Title	**Genetics of Sarcoidosis**
Supervisor	Dr. Lina Alneghery
Students	Raghad Shalan Alqarni Juri mosfer Almalki Manar Bjad Almutairi Nour Mohammed Alanazi Dala'a Dhifallah Alharbi
Abstract	Sarcoidosis is a complex, multisystem granulomatous disease characterized by the formation of non-caseating granulomas that primarily affect the lungs and lymphatic system, though virtually any organ can be involved, including the skin, eyes, liver, and heart. Despite decades of investigation, the precise cause of sarcoidosis remains unknown. However, accumulating research suggests that its pathogenesis arises from an intricate interplay between environmental triggers and genetic predisposition, leading to abnormal immune responses. The growing body of genetic studies has provided significant insights into the molecular basis of the disease, revealing that specific genetic variants can influence an individual's susceptibility, disease course, and therapeutic response. Among the key genetic factors identified are variations within the human leukocyte antigen (HLA) complex—particularly HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles—which play crucial roles in antigen presentation and immune regulation. These variants are strongly associated with both disease susceptibility and clinical phenotype, including chronic versus self-limiting forms of sarcoidosis. Additionally, polymorphisms in non-HLA genes such as BTNL2 (butyrophilin-like 2) and ANXA11 (annexin A11) have emerged as important contributors to disease development. BTNL2 variants are linked to immune dysregulation and defective T-cell activation, while ANXA11 polymorphisms are thought to affect apoptosis and inflammatory signaling pathways, influencing granuloma formation and persistence.

	The objectives of this research are integrated throughout the study: to explore the genetic determinants underlying sarcoidosis, to identify how these gene variants modulate disease phenotype and progression, and to evaluate their potential role as diagnostic or prognostic biomarkers. Furthermore, the study aims to highlight how genetic insights can guide the development of personalized therapeutic approaches, improving the precision and effectiveness of clinical management.
الملخص باللغة العربية	يُعَدّ مرض الســـاركويد أحد الأمراض الحُبَيْبية الجهازية المعقدة، ويتميّز بتكوّن حُبَيْبات غير متجبنة (non-caseating granulomas) في أنســـجة وأعضاء متعددة من الجسم، أبرزها الرئتان والجهاز اللمفاوي، كما يمكن أن يصيب الجلد والعينين والكبد والقلب وأعضاء أخرى. وعلى الرغم من مرور عقود طويلة على دراسة هذا المرض، إلا أن أسبابه الدقيقة ما زالت غامضة حتى الآن. تشير الأدلة العلمية الحديثة إلى أن الساركويد لا ينشأ من عامل واحد، بل هو نتيجة تفاعل معقد بين العوامل البيئية والعوامل الوراثية التي تؤدي إلى اضطراب في الاستجابة المناعية الطبيعية للجسم. يهدف هذا البحث إلى دراسة الأساس الجيني لمرض الساركويد من خلال تحليل أهم الجينات والمتغيرات الوراثية التي تلعب دورًا في الاستعداد للإصابة وتحديد شدة المرض وتنوع مظاهره السريرية. من أبرز هذه الجينات أليلات مجمع التوافق النسيجي البشري(HLA) ، ولا سيما HLA-DRB1 وHLA-DQB1، والتي ثبت ارتباطها بزيادة قابلية الإصابة ونوع الاستجابة المناعية المميزة لكل مريض. كما تمّ الكشف عن دور جينات أخرى مثل BTNL2الذي يؤثر في تنظيم نشـــاط الخلايا التائية، و ANXA11الذي يُعتقد أن له دورًا في عمليات الموت الخلوي المبرمج وتنظيم الالتهاب، مما ينعكس على تكوين الحُبَيْبات واستمرارها داخل الأنسجة المصابة. كما يسعى البحث إلى تحديد العلاقة بين التنوع الجيني واختلاف الأنماط السريرية للمرض، إذ إن بعض الطفرات ترتبط بالأنماط الحادة القابلة للشفاء الذاتي، بينما ترتبط طفرات أخرى بالشكل المزمن الذي يتطلب علاجًا طويل الأمد. ويهدف أيضًا إلى استكشاف إمكان استخدام هذه المتغيرات الوراثية كمؤشرات حيوية (Biomarkers) تساعد في تحسين دقة التشخيص، والتنبؤ بمآل المرض، وتوجيه العلاج نحو نهج أكثر تخصيصًا يتناسب مع الخصائص الجينية لكل مريض. إن فهم الآليات الوراثية الكامنة وراء الســـاركويد يســـهم في تعميق إدراك الأطباء والباحثين لفيزيولوجيا المرض، ويعزز من إمكانية دمج النتائج الجينية ضمن الممارسة السريرية اليومية. ومن شأن ذلك أن يفتح المجال أمام تطوير علاجات موجهة وشخصية تُحسّن من نتائج المرضى وتقلل من الانتكاسات والمضاعفات، مما يجعل البحث الوراثي في الساركويد خطوة محورية نحو طبٍّ دقيقٍ أكثر فاعلية وإنسانية.