | اساس ژنتیکی بیماری‌های رایج از طریق مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم، تجزیه و تحلیل افراد مبتلا («موارد») و جمعیت‌های کنترل برای ارتباط بالقوه بین صفات یا فنوتیپ‌های خاص و یک یا چند واریانت ژنتیکی رایج مورد بررسی قرار می‌گیرد. نمرات خطر چند ژنی شامل چندین مورد از این گونه‌های ژنتیکی می‌تواند برای پیش‌بینی خطر بیماری در اعضای جمعیت عمومی استفاده شود.