

تقييم طفرات TP53 بين مرضى أورام الدم الخبيثة في جدة، المملكة العربية السعودية

إعداد / عبدالرحمن مهدي الامير

مشرف البحث / د. هبة الخطابي

المستخلص

المقدمة: TP53 هو الجين المتحور الأكثر شيوعاً في سرطان الإنسان. يقع جين TP53 على الجزء الصغير للكروموسوم 17 والذي ينتج TP53 الذي يلعب دوراً مهماً في العديد من العمليات الخلوية مثل موت الخلايا المبرمج، وإيقاف دورة الخلية، وإصلاح الحمض النووي والاستقرار الجيني. في الأورام الخبيثة الدموية، معدل انتشار الطفرات لـ TP53 منخفض مقارنة بالأورام الأخرى ولكنها ترتبط ويكثر تواجدها في الأمراض التي لديها خلل متعدد في الكروموسومات، بالإضافة تنبئ بتوقعات تطور سيئة للمرض وسوء استجابة للعلاج الكيميائي. ونظراً لغياب المعطيات في الانتشار والقيمة الإنذارية لطفرات TP53 بين الأورام الخبيثة الدموية في المرضى السعوديين، فقد هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تواتر ومدى تواجدها في مختلف الأورام الدموية الخبيثة في مدينة جدة بالمملكة العربية السعودية.

الطريقة: تم اختبار 10 عينات من مختلف الأورام الخبيثة في الدم لطفرات TP53 باستخدام تسلسل الجيل الجديد.

النتائج: كان لدى واحدة من عشر عينات طفرة غير متماثلة الزيجوت في الكودون 175 (إكسون 5) من جين TP53 التي جعلت الأرجينين يحل محل الهيستدين (H175R). أيضاً، تم اكتشاف 90 طفرة أخرى على 13 جيناً تم تسلسلها بجانب TP53. لم يظهر أي من الطفرات الجينية الأخرى أي تأثير سريري أو ارتباط مع TP53 باستثناء طفرتين في جينين مختلفين هما ASXL1 (K1368T) و SETBP1 (V231L). إن طفرات TP53 و ASXL1 هي متغيرات جديدة لم يتم الإبلاغ عنها من قبل لا فيما يتعلق بالنمط الظاهري للحالة (مريض MDS ومرتبطة بنمط نووي معقد) أو بأي أمراض أخرى مرتبطة بأمراض الدم أو الأورام.

الخلاصة: على الرغم من صغر حجم هذه الدراسة، فإن الطفرات التي تم تحديدها تعتبر متغيرات ذات أهمية غير معروفة وتحتاج إلى مزيد من التحقق والتحقيق في مجموعة أكبر لتحديد إمكانات هذه الشذوذ. توصي هذه الدراسة بإجراء مزيد من التحقيق في الطفرات الجينية، باستخدام تقنيات الإنتاجية العالية، المرتبطة بالأورام الخبيثة الدموية في السكان السعوديين.

Evaluation of *TP53* Mutations among Hematological Malignancies Patients in Jeddah, Saudi Arabia

By\ Abdulrahman Mahdi Al-Ameer

Supervisor\ Dr. Heba Alkhatabi

Abstract

Background: Tumor protein 53 is the most frequently mutated gene in human cancer. *TP53* gene is located on the short arm of chromosome 17 and encodes for *TP53* protein, which plays a significant role in many cellular processes such as apoptosis, cell cycle arrest, genomic stability, and DNA repair. In hematological malignancies, the prevalence of *TP53* mutations is low compared to other tumors but associated with a complex karyotype, poor prognosis and poor response to chemotherapy. Due to the lack of data in the prevalence and prognostic value of *TP53* mutations among hematological malignancies in Saudi patients, we aimed in this study to evaluate the frequency and prognostic significance of *TP53* mutations in different hematological malignancies in Jeddah, Saudi Arabia.

Method: 10 samples from different hematological malignancies were tested for *TP53* mutations using a next-generation platform.

Results: 1 out of 10 samples had a heterozygous mutation at codon 175 (exon 5) of the *TP53* gene which replaces histidine with arginine (H175R). Also, there were 90 other mutations detected on 13 genes that were sequenced beside *TP53*. None of the other genes mutations had shown any clinical impact or association with *TP53* except for two mutations in two different genes; *ASXL1* (K1368T) and *SETBP1* (V231L). The *TP53* and *ASXL1* mutations are novel variants which not reported before neither on association with case phenotype (MDS patient and associated with a complex karyotype) nor other hematological or oncology associated diseases .

Conclusion: Despite the small size of this study, the identified mutations considered as variants with unknown significance and need further validation and investigation on a larger cohort to identify the pathogenicity of these abnormality. This study recommends further investigation of genomic mutations, utilizing high throughput technologies, associated with hematological malignancies in Saudi populations.