

The College of Graduate Studies and the College of Medicine & Health Sciences Cordially Invite You to a  
**PhD Dissertation Defense**

Entitled

*GENOMICS INSIGHTS INTO ANTI-PLATELETS THERAPY: UNRAVELING OF VARIANTS AND THE IMPLEMENTATION OF CLOPIDOGREL-GUIDED THERAPY IN THE UNITED ARAB EMIRATES*

by

Lubna Qasem Mohammad Khasawneh

ID: 202090172

Faculty Advisor

Prof. Bassam R. Ali, Department of Genetics and Genomics, College of Medicine and Health Sciences

Date & Venue

Wednesday, November 6, 2024

12:00-1:00PM

Yanah Theatre

Join with ZOOM or 818 3769 9664

Abstract

Anti-platelet therapy is a cornerstone in the management of cardiovascular diseases such as acute coronary syndrome (ACS) and stroke. These medications are essential for reducing the risk of thrombotic events by preventing platelet aggregation. However, variations in cardiovascular pharmacogenes can significantly impact the metabolism, efficacy, and safety of anti-platelet therapies, making personalized medicine increasingly important for optimizing treatment outcomes. Pharmacogenomic testing has emerged as a crucial tool in tailoring anti-platelet therapy, particularly for patients with subtherapeutic responses due to genetic factors. While extensive research has been conducted globally to identify and study the effect of the pharmacogenomic variants that influence anti-platelet management, interest in this area within the United Arab Emirates (UAE) is relatively new. Studies on pharmacogenomic variants specific to the Emirati population are still in their infancy and remain limited.

In this current study, whole exome sequencing data from 298 healthy Emirati individuals were analyzed to investigate the key pharmacogenes, variants, haplotypes, and diplotypes known to affect the pharmacokinetics of clopidogrel, which could influence its efficacy. The analysis revealed a high frequency of the 11 actionable variants in several pharmacogenes, including cytochrome P-450 (*CYP2C19*), ATP-binding cassette subfamily B member 1 (*ABCB1*), Paraoxonase-1 (*PON1*), and the purinergic receptor (*P2Y12R*). These variants are known to impact clopidogrel metabolism and response.

Further, in this thesis, I describe the first prospective randomized controlled trial (RCT) conducted in the UAE to evaluate the impact of pharmacogenomic testing for five actionable *CYP2C19* variants in 169 anti-platelet users with acute coronary syndrome. The results demonstrated a 10% improvement in clopidogrel efficacy, reducing the clinical risk of subsequent cardiovascular complications. Nevertheless, incorporating pharmacogenomic testing did not significantly mitigate the adverse outcomes of anti-platelet therapy (bleeding outcomes) ( $P$ -value  $>0.05$ ). One explanation for this is that ticagrelor, the safer anti-platelet for patients with impaired *CYP2C19* metabolism, is known to be associated with a higher risk of bleeding compared to clopidogrel.

Additionally, a retrospective cohort study was conducted in this research to examine the association of three *ABCB1* variants—rs1045642 (C3435T), rs2032582 (G2677T), and rs1128503 (C123T)—with major adverse cardiovascular events (MACE) in 174 ACS patients. Despite the high prevalence of the mutant alleles in the multiethnic UAE population (48.85%, 50%, and 51.03%, respectively), these variants did not significantly affect the risk of thrombotic complications in patients with a history of myocardial infarction ( $P>0.05$ ).

This research highlights the critical pharmacogenes impacting clopidogrel efficacy, UAE-specific genetic variants, unexplored adverse events and complications, and the potential for broader pharmacogenomic implementation in the UAE healthcare system. These findings open the door for future research opportunities and contribute valuable insights to the local and global scientific communities.

**Keywords:** Pharmacogenomics implementation, Anti-platelets, Clopidogrel, Acute coronary syndrome, Genetic variants, United Arab Emirates population.

## تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور مناقشة أطروحة الدكتوراه

### العنوان

التبصيرات الجينومية في علاج مضادات الصفائح الدموية: الكشف عن الطفرات الجينية وتطبيق العلاج الموجه بواسطة الكلوبيدوغريل في دولة الإمارات العربية المتحدة

### الطالب

لبنة قاسم محمد خصاونه  
202090172

### المشرف

د. بسام علي  
قسم علم الوراثة و الجينوم -كلية الطب و العلوم الصحية

### المكان والزمان

مسرح يناع  
يوم الثلاثاء، الموافق 6 نوفمبر، الساعة 12:00 ظهراً  
Join with ZOOM or 818 3769 9664

### الملخص

يعتبر العلاج المضاد للصفائح الدموية حجر الأساس في إدارة الأمراض القلبية الوعائية مثل متلازمة الشريان التاجي الحادة والسكتة الدماغية. هذه الأدوية ضرورية لتقليل خطر حدوث أحداث تجلط الدم من خلال منع تجمع الصفائح الدموية. ومع ذلك، يمكن أن تؤثر التغيرات في الجينات الدوائية القلبية الوعائية بشكل كبير على الأيض والفعالية والسلامة للعلاجات المضادة للصفائح، مما يجعل الطب التشخيصي أكثر أهمية لتحسين نتائج العلاج. لقد برز اختبار علم الوراثة الدوائية كأداة حاسمة في تخصيص العلاج المضاد للصفائح، لا سيما للمرضى الذين يعانون من استجابات دون المستوى المطلوب بسبب عوامل وراثية. بينما تم إجراء أبحاث واسعة على مستوى العالم لتحديد ودراسة تأثير المتغيرات الصيدلانية الجينية التي تؤثر على إدارة مضادات الصفائح الدموية، فإن الاهتمام في هذا المجال داخل دولة الإمارات العربية المتحدة هو اهتمام جديد نسبياً. إن الدراسات التي تناولت المتغيرات الصيدلانية الجينية الخاصة بالسكان الإماراتيين لا تزال في مراحلها الأولى وعددها محدودة.

في هذه الدراسة الحالية، تم مراجعة بيانات تسلسل الإكسوم الكامل لـ 298 فرداً إماراتياً صحياً للتحقيق بشكل شامل في الجينات الدوائية الرئيسية، والأنماط الجينية، والأنماط الوراثية، والديليتات المعروفة التي تؤثر على حركية الدواء للكلوبيدوجريل، والتي قد تؤثر على فعاليته. أظهر التحليل تكراراً عالياً لـ 11 نوعاً قابلاً للتنفيذ في عدة جينات دوائية، بما في ذلك السيتوكروم (P-450 (CYP2C19)، و ABCB1، و PON1، و P2Y12R، تُعرف هذه المتغيرات بأنها تؤثر على استقلاب الكلوبيدوجريل واستجابته.

علاوة على ذلك أجريت في الإمارات العربية المتحدة أول تجربة عشوائية محكومة مستقبلية على 169 مستخدماً لمضادات الصفائح الدموية الذين يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحادة. قد قيمت تأثير اختبار علم الوراثة الدوائي لخمس متغيرات من جين CYP2C19، حين أظهرت النتائج تحسناً بنسبة 10% في فعالية الكلوبيدوجريل، مما أدى إلى تقليل المخاطر السريرية للمضاعفات القلبية الوعائية اللاحقة.

ومع ذلك، فإن دمج اختبار علم الوراثة الدوائي لم يُخفف بشكل كبير من النتائج السلبية لعلاج مضادات الصفائح الدموية. أحد التفسيرات لهذا الأمر هو أن التيفاريلول، وهو مضاد أكثر أماناً للصفائح الدموية للمرضى الذين يعانون من ضعف في استقلاب CYP2C19، معروف بأنه مرتبط بخطر أعلى للنزيف مقارنة بالكلوبيدوجريل.

بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء دراسة استرجاعية على 174 مريض في هذا البحث والذين يعانون أيضاً من متلازمة الشريان التاجي الحادة، لفحص العلاقة بين ثلاث متغيرات من جين ABCB1: rs1045642 (C3435T)، و rs2032582 (G2677T)، و rs1128503 (C123T) مع الأحداث القلبية الوعائية السلبية الكبرى. على الرغم من الانتشار العالي للآليلات الطافرة في السكان متعددي العرق في الإمارات العربية المتحدة (48.85%، 50%، و 51.03% على التوالي)، إلا أن هذه المتغيرات لم تؤثر بشكل كبير على خطر حدوث مضاعفات تجلط الدم لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من احتشاء عضلة القلب.

نتائج هذه الدراسة تسلط الضوء على الجينات الدوائية الحيوية الهامة التي تؤثر على فعالية الكلوبيدوجريل، والأنماط الجينية المحددة للإماراتيين، والأحداث السلبية والمضاعفات غير المستكشفة، وإمكانية تنفيذ علم الجينات الدوائية بشكل أوسع في نظام الرعاية الصحية في الإمارات. نستطيع القول إن هذه النتائج تفتح الباب لفرص بحثية مستقبلية عديدة وتساهم في تقديم رؤى قيمة للمجتمع العلمي.

**كلمات البحث الرئيسية:** كلوبيدوجريل، مضادات الصفائح الدموية، المتغيرات الجينية، متلازمة الشريان التاجي الحادة، الإمارات العربية المتحدة.