مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

DOI: 10.22100/jkh.v17i2.2724

مرور نظام مند

کاردیوژنتیک: ژنتیک برای کاردیولوژیست‌ها

بهاره ربانی[۱]، شیوا اسماعیلی[۱]، بهمن اکبری[۲و۳*]، نجات مهدیه[۱و۴*]

۱- مرکز تحقیقات رشد و تکامل کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.
۲- گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان امام علی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۴- مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۲، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۸/۱۲

چکیده

بیماری‌های قلبی- عروقی (CVD) عامل اصلی مرگ و میر در جهان هستند به‌طوری‌که به تنهایی مسئول بیش از ۱۷/۹ میلیون مرگ در سال هستند. عوامل مختلفی در ایجاد این دسته از بیماری‌ها دخیل هستند از جمله سبک زندگی، تغذیه، محیط و ژنتیک. ژنتیک یکی از علل اصلی می‌باشد. یکی از شواهد این امر، تجمع خانوادگی این بیماری‌ها به‌ویژه در کشورهای با فرهنگ‌های سنتی است که نشان‌دهنده‌ی نقش اجزای ژنتیکی در اتیولوژی این بیماری‌هاست. به همین دلیل لازم است کاردیولوژیست‌ها از زمینه‌های ژنتیکی بیماری‌های قلبی و عروقی و نحوه استفاده از آزمایشات ژنتیک در تشخیص و پیدا نمودن راه حل درمانی، آگاهی داشته باشند. در اینجا، اساس ژنتیکی انواع بیماری‌های قلبی- عروقی به ویژه موارد با وراثت تک ژنی، روش‌های تشخیصی و انواع تکنیک‌های پیشرفته تشخیصی ژنتیک بررسی و مرور می‌شود و همین‌طور، برای هر بیماری، ژن‌های کاندید و تکنیک ژنتیک مولکولی مناسب جهت تشخیص آن نوع بیماری یا اختلال، پیشنهاد و معرفی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کاردیوژنتیک، توالی‌یابی نسل بعد، مشاوره ژنتیک، بیماری‌های قلبی- عروقی، آزمایشات ژنتیک مولکولی.

***نویسنده مسئول:** تهران، تقاطع ولیعصر- نیایش، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی.کرمانشاه، بلوار شهید شیرودی، خیابان دانشکده پزشکی **تلفن:** ۰۲۱- ۲۳۹۲۲۲۹۴، **نمابر:** ۰۲۱-۲۳۹۲۲۲۹۴، **Email:** nmahdieh@yahoo.com, ba1389@yahoo.com

ارجاع: ربانی بهاره، اسماعیلی شیوا، اکبری بهمن، مهدیه نجات. کاردیوژنتیک: ژنتیک برای کاردیولوژیست‌ها. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛۱۷(۲):۵۱-۳۷.

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی (CVD) مثل تنگی مجرای آئورت، فشار خون، سکته‌ی قلبی، بیماری‌های مادرزادی قلب، آنوریسم آئورت و اختلال عملکرد بطن راست به تنهایی مسئول بیش از ۱۷/۹ میلیون مرگ در سال هستند (سازمان بهداشت جهانی ۲۰۱۹). بنابراین، بیماری‌های قلبی و عروقی به‌عنوان علت اصلی ناخوشی و مرگ و میر در جهان شناخته شده‌اند، که ژنتیک قلب یکی از علل بروز آنها محسوب می‌شود. تجمع خانوادگی این بیماری‌ها به ویژه در کشورهای با فرهنگ‌های سنتی نشان‌دهنده‌ی نقش اجزای ژنتیکی در اتیولوژی این بیماری‌هاست. بنابراین کاردیولوژیست‌ها باید از جنبه‌های ژنتیکی بیماری‌های قلبی و نقش آزمایشات ژنتیک آگاهی داشته باشند. بررسی کاردیوژنتیک بیماری شامل تشخیص بالینی دقیق، تاریخچه‌ی خانوادگی کامل منطبق با اشکال خانوادگی بیماری، آگاهی از ماهیت آزمایشات ژنتیک و نیاز به مشاوره‌ی ژنتیک می‌باشد (۱).

پیشرفت‌های روز افزون در تکنولوژی‌های ژنتیک، پزشکان را به تشخیص دقیق بیماری‌ها بر اساس نقص و جهش ژنتیکی امیدوار کرده است. از دیدگاه ژنتیکی، بیماری‌های قلبی و عروقی را می‌توان به طرق مختلف دسته بندی کرد. به‌عنوان نمونه، بیماری‌های تک ژنی قلبی و عروقی مانند سندرم QT طولانی و سندرم الیس–ون–کرولد (جهش در ژن EVC1)، – بیماری‌های چند عاملی قلبی و عروقی مانند گرفتگی عروق کرونر، بیماری‌های سندرمیک قلبی و عروقی مانند سندرم مارفان، بیماری‌های غیر سندرمیک قلبی و عروقی مانند کاردیومیوپاتی به‌دلیل جهش در ژن MYH7 و بیماری‌های قلبی و عروقی با اساس کروموزومی مانند مونوزومی X. بسته به نوع بیماری می‌توان از آزمایشات ژنتیک برای تشخیص علت ژنتیکی آن کمک گرفت، به‌عنوان نمونه برای بررسی علت ژنتیکی بیماری‌های قلبی و عروقی با احتمال علت کروموزومی از آزمایشات سیتوژنتیک از قبیل کاریوتایپ استفاده می‌کنند. در حالی که تکنیک‌های PCR و تعیین توالی تک ژنی در مواردی به‌کار می‌رود که با یک بیماری قلبی دارای علت تک ژنی سر و کار داریم، که ژن آن کوچک می‌باشد. در مورد بیماری‌هایی که تعداد ژن‌های متعددی در مورد آنها گزارش شده است یعنی از نظر ژنتیکی ناهمگن هستند و یا اینکه ژن مسبب آنها بسیار بزرگ است، از تکنولوژی‌های جدیدتر مثل پانل ژنی به کمک NGS و یا بررسی کل اگزوم استفاده می‌کنند.

پس از تشخیص بالینی، مشاوره‌ی ژنتیک و گرفتن رضایت نامه، در قدم اول، آزمایش ژنتیک از فرد موردنظر گرفته می‌شود. اگر جهش شناسایی شد براساس توصیه ACMG، به واریانت‌های بیماری‌زا، واریانت‌های شبه بیماری‌زا (likely pathogenic)، واریانت‌های با اهمیت بالینی نامشخص (VUS: variant of unknown signification)، واریانت‌های احتمالاً خوش‌خیم (likely benign) و یا خوش‌خیم طبقه‌بندی می‌شوند. معمولاً در جواب آزمایش ژنتیک، احتمال بیماری‌زایی واریانت، با استفاده از جستجوی مقالات (برای جهش‌هایی که قبلاً گزارش شده‌اند) و یا تجزیه و تحلیل رایانه‌ای گزارش می‌شود. زمانی که یک VUS گزارش می‌گردد، وضعیت بیماری‌زایی را می‌توان با استفاده از تجزیه و تحلیل تفکیک (بررسی واریانت در دیگر اعضای خانواده و اینکه آیا این واریانت فقط در اعضای سالم و یا بیمار خانواده یافت می‌شود)، مطالعه‌ی جمعیت (فرکانس پایین واریانت بیماری‌زا به نفع بیماری‌زایی آن است)، تجزیه و تحلیل رایانه‌ای (استفاده از ابزارهای نرم‌افزاری) و تجزیه و تحلیل عملکردی در سلول‌های انسانی و مدل‌های حیوانی تأیید کرد. در گزارشات ژنتیکی، جهش‌ها معمولاً در سطح DNA و یا پروتئین نام‌گذاری شده‌اند: مثلاً c.654-655delCA در ژن PKP2 (حذف دو نوکلئوتید CA در جایگاه 654-655) یک جهش تغییر چارچوب بوده و باعث ایجاد یک پروتئین کوتاه‌تر می‌شود (p.H218Qfs*9) و یا مثال دیگر p.Gly2595Ser (p.G295S) در FBN1 (سندرم مارفان) نشان‌دهنده‌ی یک جهش بی‌معنی در جایگاه ۲۹۵ پروتئین است. جهش c.920_923dupTCAG در LDLR (هایپرکلسترولمی) به علت مضاعف شدن یک واحد چهار نوکلئوتیدی ایجاد می‌شود.

متخصصین قلب باید از جنبه‌های ژنتیکی بیماری‌های قلبی و نقش آزمایش ژنتیک در تشخیص CVD آگاه باشند چرا که آگاهی از مکانیسم بیماری، یک نگرش امیدوارکننده نسبت به درمان‌های بالقوه فراهم می‌سازد و از طرفی با تشخیص دقیق بیماری، اقدامات درمانی مناسب را می‌توان انتخاب کرد. رویکرد ارزیابی ژنتیکی قلب باید شامل تشخیص‌های بالینی دقیق در شخص مورد نظر، تاریخچه‌ی دقیق خانوادگی بر پایه‌ی اشکال خانوادگی CVD، آگاهی از ماهیت آزمایش ژنتیک و نیاز به مشاوره‌ی ژنتیک باشد (۲). در این قسمت برای آشنایی متخصصین قلب و عروق، مختصری راجع به ژنتیک قلب و عروق، کاربردهای آزمایش ژنتیک، اساس مولکولی اختلالات قلب و عروق و کاربرد تکنولوژی‌های پیشرفته ارایه می‌شود.

سلول، کروموزوم، ژن و جهش

در سلول‌های هسته دار انسانی دو نوع ژنوم وجود دارد: ژنوم میتوکندریایی و ژنوم هسته‌ای. میتوکندری دارای یک ژنوم کوچک به‌صورت یک مولکول DNA دو رشته‌ای حلقوی، محتوی ۳۷ ژن است که بخشی از پروتئین‌ها و RNAهای موردنیاز میتوکندری را کد می‌نمایند. ژنوم انسان (هسته‌ای) از ۲۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ ژن تشکیل شده است که بر روی ۲۳ جفت کروموزوم قرار گرفته‌اند (۱).

ماده ی ژنتیکی DNA پلیمری از واحدهای نوکلئوتیدی آدنین (A)، تیمین (T)، سیتوزین (C) و گوانین (G) است (۳.۲×۱۰۹ جفت نوکلئوتید یا باز) (۳). ژن، در واقع، یک توالی از این نوکلئوتیدها است که بر روی کروموزوم واقع شده و یک محصول با عملکرد (به شکل پروتئین یا

RNA) را بیان می‌کند. الل (گونه‌ای از یک ژن) روی یک لوکوس، محل فیزیکی قرار گرفتن ژن بر روی کروموزوم، قرار گرفته است. در بین اگزون‌ها (توالی کدکننده) توالی‌های غیرکدکننده (اینترون) قرار دارد. جریان اطلاعات ژنتیکی شامل همانندسازی(Replication) (از روی DNA، DNA ساخته می‌شود)، رونویسی(Transcription) (از روی DNA، RNA ساخته می‌شود)، پردازش(Processing) RNA (کلاهک‌گذاری Capping، ویرایش Splicing، دنباله‌گذاری poly tailing A و انتقال RNA از هسته به سیتوپلاسم)، ترجمه(Translation) (رمزگذاری پروتئین توسط RNA)، و پردازش پروتئین (تا شدن، حمل و نقل و ترکیب) می‌باشد. یک جهش می‌تواند منجر به قطع شدن و یا تأثیر بر روی یکی از این مراحل شود. جهش‌ها بر اساس اندازه، نوع تأثیر، محل و حالت ارثی‌شان طبقه‌بندی می‌شوند (۱) سه دسته‌ی بزرگ از بیماری‌های ژنتیکی شامل بیماری‌های تک ژنی (به علت جهش در یک ژن به‌وجود آمده‌اند)، کروموزومی (به علت ناهنجاری‌های کروموزومی به‌وجود آمده‌اند) و چندعاملی یا پیچیده (به علت فعل و انفعالات بین ژن و محیط به‌وجود آمده‌اند) می‌باشند (جدول ۱).

آزمایش ژنتیک و تفسیر واریانت‌ها:

آزمایش ژنتیک یا برای تأیید تشخیص بالینی و تشخیص افتراقی انجام می‌شود از جمله برای تأیید تشخیص بیماری‌هایی که تظاهرات بالینی مشابه دارند مثلاً تشخیص علت ژنتیکی ناشنوایی، HCM به‌دلیل MYBPC3 و یا MYH7، آمیلوئیدوز وابسته به سن و یا برای بررسی حساسیت و مقاومت دارویی انجام می‌گیرد. با انجام این آزمایش در مورد بعضی از بیماری‌ها هم می‌توان نگرش درمانی مناسب انتخاب کرد. پس از پیدا شدن واریانت مسبب بیماری، می‌توان با غربالگری آبشاری بقیه‌ی افراد خانواده را بررسی کرد.

ذکر این نکته ضروری است که دانستن علایم و نامگذاری‌های مربوط به یک آزمایش ژنتیک برای درک مفاهیم آن بسیار مهم است. به‌صورت کلی دو گروه از آزمایشات ژنتیک عبارتند از: آزمایشات مولکولی (مطالعه‌ی بیماری‌های ژنی) و آزمایشات سیتوژنتیک (مطالعه‌ی نقایص کروموزومی). در حال حاضر مزایای آزمایش ژنتیک عبارت است از ۱- شناسایی اتیولوژی مولکولی بیماری که منجر به تشخیص دقیق شده و مدیریت مناسب بیماری را تسهیل می‌کند (۴ و ۵) و ۲-آگاهی‌دادن به خانواده.

آزمایش‌های ژنتیک:

کاریوتایپ: برای آنالیز کروموزوم‌ها معمولاً از سلول‌های لنفوسیت استفاده می‌شود. کاریوتایپ در واقع تجزیه و تحلیل کروموزوم‌ها در مرحله متافاز است.

FISH (هیبریداسیون درجای فلوروسنتی): از این تکنیک برای سنجش حضور را یا عدم حضور یک توالی خاص یا ارزیابی تعداد کروموزوم‌ها استفاده می‌شود. در FISH، کروموزوم‌ها دناتوره می‌شوند و پروب‌های نشاندار فلوروسنتی به آن اضافه می‌شود. در صورتی که قطعه مکمل وجود داشته باشد پروب به آن متصل شده و در زیر میکروسکپ فلوروسنتی دیده می‌شود.

CGH (هیبریداسیون مقایسه‌ای ژنوم) و Array-CGH: از CGH برای اندازه‌گیری اختلاف در تعداد نسخه یا اندازه قطعه کروموزومی خاص مثل حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها بین دو نمونه DNA طبیعی و بیمار استفاده می‌شود. به‌صورت خلاصه، این دو DNA با رنگ‌های مختلفی نشاندار می‌کنند و آنها را به یک کاریوتایپ طبیعی اضافه می‌کنند. به کمک نسبت رنگ‌ها می‌توان مناطق دارای حذف یا مضاعف‌شدگی را مشخص کرد. به‌منظور تفکیک بالاتر، در Array-CGH بجای کاریوتایپ نرمال از آرایه‌های DNA کمک می‌گیرند.

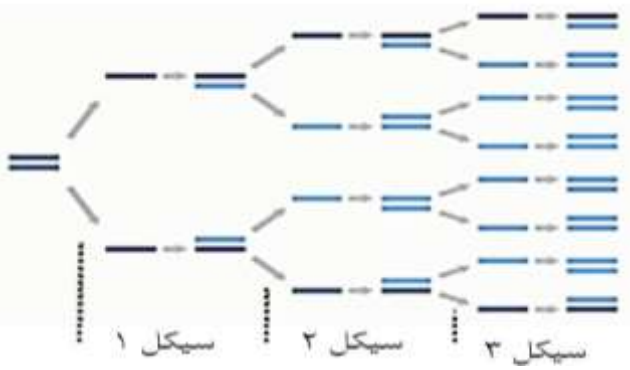
MLPA (تکثیر پروب چندگانه وابسته به لیگاسیون): از این روش برای شناسایی همزمان چندین حذف یا مضاعف شدگی در نواحی مختلف استفاده می‌نمایند. برای هر ناحیه، دست کم یک زوج پروب طراحی می‌شود. اگر ناحیه موردنظر به هر تعداد وجود داشته باشد پروب‌ها به آنجا جفت می‌شوند به کمک آنزیم لیگاز این پروب‌ها به هم وصل می‌شوند. در مرحله بعد، این پروب‌ها را با روش PCR تکثیر می‌نمایند. میزان محصول نشان‌دهنده مقدار اولیه ناحیه موردنظر می‌باشد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR):PCR یک روش برای تکثیر بخش خاص و کوچکی از DNA (کمتر از 2-3 kb) در حد میلیون‌ها تا میلیاردها نسخه، در سطح آزمایشگاهی است. PCR بر مبنای توانایی آنزیم DNA پلیمراز، با استفاده از یک جفت پرایمر کار می‌کند. به‌طور خلاصه، DNA دو رشته‌ای با استفاده از دماهای بالا، دناتوره شده، پرایمرها به هدف‌های خود متصل می‌شوند و DNA پلیمراز (Taq پلیمراز، مقاوم به حرارت بوده و دمای مطلوبش ۷۲ درجه سانتی‌گراد می‌باشد) بر اساس الگوی DNA، نوکلئوتیدها را به پرایمرهااضافه می‌کند (۱) (شکل ۱). انواعی از روش‌های PCR وجود دارد مانند ARMS, RFLP (جدول ۱).

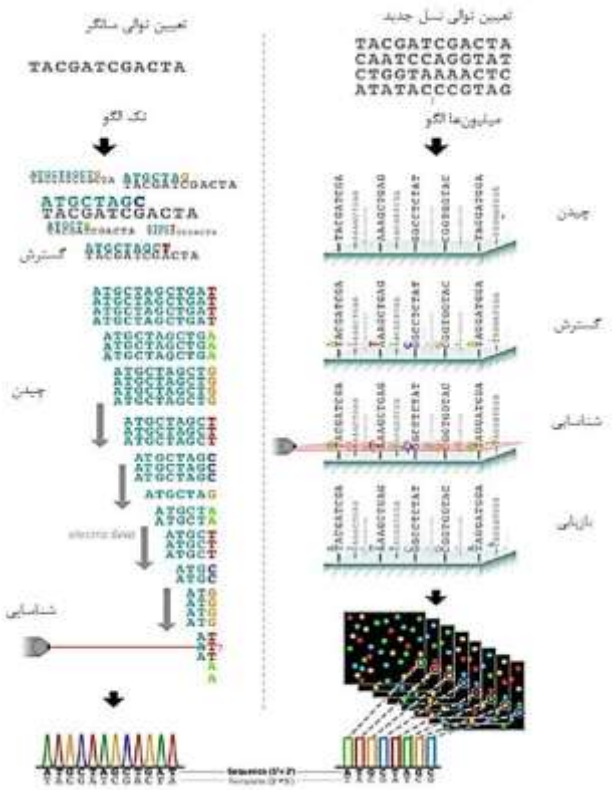
توالی‌یابی سنگر: برای شناسایی تغییرات در توالی DNA از روش سنگر (Sanger) کمک می‌گیرند. به‌عنوان اولین نسل از روش‌های توالی‌یابی، در توالی یابی سنگر (تکنیک‌های دی دئوکسی یا خاتمه‌دهنده‌ی زنجیره) تکثیر خطی با استفاده از یک پرایمر، آنزیم DNA پلیمراز، توالی DNA ی موردنظر، دئوکسی نوکلئوتید و یک دی دئوکسی نوکلئوتید نشاندار شده انجام می‌شود. در حالت عادی، آنزیم پلیمراز، نوکلئوتیدهای دئوکسی را اضافه می‌کند اگر این آنزیم از نوکلئوتید دی دئوکسی استفاده کند سنتز رشته‌ی در حال رشد، متوقف می‌شود. بنابراین، انواع رشته‌های با اندازه‌های مختلف به شکل تصادفی تولید می‌شود که هر کدام به‌دلیل ورود این نوع نوکلئوتیدها تولید شده‌اند در نتیجه با شناسایی این محل‌ها، توالی موردنظر به‌دست می‌آید (۱). این روش به‌عنوان استاندارد طلایی برای تعیین توالی تحقیقات بالینی به خصوص برای اختلالات تک ژنی مثل سندرم ژرول و

جدول ۱- انواع جهش‌ها و روش‌های تشخیص آنها

	نوع جهش	تعریف	مثال (ژن)	روش‌های مطالعه	بیماری
سایز	جهش‌های کوچک	اضافه شدن/ حذف و مضاعف شدن‌های کوچک، جهش‌های نقطه‌ای (تبدیل بازهای G>A (پورین به پورین)، C>T پیریمیدین به پیریمیدین)	c.920_923dupTCAG (LDLR), c.3524insA(FBN1)	ARMS, RFLP, MLPA, PCR, Sequencing	هایپر کلسترولمی‌فامیلی، سندرم مارفان
	جهش‌های بزرگ	ایجاد اختلالات ساختاری و شمارشی روی کروموزوم‌ها		Karyotype, FISH, CGH, MLPA	
ساختاری	حذف	حذف قسمتی از کروموزوم	46,XX,del(22) (q11.21-q11.23)	FISH, array-CGH, MLPA	سندرم دی جرج
	مضاعف شدن	مضاعف شدن قسمتی از کروموزوم	46,XX,dup(22q11.2)	Array-CGH, MLPA	سندرم چشم گربه‌ای
	جابجایی	مبادله ماده ژنتیکی بین کروموزم‌های غیر هومولوگ، مثل کروموزوم‌های مجاور(بین دو کروموزوم) و یا جابجایی رابرت سونین (همجوشی بازوهای بلند دو کروموزوم آکروسنتریک و از دست دادن بازوی کوتاه)	46,XY,t(2;13) (q22;q34)mat	FISH	بیماری‌های قلبی وراثتی
	وارونگی	وارونه شدن قسمتی از کروموزوم، مثل کروموزوم‌های پری سنتریک (بین دو بازو) یا پارا سنتریک (روی یک بازو) قرار دارد	46,XX,inv (p11q13)	Karyotype	طبیعی
	حلقه	دو بازوی کروموزوم در هم آمیخته و به شکل یک حلقه در می‌آیند	46,Xr(X)	Karyotype	سندرم ترنر
	ایزوکروموزوم	یک کروموزوم با دو بازوی همسان	46,Xi(Xq)	Karyotype	سندرم ترنر
	کروموزوم دی سنتریک	یک کروموزوم با دو سانترومر	46,XY,dic(15;15)(q11→q26.1)	Karyotype	سندرم نقایص قلبی و عقب‌ماندگی ذهنی
شمارشی	آنیوپلوئیدی	ایجاد تعداد غیرمعمول کروموزوم که در اثر یک خطا در تقسیم سولی اتفاق می‌افتد	2n+1;2n-1	Karyotype	
	مونوزومی	فقط یک نسخه از دو کروموزوم هومولوگ وجود دارد	45,X	Karyotype	سندرم ترنر
	دیزومی تک والدی	دو جفت کروموزوم هومولوگ از یک والد منتقل شده و از والد دیگر نسخه‌ای منتقل نمی‌شود	46,XX,upd(15)mat	MS-PCR, MS-MLPA	سندرم پرادر–ویلی
	تریزومی	سه نسخه از یک کروموزوم هومولوگ وجود دارد (2n+1)	47,XX,+21	Karyotype	سندرم داون
	تتترازومی	چهار نسخه از یک کروموزوم هومولوگ وجود دارد (2n+2)	48,XXX	Karyotype	تترازومی X
		افراد مبتلا دارای یک ست کروموزومی غیر هومولوگ هستند (n)	23X	Karyotype	
	تریپلوئیدی	افراد مبتلا دارای سه ست کروموزومی هستند	69,XXX	Karyotype	سقط جنین مول هیداتیدیفرم
تأثیر روی عملکرد	از دست دادن عملکرد	منجر به کاهش یا از دست دادن عملکرد پروتئین می‌شود	p.A302V (KCNQ1)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	Early-onest lone AF
	کسب عملکرد	فعالیت جدید و یا بهبودیافته‌ای به پروتئین القا می‌شود	p.R420Q (RyR2)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	CPVT
	منفی بارز	تداخل محصول این جهش با محصول طبیعی	c.G211T (KCNJ2)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	سندرم اندرسون–تاویل
	تغییر چارچوب	افزایش یا کاهش تعدادی نوکلئوتید (غیر از ضریب ۳)، که قاب ترجمه را بهم ریخته و باعث تغییر توالی آمینواسید از محل جهش به بعد می‌شود	p.E20963KfsX10 (TTN)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	DCM
تأثیر روی توالی پروتئین	بد معنی	ایجاد کدونی که آمینواسید متفاوتی را کد می‌کند	p.G60A (PTPN11)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	سندرم نونان
	بی معنی	ایجاد کدون خاتمه‌ی زود هنگام	p.W4X	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	هایپر کلسترولمی فامیلی
	هم معنی	ایجاد کدونی که آمینواسید دارای ویژگی‌های مشابه آمینواسید اولیه را کد می‌کند	p.V153I (GJB2)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	طبیعی
	خاموش	(معمولاً در جایگاه سوم کدون اتفاق می‌افتد)، تغییری در توالی آمینواسید ایجاد نمی‌شود، مثلاًGCT ، GCC، GCA و GCG همگی آلانین را کد می‌کنند	p.I69I (GJB2)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	طبیعی
توارث	خنثی: یک جفت نوکلئوتید که هیچ تأثیر مثبت و یا منفی روی ارگانیسم ندارد، این نوع جهش معمولاً در مناطق غیرکدگذار DNA اتفاق می‌افتد.				
	جهش سوماتیک: در سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهد، و از نسلی به نسل بعد منتقل نمی‌شود.				
	جهش زایا: در سلول‌های زایا اتفاق می‌افتد، و می‌تواند به نسل بعد نیز منتقل شود.				
	جهش غالب: الل جهش‌یافته‌ای که به تنهایی منجر به بروز فنوتیپ بیماری می‌شود.				
	جهش مغلوب: در صورتی که هر دو الل جهش‌یافته باشند، فنوتیپ بیماری بروز می‌کند.				
	De novo: جهشی که در نتیجه‌ی جهش در یک سلول زایا، برای اولین بار در یکی از اعضای خانواده بروز می‌کند.				
سایر	جهش پیرایش	تغییر یک توالی در جایگاه ویرایش اینترون	IVS2+1G> A (KCNQ1)	ARMS, RFLP, PCR, Sequencing	سندرم جرول و لنج–نیلسن
	جهش دینامیک	یک جهش ناپایدار که در اثر تغییر نسخه‌های توالی در طی تقسیم میوز اتفاق می‌افتد مثل تکرارهای سه تایی	(CGH)n> 200 (FMR1)	Southern blot, Triple-repeat PCR	سندرم X شکننده



شکل ۱- واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)



شکل ۲- تعیین توالی الف) سانگر و ب) نسل جدید

لانگ نیلسون و تأیید واریانت‌هایی که با استفاده از روش توالی‌یابی نسل بعد (NGS) به‌دست می‌آیند، استفاده می‌شود (شکل ۲).

توالی‌یابی نسل بعد (NGS): روش سنگر، برای تعیین توالی کل ژنوم، بسیار کند عمل می‌کند. در توالی‌یابی نسل جدید، تعیین توالی با سرعت بیشتری انجام می‌گردد. NGS بر پایه‌ی تعیین توالی همزمان تعداد زیادی از قطعات DNA استوار است (به‌عنوان توالی‌یابی موازی عظیم). به‌طور خلاصه، DNAی استخراج شده به قطعات کوچک هضم شده (بیشتر از base ۲۰۰ تا ۳۰۰)؛ این قطعات به شکل گسترده‌ی موازی، توالی‌یابی می‌شوند. در NGS و توالی‌یابی کل اگزوم (WES) بر پایه‌ی پانل، قطعات تولید شده، ابتدا غنی می‌شوند و سپس توالی‌یابی می‌شوند. بنابراین، داده‌های توالی با پایگاه داده‌های عمومی مثل EXAC و پروژه‌ی ۱۰۰۰ ژنوم، برای شناسایی واریانت‌های شایع و طبیعی، مقایسه می‌شوند. مجموعه‌ای از ابزارهای نرم‌افزاری برای شناسایی یک واریانت بیماری‌زا و یا احتمالاً بیماری‌زا به کار می‌رود. NGS برای شناسایی واریانت‌های دخیل در اختلالات قلب و عروق شایع و تک ژنی مثل‌هایپرکلسترولمی فامیلی، انواع مختلف کاردیومیوپاتی، سندرم LQTS، CHD، دایسکشن و آنوریسم آئورتیک قفسه‌ی سینه (TAAD) به‌کار می‌رود. پانل‌های ژنی مختلف برای HCM، DCM، LQTS و دیگر CVDهای وراثتی در دسترس هستند (۶).

انواع تک ژنی اختلالات مادرزادی قلب(CHD):

تقریباً ۳-۱٪ از نوزادان در دنیا درگیر CHD هستند (۷) که ممکن است به‌صورت انواع سندرم‌های ژنتیکی و یا غیر سندرمی ظاهر شوند. بنابراین، وقتی یک کودک مبتلا به CHD است تشخیص سندرمی یا غیر سندرمی بودن بیماری‌اش، حیاتی و مهم است. مشاوره‌ی ژنتیک در پیدا کردن الگوی وراثت بیماری و پیش بینی خطر ابتلای مجدد، مفید است. آنیوپلوئیدی‌ها مثل تریزومی۲۱ یا سندرم ترنر، به‌وسیله‌ی کاریوتایپ تشخیص داده می‌شوند و سندرم‌های ریز حذف کروموزومی به‌وسیله‌یaCGH (array comparative genome hybridization)، FISH (fluorescence in situ hybridization) و یا MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification) مشاهده می‌شوند.

اگر با بررسی علایم بالینی، ژن خاصی مشکوک بود، باید از تکنیک‌های مولکولی مثل PCR برای تجزیه و تحلیل توالی آن ژن یا ژن‌ها استفاده کرد. مثلاً در صورت شک به سندرم نونان، ژن PTPN11 و چند ژن دیگر باید بررسی شوند (۷). جهش در ژن‌های Nkx2-5، GATA4، و NOTCH1 در بیماران مبتلا به CDH در ایران و سایر نقاط جهان گزارش شده است (۱۰-۸). ممکن است تجزیه و تحلیل جهش با استفاده از توالی‌یابیNGS استفاده شود. یک مشاوره‌ی دقیق در پیش‌آگهی و خطر ابتلای مجدد در والدین و فرزندان به کمک تشخیص ژنتیکی فراهم می‌گردد. متأسفانه درباره‌ی CHD ایزوله، اطلاعات زیادی وجود ندارد و خطر بروز مجدد بیماری بر اساس اطلاعات تجربی ارزیابی می‌شود.

کاردیومیوپاتی‌های وراثتی:

کاردیومیوپاتی، یک بیماری عضلانی پیش‌رونده‌ی عضله‌ی قلب یا میوکارد است که قلب نمی‌تواند جریان خون کافی را برای بدن فراهم کند و بیمار دچار علایم نارسایی قلبی می‌شود و منجر به ضربان نامنظم قلب، نارسایی قلبی، اختلال و بیماری دریچه‌ی قلب و یا سایر عوارض می‌شود.

کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM): باهایپرتروفی غیرقابل توضیح بطن چپ (LV) مشخص میشود. HCM شایع‌ترین کاردیومیوپاتی وراثتی با شیوع ۱ نفر از هر ۵۰۰ نفر است.(۱۱) اکثر بیماران مبتلا به HCM، بدون علامت بوده و در طی غربالگری خانوادگی با شنیدن سوفل، و یا به‌صورت اتفاقی با مشاهده‌ی نتیجه‌ی غیر طبیعی الکتروکاردیوگرافی‌شان شناسایی می‌شوند. علایم و نشانه‌های مشخص HCM شامل درد غیر معمول قفسه‌ی سینه (که ممکن است با وعده‌های غذایی، کم آبی بدن و یا تحرک زیاد مرتبط باشد) و مرگ ناگهانی قلبی (SCD) است (۱۲ و ۱۳) اهداف اصلی درمانی برای این بیماری شامل کاهش تنگی نفس در قفسه‌ی سینه هنگام ورزش و جلوگیری از SCD است. β بلاکرها درمان اولیه در بیماران دارای علایم ابتلا به HCM هستند. (۱۳) بیماران مبتلا به HCM باید در طبقه‌بندی SCD قرار گرفته و برای قرار دادن یک دفیبریلاتور قلب و عروق قابل کاشت مورد ارزیابی قرار گیرند (۱۴).

واریانت‌های بیماری‌زای موجود در ژن‌های سارکومر به‌طور کلی در حدود ۳۰ ٪از بیماران مبتلا به HCMیافت می‌شود و در بیش از ۶۰٪ دارای سابقه‌ی خانوادگی هستند (۱۷–۱۵). هشت ژن سارکومری با شواهد قطعی شامل، MYBPC3، MYH7، ACTC1، TNNT2، TPM1، TNNI3، MYL3، MYL2 هستند (۲ و ۱۹–۱۷). نزدیک به ۸۰٪ از جهش‌های معمول در ژن‌های MYH7 و MYBPC3 اتفاق می‌افتد (۲۰)، ولی در ایران مسئول ایجاد کمتر از ۵۰٪موارد ابتلا هستند. ژن MYH7 (زنجیره‌ی سنگین β میوزین) و ژن MYBPC3 (پروتئین C متصل به میوزین) بیشترین موارد ابتلا به HCM را سبب می‌شوند (۱۷). HCM به شکل سندرمی یعنی به‌عنوان یک علامت از یک سندرم هم دیده می‌شود. به‌عنوان نمونه، HCM در بیماری فابری (ناشی از واریانت در ژن GLA)، آمیلوئیدوز خانوادگی (ناشی از واریانت در ژن TTR)، سندرم نونان، بیماری دانون (ناشی از واریانت در ژن LAMP2) و بیماری ذخیره‌ی گلیکوژن (ناشی از واریانت در ژن‌های GLA و PRKAG2) دیده می‌شود. در مورد الل‌های یک ژن خاص ممکن است اختلالات اللی دیده شود یعنی الل‌های مختلف، بیماری‌های متفاوتی را سبب شوند مثلاً واریانت در ACTN2 می‌تواند منجر به یک کاردیومیوپاتی اصلی با فنوتیپ‌های متفاوت، مثل HCM، DCM و LVNC شود (۲۱ و ۲۲). اگرچه این بیماری‌ها به‌طور کلاسیک دارای ویژگی‌های بالینی متمایز هستند، علایم می‌توانند نامحسوس بوده و با فنوتیپ‌های غالب قلبی تداخل داشته باشند. آزمایش ژنتیک، می‌تواند اطلاعات دقیقی برای تشخیص در اختیار قرار دهد (۴). اگرچه رهنمودهای بالینی اخیر، آزمایش پنج ژن (MYBPC3، MYH7، TNNI3، TNNT2، TPM1) را برای پیدا کردن علت ژنتیکی HCM توصیه می‌کند، به‌طور گسترده، NGS بر پایه‌ی پانل، دسترسی آسان برای بررسی ژن‌های شناخته شده‌ی دخیل در ایجاد بیماری را فراهم می‌کند.

کاردیوپاتی اتساع یافته (DCM): این بیماری دارای نرخ ابتلای ۱ نفر از هر ۲۵۰۰ نفر است و شاخص اصلی پیوند قلب است (۲۳). با بزرگ شدن بطن‌ها، ضخامت طبیعی دیواره‌ی بطن چپ و اختلال عملکرد سیستولی شناسایی می‌شود (۲۳). تقریباً ۲۵ تا ۵۰٪ از موارد ابتلا خانوادگی بوده، چنین مواردی در درجه‌ی اول، ارثی و دارای الگوی آتوزومال غالب می‌باشند و وراثت آتوزوم مغلوب، وابسته‌به جنس و میتوکندریایی کمتر شایع هستند (۲۴) همچنین، DCM ممکن است ناشی از انبوهی از عوامل محیطی، عفونی و سیستمیک باشد. از علایمی که به شناسایی DCM کمک می‌کنند می‌توان به آریتمی‌ها و بیماری‌های ترومبوآمبولیک اشاره نمود (۲۸–۲۴). تأیید تشخیص این بیماری با اکوکاردیوگرافی است. اکثر بیماران در زمان تشخیص دارای علامت هستند، ولی بیماران بدون علامت ممکن است از طریق غربالگری اعضای خانواده‌ی بیمار و بررسی ژنتیک شناسایی شوند (۲۹).

آزمایش ژنی بیماران مبتلا به DCM نشان‌دهنده‌ی این است که فقط علت بیماری ۳۰٪ از بیماران، جهش ژنی است (۳۰). ژن TTN، که پروتئین غول پیکرtitin را کد می‌کند، به‌عنوان معیار مولکولی برای درستی ساختار و تنش‌های دیاستولی عمل می‌کند. جهش‌های TTN مسئول ایجاد ۲۵٪ از موارد خانوادگی و ۱۸٪ از موارد اسپورادیک DCM می‌باشند (۳۱). همچنین جهش در ژن کدکننده پروتئین پوشش هسته‌ای لامین A/C (LMNA) و ژن‌های دیستروفین، علت ابتلای ۱۵–۱۰٪ موارد DCM را شامل می‌شود. ژن LMNA در ۳۰٪ از بیماران مبتلا به DCM با بیماری سیستم هدایت و آریتمی بطنی تهدیدکننده‌ی اوایل زندگی مسئول می‌باشد (۳۲ و ۳۳). استفاده از تکنولوژی توالی‌یابی NGS برای تسریع در شناسایی ژن‌های دخیل در DCM مفید است.

کاردیومیوپاتی محدود کننده (RCM): RCM از بین کاردیومیوپاتی‌های اصلی، کمتر از بقیه شایع بوده و در ۲ تا ۵٪ از افراد بروز می‌کند. ابتلا به این نوع بیماری شامل بسیاری از دلایل اساسی بوده و به جای آناتومی توسط عملکرد فیزیولوژیکی تعریف می‌شود. RCM ممکن است اولیه یا ثانویه باشد ازجمله دلایل اصلی RCM آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، پرتو درمانی و اسکلرودرما است (۳۴). الکتروکاردیوگرافی ممکن است ولتاژ پراکنده‌ی کاهش‌یافته و یا فاصله‌ی طولانی PR را نشان دهد. همچنین ممکن است بزرگ شدن دو طرفه و اختلال عملکرد دیاستولی را هم نشان دهد، اگرچه حجم دیاستولی بطن چپ، ضخامت دیواره و عملکرد سیستولی معمولاً طبیعی به‌نظر می‌رسد (۲۶). گزینه‌های خاص درمانی، محدود هستند (۳۵ و ۳۶). جهش در بعضی ژن‌ها به‌عنوان علت ایجاد فنوتیپ RCM و یا ترکیبی از RCM-HCM تعریف شده‌اند. این ژن‌ها شامل TNNI3، TNNT2، MYH7، ACTC1، TPM1، MYL3، MYL، MYPN، TTN و Bag3 هستند (۲، ۲۳، ۳۷ و ۳۸).

کاردیومیوپاتی غیر تراکمی بطن چپ (LVNC): پیش‌بینی می‌شود این نوع از کاردیومیوپاتی در کمتر از ۱٪ از جمعیت عمومی دیده می‌شود (۳۹). این بیماری با ترابکولاسیون قابل توجه میوکارد و همچنین پیشروی فرو رفتگی‌های ترابکولار درونی در بطن چپ، شناسایی می‌شود. اغلب تشخیص با استفاده از مطالعات تصویربرداری، معمولاً اکوکاردیوگرافی، انجام می‌شود (۴۰).

LVNC در ۷۰٪ از موارد ابتلا دارای الگوی آتوزوم غالب و در ۳۰٪ موارد دارای الگوی وابسته به جنس می‌باشد (۴۱). جهش در ژن وابسته به جنس TAZ می‌تواند باعث ایجاد LVNC و سندرم بارت شود.(۴۲) ژن‌های متعددی که باعث ایجاد LVNC با الگوی وراثت آتوزوم غالب مرتبط با CHD می‌شوند، شناسایی شده‌اند; جهش‌های α-Dystrobrevin منجر به HLHS و LVNC و جهش‌های NLX2.5 منجر به LVNC و ASD (atrial septal defect) می‌شوند و جهش‌های MYH7 در بیماران LVNC و آنومالی اپشتاین دیده شده است. به‌علاوه، ژن‌هایی که سارکومر را کد می‌کنند، مسئول بیش از ۲۰٪ موارد ابتلا به LVNC بدون CHD هستند (۴۳).

دیسپلازی/کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژن (ARVC/D): دیسپلازی/کاردیومیوپاتی بطن راست آریتموژن، که دارای شیوع ۱ نفر در هر ۱۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نفر است، یک بیماری وراثتی از پروتئین‌های دسموزال است که با نفوذ فیبروفتی میوکارد سالم شناسایی می‌شود (۴۴ و ۴۵). این بیماری منجر به نازک شدن و بادکنکی شدن دیواره‌های بطن، معمولاً بطن راست می‌شود (۴۶). ARVD/C معمولاً در دهه‌ی چهارم زندگی با علایمی مثل تپش قلب، سنکوپ و گاهی SCD بروز می‌کند (۴۵ و ۴۷). علایم مشخص در الکتروکاردیوگرافی شامل امواج T وارونه، امواج اپسیلون در لیدهای پره کاردیال راست هستند (۴۷).

ARVC/D در بیشتر از ۵۰٪ موارد، خانوادگی بوده و اکثراً دارای الگوی وراثت آتوزوم غالب می‌باشد. حداقل ۱۵ ژن دخیل در ایجاد ARVC تعریف شده و جهش در plakophilin2 (PKP2) در ایجاد ۴۰٪ از موارد دخیل است (۴۳). تجزیه و تحلیل جهش در ژن PKP2 در بیماران ایرانی مبتلا به ARVC، نشان‌دهنده‌ی این است که تقریباً در ۲۵٪ از موارد دخیل است (داده‌های منتشر نشده‌ی در مطالعه حاضر). در کل، باید کاردیومیوپاتی‌ها نه فقط از نظر قلبی، بلکه از لحاظ انواع ثانویه، میتوکندریایی و متابولیک در نظر گرفته شوند و برای یافتن علت ژنتیکی باید درخواست یک آزمایش دقیق داده شود. ژن‌های درگیر در این بیماری‌ها و پروتئین‌های حاصل از آنها در جدول ۲ مرور شده‌اند.

اختلالات الکتریکی قلب:

اختلالات الکتریکی قلب در سال‌های اولیه زندگی، یک نوع هتروژن از بیماری‌های قلبی می‌باشند که روی کانال‌های یونی (Na و K) غشایی سلول‌های قلب تأثیر می‌گذارند مثل سندرم LQTS، سندرم SQTS، سندرم بروگادا (BrS) و CPVT. این بیماری‌ها که معمولاً از الگوی وراثتی مندل پیروی می‌کنند اغلب در سال‌های اولیه‌ی زندگی بروز می‌کنند (۴۸). آزمایش ژنتیک در این بیماری‌ها، اطلاعات مهمی برای تشخیص، پیش‌آگهی و درمان در اختیار قرار می‌دهد (۲ و ۴۹). فنوتیپ بسیاری از این بیماری‌ها دارای همپوشانی بوده و تشخیص ژنتیکی دقیق منجر به درمان مشخص می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی توالی‌یابی نسل بعد (NGS) ابزار ارزشمندی برای درک بهتر جنبه‌های ژنتیکی این بیماری‌ها را در اختیار پزشکان و محققان قرار داده است (۵۰).

جدول ۲- ژن‌ها و پروتئین‌های درگیر در اختلالات کاردیومیوپاتی

Disease	Gene	Protein	Function	Frequency(%)
LQTS	KCNQ1	Kv7.1	Reduced IKs	~30-35
	KCNH2	KV11.1	Reduced IKr	~25-30
	SCN5A	NaV1.5	Increased INa	~5-10
SQTS	KCNH2	KV11.1	Gain of function, Increased IKr	18-35
BrS	SCN5A	NaV1.5	Loss of function, Reduced INa	20-30
HCM	MYH7	β-myosin heavy chain 7	ATPase activity, Force generation	40-44
	MYBPC3	Myosin-binding protein C3	Cardiac contraction	35-40
	TTN	Titin	Sarcomer, Structural	10-20
DCM	LMNA	Lamin A/C	Nuclear membrane	6
	MYH7	β-myosin heavy chain 7	Sarcomer	4.2
	MYH6	β-myosin heavy chain 6	Sarcomer	3-4
	SCN5A	NaV1.5	Ion channel	2-4
RCM	TNNI3	troponin I type 3	troponin protein complex in cardiac muscle cells	Major cause
LVNC	MYH7	β-myosin heavy chain 7	ATPase activity, Force generation	20-25
	TNNT2	Cardiac troponin 2	troponin protein complex	10
ARVC	PKP2	Plakophilin-2		34-74
	DSP	Desmoplakin		2-39
	DSG2	Desmoglein		5-26
	DSC2	Desmocoilin-2		1-2

سندرمQT طولانی (LQTS): LQTS مادرزادی یک سندرم آریتمی قلبی –ژنتیکی بوده که با طولانی شدن فاصله‌ی QT در الکتروکاردیوگرام (ECG) و افزایش احتمال سنکوپ، تشنج، تاکی کاردی بطنی پلی‌مورفیک (VT)، ایست قلبی و SCD در افراد دارای قلب نرمال (از لحاظ ساختاری) مشخص می‌شود (۷۶ و ۷۷). این سندرم در ۱ نفر از هر ۲۰۰۰ نفر در سراسر دنیا بروز می‌کند (۵۱).

تاکنون ۱۶ ژن درگیر در LQTS گزارش شده که نقش عمده را ژن‌های KCNQ1 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1)، KCNH2 (potassium voltage-gated channel subfamily H member 2) و SCN5A (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5) بر عهده دارند. جهش‌های منفی بارز یا از دست دادن عملکرد در ژن KCNQ1 منجر به سندرم LQTS، و

جهش‌های کسب عملکرد در KCNQ1 منجر به فیبریلاسیون دهلیزی خانوادگی می‌شود. تعریف انواع ژن‌های دخیل و مکان جهش می‌تواند در تفسیر اختلاف در عکس‌های بالینی بیماران و انتخاب رویکرد درمانی مناسب مورد استفاده قرار گیرد. ژن‌های LQTS، KCNQ1 (LQTS1)، KCNH2 (LQTS2) و SCN5A (LQTS3) جمعاً در ابتلای ۹۰٪ از بیماران LQTS دارای ژنوتیپ مثبت دخیل هستند (۵۲). ۱۳ ژن دیگر LQTS جمعاً سبب در حدود ۵ تا ۱۰٪ از بیماران می‌شوند (۵۰). بررسی ژن‌های KCNQ1، KCNH2 و SCN5A در آزمایش ژنتیک در بیماران مبتلا به LQTS، معمولاً برای تأیید تشخیص و همچنین مدیریت بیماران و طبقه‌بندی ابتلای مجدد مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). آزمایش ژنتیک در بیماران ایرانی مبتلا به LQTS، نشان می‌دهد که جهش در این ژن‌ها، ایجادکننده‌ی بیماری در کمتر از ۴۰٪ موارد هستند (۵۳). در موارد زیر آزمایش ژنتیک درخواست می‌شود: ۱- بیماران مشکوک به LQTS بر اساس معاینات بالینی. ۲- بیمارانی که فاصله‌ی QT طولانی را بدون علایم بالینی نشان می‌دهند. ۳- بیماران بدون علامت که مقادیر QT در serial 12-lead ECG آنها بیشتر از ms۴۶۰ (پیش از بلوغ) و یا بیشتر از ms۴۸۰ (در بزرگسالان) باشد (۴).

تشخیص LQTS بستگی دارد به مشاهده ی علایمی مثل مدت زمان QT در 12-Lead ECG در QTc، سابقه‌ی بالینی و خانوادگی و نتایج آزمایش ژنتیک (۵۴). بر اساس این مؤلفه‌ها، Schwartz و rotti (۵۵)، یک سیستم امتیازدهی پیشنهاد کرده‌اند که امکان تشخیص LQTS را مهیا می‌کند (۵۵). در حال حاضر، در صورت وجود فاصله‌ی QTc ۵۰۰ میلی‌ثانیه و یا بیشتر، وجود یک جهش بی‌چون و چرای بیماری‌زا در یکی از ژن‌های LQTS و یا امتیاز خطر ۳/۵ و یا بیشتر، در عدم‌حضور علل ثانویه‌ی طولانی شدن QTc، LQTS تشخیص داده می‌شود (۵۴). در صورتی که در تکرارهای ECG در بیماران مبتلا به سنکوپ غیرقابل توضیح، QTc بین ۴۸۰ تا ۴۹۹ میلی‌ثانیه باشد، در صورت نبودن یک علت ثانویه برای طولانی شدن QT و یک جهش بیماری‌زا، می‌توان بیماری را تشخیص داد (۴۹ و ۵۴).

سندرمQT کوتاه (SQTS): SQTS یک کانالوپاتی وراثتی بسیار نادر و بسیار کشنده است که با فاصله‌ی کوتاه QT در ECG و حساسیت زیاد به آریتمی‌های دهلیزی و بطنی و SCD مشخص می‌شود (۵۶ و ۵۷). تا به امروز، تقریباً ۱۰۰ مورد ابتلا به این سندرم گزارش شده است. در یکی از مطالعات اخیر، یک QTc ۳۳۰ میلی‌ثانیه و یا بیشتر در ۰/۰۵٪ از افراد جامعه مشاهده شده (با استفاده از فرمول bazett برای اصلاح)، ولی این افراد بدون علامت بودند و بر اساس سابقه‌ی بالینی و خانوادگی دارای خطر کم تا متوسط ابتلا به SQTS بودند (۵۸). نرخ مرگ و میر و شیوع این بیماری در دو جنس مشابه است (۵۷ و ۵۹).

مجمع متخصصین HRS/EHRA/APHRS، تشخیص ابتلا به این سندرم را منوط به QTc بیشتر از ۳۶۰ میلی‌ثانیه اعلام کرده است. (۵۴) همچنین، در افرادی که به همراه QTc بیشتر از ۳۶۰ حداقل یکی از معیارهای زیر را هم دارند، SQTS تشخیص داده می‌شوند: وجود یک جهش بیماری‌زا در یکی از ژن‌های دخیل، سابقه‌ی خانوادگی SQTS یا SCD تا سن ۴۰ سالگی و یا زنده ماندن فرد مبتلا به VT/VF در صورت عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی دیگر (۵۴). از دیگر مشخصات ECG، می‌توان به اوج گرفتن موج‌های T در لیدهای پره کوردیال، به همراه قطعه‌های ST کوتاه و یا بدون وجود قطعه‌های ST اشاره کرد. فاصله‌ی QT در SQTS نه تنها خیلی کوتاه است، بلکه با کاهش و یا کوتاه نشدن حین ورزش، نمی‌تواند با ضربان قلب هماهنگ شود (۵۰ و ۶۰).

آزمایش ژنتیک در ۴۰-۱۸٪ از بیماران مبتلا، جهش ژنی را نشان داده است (۶۱ و ۶۲). اولین ژنی که برای SQTS معرفی شد، KCNH2 (SQTS1) بود. تا به امروز ۵ ژن دیگر مرتبط به SQTS معرفی شده‌اند (۵۴ و ۶۳). زیرگروه‌های SQTS1، SQTS2 و SQTS3 در اثر جهش‌های افزایش عملکرد (G.O.F) در ژن‌های کانال پتاسیم KCNQ1، KCNH2 و KCNJ2 ایجاد می‌شوند (۶۶-۶۴) که به‌ترتیب با LQTS2، LQTS1، و LQTS7 نیز مرتبط هستند، در حالی که زیر گروه‌های SQTS4، SQTS5 و SQTS6 ناشی از جهش‌های از دست دادن عملکرد در ژن‌های کانال کلسیم بوده و همچنین می‌تواند به‌صورت SQTS ایزوله (CACNA2D1) (۶۳) و یا ویژگی‌های بالینی هر دوی BrS و SQTS (CACNA1C، CACNB2) ظاهر شود (۶۷). براساس داده‌های محدود موجود، نفوذ SQTS تقریباً ۸۰٪ تخمین زده شده است (۵۰ و ۵۹).

بیماری هدایت قلبی پیشرونده (PCCD): PCCD یک پروسه‌ی آهسته است که به همراه بیماری ساختاری قلب (به‌طور همزمان) و یا بدون آن بر سیستم هدایت قلبی تأثیر می‌گذارد (۶۸).

از لحاظ بالینی در صورت وجود اختلال هدایت پیشرونده‌ی غیر قابل توضیح در افراد جوان (کمتر از ۵۰ سال) (۵۴)، PCCD تشخیص داده می‌شود. روش‌های تصویربرداری مانند اکوکاردیوگرافی 2D و یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) قلب باید برای شناسایی بیماری بالقوه‌ی قلبی همزمان انجام شود (۵۴) آزمایش ژنتیک ممکن است در ارزیابی بیماران مبتلا به PCCD ایزوله و یا PCCD به‌صورت همزمان همراه بیماری قلبی ساختاری (به ویژه شکل‌های شروع زودرس)، خصوصاً در صورت وجود سابقه‌ی خانوادگی مثبت برای وجود ناهنجاری‌های هدایت، کاشت ضربان‌ساز و یا SCD در نظر گرفته شود (۲ و ۵۴). پس از شناسایی جهش مسبب PCCD در شخص موردنظر، آزمایش ژنتیک مخصوص جهش (کلاس I) برای بستگان در معرض خطر توصیه می‌شود (۲ و ۵۰). PCCD در قلب با ساختار طبیعی (PCCD ایزوله) در اثر جهش در ژن‌های SCN5A، SCN1B، SCN10A، TRPM4، GJA5 و

KCNK17 ایجاد می‌شود. جهش در ژن‌های TBX5 و NKX2.5 منجر به بیان ناقص connexin-40 و توسعه‌ی ناقص سیستم هدایت اختصاصی می‌شود (۵۰ و ۶۹).

تاکی کاردی بطنی چند شکلی کتکول آمینرژیک(CPVT): CPVT یک اختلال وراثتی آریتمی‌است که به‌واسطه‌ی آدرنرژیک با VT پلی‌مورفیک یا دو طرفه مشخص می‌شود که ممکن است به VF تبدیل شود و در بیمارانی که دارای قلب طبیعی (از لحاظ ساختاری) هستند، منجر به SCD می‌شود (۷۰). نرخ ابتلا به CPVT، تقریباً ۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود (۷۱). زمانی که علایم پیشرفت سریعی دارند، تشخیص این است که اگر بیماری درمان نشود منجر به مرگ خواهد شد (۵۰).

ژن‌های شناخته شده‌ی مرتبط با CPVT مانند گیرنده‌ی ریانودین (RYR2) و CASQ2 در هموستازی کلسیم سلول‌های قلبی درگیرند (۷۲ و ۷۳). جهش در RYR2 در بیش از ۶۰٪ از بیماران دارای فنوتیپ شدید CPVT (CPVT1) و الگوی وراثت آتوزومال غالب دیده شده (۷۴). جهش‌های هتروزیگوت مرکب یا هموزیگوت CASQ2 تا بیشتر از ۵٪ موارد ابتلا را تشکیل می‌دهد (آتوزومال مغلوب، CPVT2) (۲). در افراد دارای ویژگی‌های بارز ابتلا به CPVT، جهش در ژن‌های TRDN (۷۵)، CALM1(۷۶)، CALM3(۷۷) و گاهی طولانی شدن فاصله‌ی QT دیده شده است. اخیراً جهش در ژن‌های TECRL و CALM2 در افراد دارای تظاهرات بالینی LQTS و CPVT، که پس از ایست قلبی زنده مانده‌اند، شناسایی شده (۵۰، ۷۸ و ۷۹).

آزمایش ژنتیک، زمانی توصیه می‌شود که تاکی کاردی دو طرفه‌ی بطنی ناشی از ورزش (VT)، چند شکلی VT، یا آریتمی ناشی از استرس عاطفی در بیمار ثبت شده باشد (۲).

سندرم J wave: سندرم‌های J wave شامل سندرم‌های بروگادا (BrS) و سندرم دپلاریزاسیون زودرس (ERS) بوده و توسط ECG و آریتمی بطنی تهدیدکننده‌ی زندگی مشخص می‌شود (۸۰). الگوی رپلاریزاسیون زودرس در ECG (ارتفاع متمایز نقطه‌ی J، یا یک بریدگی یا شکاف در قسمت انتهایی QRS، بدون وابستگی به‌وجود داشتن یا عدم وجود ارتفاع قطعه‌ی ST) به‌طور مکرر در جوانان و افراد سالم، به‌ویژه در ورزشکاران، با نرخ ابتلای بیش از ۴۰٪ دیده شده است. در بیشتر موارد، این یک ویژگی خوش‌خیم برای ECG است (۸۰).

سندرم بروگادا: BrS توسط یک الگوی نوع coved در ECG تیپیکال با ارزیابی قطعه‌ی ST با موج T منفی پی در پی در لیدهای پره کوردیال راست (V1 تا V3)، در سطوح مختلف و حساسیت به تاکی آریتمی بطنی و SCD و بدون وابستگی به‌وجود داشتن یا نداشتن تأخیر در رسانایی قلبی مشخص می‌شود (۸۰). نرخ ابتلا به BrS در سراسر جهان ۱ تا ۵ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده است (۸۱). نرخ ابتلا به BrS در آقایان ۸ برابر بیشتر است و همچنین خطر ابتلا به سنکوپ، شوک ICD و SCD، در آقایان ۳/۳ مرتبه بیشتر از خانم‌ها است (۸۲). بیشترین نرخ بروز بیماری در کشورهای آسیایی و آسیای شرقی، به خصوص ژاپن، تایلند و فیلیپین، که دارای بیشترین موارد SCD در جوانان هستند، وجود دارد (۵۰).

تشخیص بروگادا بر اساس مشخصات فنوتیپی، بالینی، و سابقه‌ی خانوادگی ECG انجام می‌شود (۲ و ۵۰). جهش در حداقل ۲۰ ژن در ایجاد BrS دخیل است (۸۳). اکثر موارد ابتلای BrS اسپورادیک هستند (۸۴). جهش در ژن SCN5A، شایع‌ترین علت ابتلا به BrS است (۸۵). جهش از دست دادن عملکرد در این ژن منجر به ابتلای ۳۰٪ از موارد شده، و جهش در ژن‌های دیگر جمعاً دلیل ایجاد بیماری در ۵٪ باقی هستند (۸۵ و ۸۶). آزمایشات ژنی متعدد می‌تواند واریانت‌های شایع را پیدا کند. جهش در ژن SCN5A معمولاً در بیماران مبتلا به PCCD هم دیده می‌شود.

جهش افزایش عملکرد در ژن‌های کانال پتاسیم، KCND3 (Kv4.3 را کد می‌کند)، KCNE5 (وابسته به جنس) و KCNE3 (از طریق تعامل با Kv4.3) به‌طور مستقل منجر به افزایش جریان پتاسیم خارجی و ناپایدار قلب می‌شود (Ito) و منجر به ایجاد فنوتیپ BrS در بعضی موارد می‌شود (۸۷ و ۸۸) KCNJ8 و ABCC9، به‌ترتیب کدکننده‌ی Kir6.1 و زیرواحد 2A گیرنده‌ی سولفونیل اوره هستند، که ساختار هترو اکتامریک کانال پتاسیم حساس به ATP (KATP) را تشکیل می‌دهند (۸۹). جهش افزایش عملکرد در ژن‌های KCNJ8 و یا ABCC9 گزارش شده که در ارتباط با فنوتیپ شدید BrS هستند (۹۰ و ۹۱) در میان ۲۳۶ بیمار ژاپنی مبتلا به BrS، ۴ مورد، که ۳ مورد آنها فاصله‌ی کوتاه QT را نشان می‌دهند، دارای جهش در ژن KCNH2 بودند (۹۱). جهش از دست دادن عملکرد در زیرواحد کانال کلسیمی ژن‌های CACNA1C، CACNB2b و CACNA2D1 منجر به کاهش جریان ICaL شده، در نتیجه یک فنوتیپ BrS به همراه فاصله‌ی کوتاه QTc ایجاد می‌شود (۶۷ و ۹۲). شواهد زیادی نشان می‌دهد که به جز نوعی از بروگادا که به‌واسطه‌ی SCN5A ایجاد می‌شود، BrS احتمالاً یک بیماری الیگوژنیک است (۹۳).

فارماکوژنومیکس و چند شکلی:

دوز وارفارین و مقاومت به کلوپیدوگرل: آزمایش ژنتیک ممکن است برای بررسی دوز دارو، یعنی حساسیت و مقاومت به پاسخ دارو مورد استفاده قرار بگیرد، مثلاً بعضی افراد به‌ترتیب به علت جهش در ژن‌های CYP2C9 (واریانت ۲* و ۳*) و VKORC1 (1639 G> A) و CYP2C19 (واریانت ۲* و ۳* و ۱۷*) نسبت‌به وارفارین مقاومت یا حساسیت و نسبت‌به کلوپیدوگرل مقاومت نشان داده‌اند (۹۴). با این حال، استفاده‌ی بالینی آنها همچنان محدود است.

انعقاد در فیبرینولیز: اختلالات ترومبوتیک، شامل ترومبوز وریدی و دهلیزی، ممکن است به علت ناهنجاری در هموستاز اتفاق بیافتد. مقادیر بالای FVIII (factor VIII) در پلاسما و vWF (von Willebrand factor)، با افزایش احتمال ابتلای مجدد به بیماری عروقی مرتبط است.

یک SNP (single-nucleotide polymorphism) منفرد (D1241E) در FVIII با تجمع FVIII در پلاسما مرتبط است. جهش در دیگر ژن‌ها، مثل FVII، FV (Arg506Gln)، پروترومبین (G20210A)، فیبرینوژن (c. ….455G> A) و FXIII (Val34Leu) نیز در اختلالات ترومبوتیک دخیل هستند. ژن THBD (thrombomodulin)، ممکن است به‌واسطه‌ی فعال‌سازی پروتئین C، یک نقش محافظت‌کننده در ترومبوز داشته باشد. تأثیر جهش در ژن‌های PROC (protein C)، EPCR (یا PROCR، گیرنده‌ی اندوتلیالی پروتئین C)، PROS1 (protein S)، SERPINC1 (antithrombin) و TFPI (tissue factor pathway inhibitor) بر آبشار انعقادی گزارش شده است. یک حذف/اضافه شدن 4G/5G در جایگاه 675… در PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)، به‌عنوان مقادیر بالای PAI-1 (≈ مقدار ۲۵٪ بیشتر در حالت هموزیگوت G۴ در مقایسه با الل‌های G۵) تعریف شده است (۹۵). با این حال به‌عنوان یک موضوع بحث برانگیز، هیچ اتفاق نظری در استفاده از این اطلاعات در درمانگاه برای بیماران وجود ندارد.

مشاوره‌ی ژنتیک:

هدف از مشاوره‌ی ژنتیک کمک به مردم برای درک و انطباق پیامدهای پزشکی، روانشناسی و خانوادگی بیماری ژنتیکی است. همچنین، مشاوره‌ی ژنتیک توسط متخصصان بهداشت آموزش دیده و آگاه مثل مشاوران ژنتیک، پرستاران ژنتیک و یا متخصصان ژنتیک پزشکی انجام می‌گردد. اگر انجام آزمایش ژنتیک درخواست شود، مشاوره‌ی قبل از آزمایش برای بررسی اهداف، عملکرد پیش‌بینی شده، مزایا، محدودیت‌ها و پیامدها ضروری است. از آنجا که سابقه‌ی خانوادگی و سن بروز می‌تواند نتیجه و تفسیر آزمایش ژنتیک را تحت تأثیر قرار دهد، مشاوره باید متناسب با آن باشد. اولین قدم مهم ارایه‌ی سابقه‌ی خانوادگی سه نسل در قالب شجره‌نامه، برای شرح ساختار خانواده، تشخیص پزشکی و علت مرگ است. گاهی آزمایش ژنتیک برای تأیید تشخیص سندرم‌های شناخته شده با دلایل خاص مثل سندرم UL-rich-Turner (مونوزومی X)، سندرم حذف 1P36، سندرم فریاد گربه (Cri du chat) (حذف 5p)، سندرم الیس ون کرولد (ژن‌های EVC1 و EVC2)، سندرم هولت اورام، سندرم مارفان (جهش هتروزیگوت FBN1)، سندرم ریز حذف 22q11.2، سندرم نونان (جهش در ژن PTPN11)، تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ و ۲۱، سندرم ویلیامز و سندرم ولف هیرش هورن درخواست می‌شود. برای بیماری‌هایی که به‌وسیله‌ی تشخیص‌های بالینی دقیق مشکوک به علت تک ژنی آنها می‌شوند، تجزیه و تحلیل‌های تک ژنی انجام می‌شود. تعیین توالی نسل بعدی شامل NGS بر پایه‌ی پانل ژنی و تعیین توالی کل اگزوم (WES) برای مشاهده‌ی واریانت‌های معمول در بیماری‌های هتروژن به‌کار می‌روند. بیشتر بیماری‌های قلبی دارای علل ناهمگن ژنتیکی هستند. در چنین اختلالاتی، NGS بر پایه‌ی پانل ژنی نسبت به‌آزمایش تک ژنی ارجحیت دارد.

چشم‌انداز آینده:

اخیراً، بعضی مطالعات روی بیومارکرهای اپی ژنتیک، RNAهای غیرکدگذار کوچک و بلند (sncRNA و lncRNA) و DNA خارج سلولی یا بدون سلول (cfDNA)، برای درک مفاهیم CVD منتشر شده است. به علاوه، iPSCs (induce pluripotent stem-cell) می‌تواند سیستمی برای آزمایش درمان‌های شخصی روی سلول‌های بیماران فراهم کند. مطالعات نشان دادند که در پی خاموش شدن یک ncRNA بلند، CAREL (cardiac regeneration-related long noncoding ribonucleic acid)، عملکرد قلب و تکثیر سلول‌های قلبی را بهبود می‌بخشد. مهار یک RNAی غیرکدگذار دیگر، AZIN2-sv، نیز باعث تکثیر سلول‌های قلبی می‌شود. تعدادی از مولکول‌های ncRNA مزاحم miRNA می‌شوند و یا به‌طور مستقیم به پروتئین‌ها متصل می‌شوند و ممکن است در تکثیر سلول‌های قلبی دخیل شوند (۹۶).

به علاوه، رویکردهای درمانی مولکولی در CVD، به‌طور گسترده‌ای مورد استقبال قرار گرفته، ویرایش ژنوم سوماتیک با استفاده از فناوری CRISPR-Cas9 برای هدف قرار دادن جهش‌های از دست دادن عملکرد در Pcsk9، در کبد جنین موش برای کاهش سطح سرمی کلسترول کل پس از زایمان اعمال می‌شود. به همین ترتیب، اثر CRSPR-Cas9 در انسان‌ها در مبتلایان به هایپرتروفیک کاردیومیوپاتی خانوادگی ناشی از جهش در ژن MYBPC3 بررسی شده (۹۷). گره گشایی از مکانیسم مولکولی CVDs باعث روشن شدن نقش درمان شده و رویکردهای درمانی برای CVDs را فراهم می‌کند.

تشخیص اشتباه CVD عواقب شدیدی در کیفیت زندگی بیمار داشته و با نرخ بقا مرتبط است. استفاده از بیومارکرهای استاندارد برای CVD برای ارزیابی تروپونین‌های قلبی در گردش خون و سطح پپتیدهای ناتریورتیک برای تشخیص زودرس هنوز به اندازه‌ی کافی خاص و حساس نیست. علاوه بر این، پیچیدگی تعداد زیادی از مکانیسم‌های بیولوژیکی و مولکولی مشاهده شده در CVDهای مختلف باعث می‌شود استفاده از یک بیومارکر به تنهایی برای تشخیص درست کافی نباشد. در حال حاضر ncRNAهای در گردش خون به‌دلیل فراوانی و پایداری زیاد در خون، پتانسیل زیادی را به‌عنوان بیومارکر نشان داده و می‌توانند معیار ارزشمندی برای گزارش وضعیت سلامت قلب ارایه دهند. بنابراین، ncRNAها به‌عنوان ابزارهای غیر تهاجمی بالقوه نشان داده شده‌اند و ممکن است به تشخیص و پیش‌آگهی CVD، امکان مراقبت‌های بهداشتی متناسب با هر فرد و کاهش بار اجتماعی و اقتصادی مرتبط با آن کمک کنند. با این حال، مشخصات بیان ncRNAها می‌تواند تحت تأثیر سن، جنس و داروهای پزشکی باشد، که ممکن است پیچیدگی بیشتری را به درک ما از

ncRNAها در CVDها اضافه کند. علاوه بر این، تا به امروز، فقط تعداد کمی از مطالعات در مقایسه با مارکرهای CVD استاندارد، ارزش تشخیصی فردی بالاتری از ncRNA را گزارش کرده‌اند؛ با این حال غالباً هنگامی که مجموعه ای از ncRNAها استفاده می‌شود یا با مارکرهای استاندارد CVD ترکیب می‌شود، این مقدار بهبود پیدا می‌کند. اکثر مطالعات دارای حجم نمونه‌ی کوچک‌تر، با برخی بنیانگذاران(cofounders) احتمالی مرتبط (منطقه، قومیت، سن، موقعیت اجتماعی) مشخص می‌شود و یک پیگیری کوتاه مدت، شکار بیومارکر ایده آل را خنثی می‌کند. جالب توجه است که بعضی ncRNAها مثل miR-1 مخصوص ماهیچه و lncRNA HOTAIR در چندین بیماری گزارش شده‌اند، که این نشان‌دهنده‌ی ویژگی یک بیومارکر عمومی CVD است، در حالی که به‌نظر می‌رسد برخی دیگر دارای ویژگی بیماری هستند. یافته‌های جدید در مورد ncRNAها و نقش آنها به‌عنوان بیومارکرهای بر پایه‌ی خون به‌طور مکرر گزارش می‌شود (۹۸). با وجود حجم گسترده‌ی داده‌های CVD و ncRNAهای پلاسما، گنجاندن آنها در دستورالعمل‌های پزشکی در آینده اتفاق خواهد افتاد (۹۹).

تشکر و قدردانی

این تحقیق از هیچ سازمانی هزینه پژوهشی دریافت نکرده است.

References

1. Mahdieh N: A Comprehensive Review on Genetics. Tehran: Baraye Farda; 2019.
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace 2011;13:1077-109. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
3. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004;431:931.
4. Hoss S, Habib M, Silver J, Care M, Chan RH, Hanneman K et al. Genetic testing for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy mimics: yield and clinical significance. Circulation: Genomic and Precision Medicine 2020;13:e002748. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002748
5. Butters A, Bagnall RD, Ingles J: Revisiting the Diagnostic Yield of Hypertrophic Cardiomyopathy Genetic Testing. In., 10.1161/CIRCGEN.120.002930: Am Heart Assoc; 2020.
6. Kalayinia S, Goodarzynejad H, Maleki M, Mahdieh N. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. Ann Med 2018;50:91-109. doi: 10.1080/07853890.2017.1392595
7. Reuter MS, Chaturvedi RR, Liston E, Manshaei R, Aul RB, Bowdin S et al. The Cardiac Genome Clinic: implementing genome sequencing in pediatric heart disease. Genet Med 2020;22:1015-24. doi: 10.1038/s41436-020-0757-x
8. Kalayinia S, Ghasemi S, Mahdieh N. A comprehensive in silico analysis, distribution and frequency of human Nkx2-5 mutations; A critical gene in congenital heart disease. J Cardiovasc Thorac Res 2019; 11:287-99. doi: 10.15171/jcvtr.2019.47
9. Kalayinia S, Maleki M, Mahdavi M, Mahdieh N. A novel de novo dominant mutation of NOTCH1 gene in an Iranian family with non-syndromic congenital heart disease. J Clin Lab Anal 2020;34:e23147 doi: 10.1002/jcla.23147
10. Kalayinia S, Maleki M, Rokni-Zadeh H, Changi-Ashtiani M, Ahangar H, Biglari A et al. GATA4 screening in Iranian patients of various ethnicities affected with congenital heart disease: Co-occurrence of a novel de novo translocation (5;7) and a likely pathogenic heterozygous GATA4 mutation in a family with autosomal dominant congenital heart disease. J Clin Lab Anal 2019;33:e22923. doi: 10.1002/jcla.22923
11. Argulian E, Sherrid MV, Messerli FH. Misconceptions and facts about hypertrophic cardiomyopathy. The American journal of medicine 2016;129:148-52. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.035
12. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. New England Journal of Medicine 1997;336:775-85. doi: 10.1056/NEJM199703133361107
13. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2008;117:429-39.
14. Members WC, Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA et al. 2011 ACCF/AHA 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. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011;142:e153-203. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.020
15. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 2014;89:727-37. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025
16. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. Circulation 2003;107:2227-32. doi: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54
17. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. Genetics in Medicine 2015;17:880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205
18. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. Journal of the American College of Cardiology 2012;60:705-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068
19. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. Circulation: Genomic and Precision Medicine 2019;12:e002460 doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460
20. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. The Lancet 2013;381:242-55. doi: 0.1016/S0140-6736(12)60397-3
21. Chiu C, Bagnall RD, Ingles J, Yeates L, Kennerson M, Donald JA et al. Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. Journal of the American College of Cardiology 2010;55:1127-35.
22. Girolami F, Iascone M, Tomberli B, Bardi S, Benelli M, Marseglia G et al. Novel α-actinin 2 variant associated with familial hypertrophic cardiomyopathy and juvenile atrial arrhythmias: a massively parallel sequencing study. Circulation: Cardiovascular Genetics 2014;7:741-50.
23. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. Circulation 2006; 113:1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
24. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. Journal of Clinical Pathology 2009;62:219-25 doi: 0.1136/jcp.2008.060731
25. 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;29:270-6.

26. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. European Journal of Echocardiography 2009;10:iii23-33. doi: 10.1093/ejechocard/jep156

27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2013;62:e147-239. doi: 0.1016/j.jacc.2013.05.019

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Journal of the American College of Cardiology 2016;68:1476-88. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011

29. Morales A, Hershberger RE. The rationale and timing of molecular genetic testing for dilated cardiomyopathy. Canadian Journal of Cardiology 2015;31:1309-12. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.034

30. Leviner DB, Hochhauser E, Arad M. Inherited cardiomyopathies—novel therapies. Pharmacology & therapeutics 2015;155:36-48 doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.003

31. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. New England Journal of Medicine 2012;366:619-28 doi: 10.1056/NEJMoa1110186

32. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, Van Der Kooi AJ et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. Journal of the American College of Cardiology 2012;59:493-500. doi: .1016/j.jacc.2011.08.078

33. Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. Journal of the American College of Cardiology 2011;58:925-34.

34. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. New England Journal of Medicine 1997;336:267-76 doi: 10.1056/NEJM199701233360407

35. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. World Journal of Cardiology 2014; 6:478. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478

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

37. Caleshu C, Sakhuja R, Nussbaum RL, Schiller NB, Ursell PC, Eng C et al. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. American Journal of Medical Genetics Part A 2011; 155:2229-35. doi: 10.1002/ajmg.a.34097

38. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. Heart Failure Clinics 2010;6:179-86 doi: 10.1016/j.hfc.2009.11.005

39. Stacey RB, Caine AJ, Hundley WG. Evaluation and management of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Current heart Failure Reports 2015;12:61-7. doi: 10.1007/s11897-014-0237-1

40. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. Journal of cardiology 2015;65:91-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.10.005

41. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. Journal of the American College of Cardiology 1999;34:233-40. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00170-9

42. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, Pagotto LT, Carey JC, Pysher TJ et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. American Journal of Medical Genetics 1997;72:257-65. doi: 0.1002/(sici)1096-8628(19971031)72:3<257::aid-ajmg2>3.0.co;2-o

43. Towbin JA. Inherited Cardiomyopathy. Circ J 2014;78:2347-56. doi: 10.1253/circj.cj-14-0893

44. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. The Lancet 2009;373:1289-300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7

45. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature. Journal of Genetic Counseling 2012;21:494-504. doi: 10.1007/s10897-012-9497-7

46. McGregor SM, Husain AN. A brief review and update of the clinicopathologic diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2015;139:1181-6. doi: 10.5858/arpa.2014-0114-RS

47. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010;121:1533-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025

48. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. Progress in Cardiovascular Diseases 2008;51:213-28.

49. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2017;136:e25-59. doi: 10.1161/CIR.0000000000000498

50. Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Emerging implications of genetic testing in inherited primary arrhythmia syndromes. Cardiology in review 2019;27:23-33. doi: 10.1097/CRD.0000000000000203

51. Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. The American Journal of Human Genetics 2012;91:703-12. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.015

52. Gomez-Hurtado N, Boczek NJ, Kryshtal DO, Johnson CN, Sun J, Nitu FR et al. Novel CPVT-associated calmodulin mutation in CALM3 (CALM3-A103V) activates arrhythmogenic Ca waves and sparks. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2016;9:e004161. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004161

53. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G et al. Prevalence of the congenital long QT syndrome. Circulation 2009;120:1761. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209

54. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION® long QT syndrome genetic test. Heart Rhythm 2009;6:1297-303. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.05.021

55. Mahdieh N, Khorgami M, Soveizi M, Seyed Aliakbar S, Dalili M, Rabbani B. Genetic homozygosity in a diverse population: An experience of long QT syndrome. Int J Cardiol 2020;316:117-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.056

56. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm 2013;10:1932-63 doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014

57. Schwartz PJ, Crotti L: QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. In., 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182:Am Heart Assoc;2011.

58. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology 2000;94:99-102. doi: 10.1159/000047299

59. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2014;63:1300-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.078

60. Providência R, Karim N, Srinivasan N, Honarbakhsh S, Ferreira MJV, Gonçalves L et al. Impact of QTc formulae in the prevalence of short corrected QT interval and impact on probability and diagnosis of short QT syndrome. Heart 2018;104:502-8. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311673

61. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K et al. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. International Journal of Cardiology 2015;190:393-402. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.090

62. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation 2003;108:965-70.

63. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2011;58:587-95.

64. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. Journal of the American College of Cardiology 2011;57:802-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.048

65. Templin C, Ghadri J-R, Rougier J-S, Baumer A, Kaplan V, Albesa M et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). European Heart Journal 2011; 32:1077-88 doi: 10.1093/eurheartj/ehr076

66. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. Circulation Research 2005;96:800-7. doi: 10.1161/01.RES.0000162101.76263.8c

67. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. Circulation 2004;109:2394-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000130409.72142.FE

68. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. Circulation 2004;109:30-5. doi: 0.1161/01.CIR.0000109482.92774.3A

69. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. Heart Rhythm 2010;7:1872-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026

70. Lynch HT, Mohiuddin S, Sketch MH, Krush AJ, Carter S, Runco V. Hereditary progressive atrioventricular conduction defect: a new syndrome? JAMA 1973;225:1465-70.

71. Jay PY, Harris BS, Maguire CT, Buerger A, Wakimoto H, Tanaka M et al. Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. The Journal of Clinical Investigation 2004; 113:1130-7. doi: 0.1172/JCI19846

72. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2002;106:69-74. doi: 10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8

73. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2012;5:1044-52. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962027

74. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2001;103:196-200. doi: 10.1161/01.cir.103.2.196

75. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. The American Journal of Human Genetics 2001;69:1378-84. doi: 10.1086/324565

76. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2009;2:6-15. doi: 10.1161/CIRCEP.108.782888

77. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. Human Molecular Genetics 2012;21:2759-67. doi: 10.1093/hmg/dds104

78. Devalla HD, Gélinas R, Aburawi EH, Beqqali A, Goyette P, Freund C et al. TECRL, a new life-threatening inherited arrhythmia gene associated with overlapping clinical features of both LQTS and CPVT. EMBO Molecular Medicine 2016;8:1390-408.

79. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann B-M, Roh MS et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. Circulation: Cardiovascular Genetics 2014; 7:466-74. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459

80. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart Rhythm 2016; 13:e295-324. doi: 10.1093/europace/euw235

81. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. Current Opinion in Cardiology 2009;24:74-81.

82. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. Journal of the American College of Cardiology 2008; 52:1567-73. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052

83. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. Journal of Human Genetics 2016;61:57-60. doi: 10.1038/jhg.2015.97

84. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. Human Mutation 2003;21:651-2. doi: 10.1002/humu.9144

85. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm 2010;7:33-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069

86. Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. Journal of the American College of Cardiology 2012;60:1410-8.

87. Ohno S, Zankov DP, Ding W-G, Itoh H, Makiyama T, Doi T et al. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2011;4:352-61. doi: 10.1161/CIRCEP.110.959619

88. Delpón E, Cordeiro JM, Nu□n□ez La, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2008;1:209-18.

89. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G et al. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science 1995;270:1166-70. doi: 10.1126/science.270.5239.1166

90. Medeiros-Domingo A, Tan B-H, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac KATP channel Kir6. 1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. Heart Rhythm 2010;7:1466-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.06.016

91. Hu D, Barajas-Martínez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. International Journal of Cardiology 2014;171:431-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.084

92. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y et al. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. Circulation 2007;115:442. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA

93. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud J-B, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. Human Molecular Genetics 2015;24:2757-63. doi: 10.1093/hmg/ddv036

94. Mahdieh N, Rabbani A, Firouzi A, Zahedmehr A, Hoseinimoghaddam M, Saedi S et al. Clopidogrel Pharmacogenetics in Iranian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Cardiovascular Toxicology 2018;18:482-91. doi: 10.1007/s12012-018-9459-x

95. Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Stickland MH, Wilson IJ, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1997;17:33-7. doi: 10.1161/01.atv.17.1.33

96. Gurha P. Noncoding RNAs in cardiovascular diseases. Current Opinion in Cardiology 2019;34:241. doi: 10.1097/HCO.0000000000000615

97. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, Wu J, Lee Y, Suzuki K et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. Nature 2017;548:413-9. doi: 10.1038/nature23305

98. Viereck J, Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury. Circulation Research 2017;120:381-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308434

99. Videira RF, da Costa Martins PA, Falcão-Pires I. Non-Coding RNAs as Blood-Based Biomarkers in Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:9285. doi: 10.3390/ijms21239285

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2022; Vol 17, No 2

DOI: 10.22100/jkh.v17i2.2724

Systematic Review

Cardiogenetics: Genetics for Cardiologists

Bahareh Rabbani (Ph.D.)[1], Shiva Esmaeili (M.Sc.)[1], Bahman Akbari (Ph.D.)[2,3*], Nejat Mahdieh (Ph.D.)[1,4*]

1- Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Dept of Medical Biotechnology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
3- Cardiovascular Research Center, Imam Ali Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
4- Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 11 September 2021**, Accepted:** 3 November 2021

Abstract:

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide, accounting for more than 17.9 million deaths a year. Various factors are involved in the disease's development, including lifestyle, nutrition, environment, and genetic factors. Genetics is one of the main causes of CVD because of the familial accumulation of these diseases especially in countries with traditional cultures. As a result, cardiologists need to be aware of the genetic background of CVD and how to use genetic testing to diagnose and find therapeutic solutions. Here, the genetic basis of various CVDs, especially those with single-gene inheritance, diagnostic methods, and advanced genetic diagnostic techniques are reviewed. Also, for each disease, candidate genes, and molecular genetic techniques appropriately to diagnose are suggested and introduced.

Keywords: Cardiogenetic, Next generation sequencing, Genetic counseling, Cardiovascular diseases, Molecular genetics tests.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** B. Akbari, M. Nejat, **Email**: nmahdieh@yahoo.com, ba1389@yahoo.com*

Citation: Rabbani B, Esmaeili Sh, Akbari B, Nejat M. Cardiogenetics: Genetics for cardiologists. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(2):37-51.