تحديد النمط الوراثي والمظهري لصغر الرأس الخلقي

صغر الرأس الخلقي هو عيب خلقي يؤدي الى مضاعفات عصبية طويلة المدى. الى الآن، لا يوجد أي تحليل مظهري للحالات المرضية المؤكدة من خلال التحليل الجيني الجزيئي من اجل رسم انماط دالة على التصنيف السريري للجينات المهمة لتكوُّين الخلايا العصبية. هذه الدراسة تهدف لإجراء تحليل مظهري وجيني مفصل للمرضى الذين يعانون من صغر الرأس الخلقي.

النتائج الرئيسية:

- وصف 56 من أنواع صغر الرأس الخلقي الوراثي في 150 مريضا منحدرين من 104 أسرة مختلفة.
- أظهرت البيانات تداخلًا قليلًا مع الأسباب الجينية لصغر الرأس بعد الولادة.
- التمكن من توسيع التداخل السريري والجزيئي بين حالات صغر الرأس الأساسي وحالات صغر الرأس المرتبط بالتقزم.
- توسيع التداخل بين صغر الرأس الأولي والتقزم البدائي الصغير من الناحية السريرية (قصر القامة في أكثر من 52% من المرضى الذين يعانون من صغر الرأس الأولي) وجزيئيا (على سبيل المثال، نبلغ عن أول حالة من صغر الرأس المرتبط بـ CEP135 التقزم البدائي).
- توسيع نسبة التغاير الأليلي والموقعي لصغر الرأس الخلقي عن طريق اكتشاف 37 طفرة وراثية محتملة وجديدة للمرض في 27 مورثا.
- التغيرات في المورثات المؤكدة والمسببة للمرض هي (ANKLE2 و YARS و FRMD4A و THG1L)، بينما المرشحه فهي (BPTF و MAP1B و CCNH و PPFIBP1).

Variants in genes with established disease phenotypes in humans

RNU4ATAC, PCNT, AARS, BRCA2, PLK4, XRCC4, DDX11, RTTN, ASNS, NDE1, PQBP1, TSEN15, DONSON, PHGDH, PSAT1, TUBA1A, OCLN, PNKP, KATNB1, EP300, IGF1, CRIPT, SLC25A19, CTSD, BLM, VRK1, INO80, ERCC4, FOXG1, NSUN2, SBF1, RARS, ALDH6A1

59.6%

Variants in MCPH genes:

MCPH1, WDR62, CDK5RAP2, ASPM, STIL, CEP135, CEP152, CENPJ, CIT, MFSD2A

12.5%

Variants in genes with reported previously as candidate genes:

DNA2, CTU2, SPDL1, WDR4, PHC1, ANKLE2, THG1L, YARS, FRMD4A

12.5%

Variants in novel candidate genes:

BPTF, MAP1B, CCNH, PPFIBP1

3.8%

الشكل: مخطط دائري يعرض توزيع الطفرات الجينية المكتشفة في عينة الدراسة

Pie chart showing the grouping and distribution of the variants identified in this cohort into four categories:

variants in MCPH genes, variants in genes with established disease phenotypes in humans, variants in genes reported previously as candidate genes, and variants in genes with no established disease phenotypes in humans.

الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

تقدم هذه الدراسة مجموعة كبيرة من الحالات المصنفة جزيئيًا لصغر الرأس الخلقي، حيث بينت النمط الظاهري لهذا المرض، ووسعت من التغاير الوراثي، ووجهت طرق الفحص للأطفال المولودين بهذا الخلل النمائي الدماغي.

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية

Genetics in Medicine

Genomic and phenotypic delineation of congenital microcephaly. Shaheen R, Maddirevula S, Ewida N, Alsahli S, Abdel-Salam GMH, Zaki MS, Tala SA, Alhashem A, Softah A, Al-Owain M, Alazami AM, Abadel B, Patel N, Al-Sheddi T, Alomar R, Alobeid E, Ibrahim N, Hashem M, Abdulwahab F, Hamad M, Tabarki B, Alwadei AH, Alhazzani F, Bashiri FA, Kentab A, Şahintürk S, Sherr E, Fregeau B, Sogati S, Alshahwan SAM, Alkhalifi S, Alhumaidi Z, Temtamy S, Aglan M, Otaify G, Girisha KM, Tulbah M, Seidahmed MZ, Salih MA, Abouelhoda M, Momin AA, Saffar MA, Partlow JN, Arold ST, Faqeih E, Walsh C, Alkuraya FS. **Genet Med. 2018 Sep 14. doi: 10.1038/s41436-018-0140-3. PMID:30214071**