مركز الملك سلمان لأبحاث الإعاقة
King Salman Center For Disability Research
Science Benefiting People
علم ينفع الناس

# التقرير العلمي 2018

علم ينفع الناس

## تقارير علمية

وَقُلْ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ
عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ

سورة التوبة الآية ١٠٥

# مركز الملك سلمان
## لأبحـــــــاث الإعاقـــــــة

اتفاقيـة الأمـم المتحـدة لحقـوق الأشـخاص ذوي الإعاقـة **(UNCRPD)** تعـرف الإعاقـة بأنهـا «مفهـوم متطـور» والتـي تؤكـد أيضـا أن «الإعاقـة تحـدث بسـبب التفاعـل بيـن الأشـخاص المصابيـن بإعتـلال والعوائـق العمرانيـة والبيئـات المحيطـة التـي تحـول دون مشـاركتهم مشـاركة كاملـة وفعالـة فـي المجتمـع علـى قـدم المسـاواة مـع الآخريـن «. تشـير التقديـرات إلـى أن ١٥٪ مـن سـكان العالـم (٧٨٥،٠٠٠،٠٠٠ شـخص) لديهـم إعاقـة جسـدية أو عقليـة حـادة، بمـا فـي ذلـك حوالي ٥ فـي المئـة مـن الأطفـال (التقريـر العالمـي حـول الإعاقـة ٢٠١١ – تقريـر أعـد بالاشـتراك مـع منظمـة الصحـة العالميـة والبنـك الدولـي ) .

تعـد الابحـاث عامـل مهـم في دراسـة الوضـع الراهـن حـول قضايـا الإعاقـة وإيجـاد الحلـول اللازمـة لهـا للوقايـة منهـا أو تقديـم علاجـات أو اسـتراتيجيات لتخفيـف آثـار الإعاقـة، وتوضيـح سياسـات وبرامـج الإعاقـة، وزيـادة كفـاءة تخصيـص المـوارد. قـدم التقريـر العالمـي حـول الإعاقـة توصيـات محـددة لعـدة محـاور للبحـث العلمـي عـن الإعاقـة بمـا في ذلـك:

- تأثـير العوامـل البيئيـة (السياسـات والبيئـات المحيطـة و البيئـات العمرانيـة) عـلى الإعاقـة وكيفيـة قياسـه.
- جودة ورفاهية حياة الأشخاص ذوي الإعاقة.
- معوقات تقديم الخدمات ما يجب عمله للتغلب عليها .
- برامج الوصول والتصميم الشامل المناسبة لمحدودي الدخل.
- التفاعل بين العوامل البيئية والظروف الصحية والإعاقة - والعلاقة بين الإعاقة والفقر.
- فعالية ترشيد الإنفاق العام على برامج الإعاقة.

تـم دعـم مركـز الملـك سـلمان لأبحـاث الإعاقـة كمؤسسـة بحثيـة غـير ربحيـة يديرهـا مجلـس إدارة يؤمـن بـأن الأشـخاص ذوي الإعاقـة لهـم الحـق في تحسـين نوعيـة حياتهـم وأعطائهـم كل الفـرص الممنوحـة للأشـخاص غـير المعوقـين ليكـون مركـزاً ذا دور بـارز في المسـاعدة في تقليـل العبـئ الاجتماعـي والاقتصـادي لآثـار الإعاقـة والمسـاعدة عـلى تحويـل الأشـخاص ذوي الإعاقـة ومتلقـي الرعايـة لمنتجـين فعالـين بالمجتمـع.

وبـلا شـك، إن مركـز البحـث العلمـي هـو أداة قويـة مـن شـأنها ان تسـاعد عـلى تحقيـق نوعيـة أفضـل مـن الحيـاة. ولتحقيـق شـعار المركـز **«علـم ينفـع النـاس»** تـم اتخـاذ إجـراءات لرعايـة وتنسـيق وتمويـل البحـوث العلميـة والأنشـطة الأكاديميـة التـي يسـتهدف مـن خلالهـا ايجـاد الحلـول للمشـكلات الطبيـة والبدنيـة والنفسـية والتربويـة، والاجتماعيـة والتأهيليـة التـي سـتعود بالفائـدة عـلى المجتمـع المحـلي عـلى وجـه التحديـد، والعالمـي بشـكل عـام.

# تقارير علمية

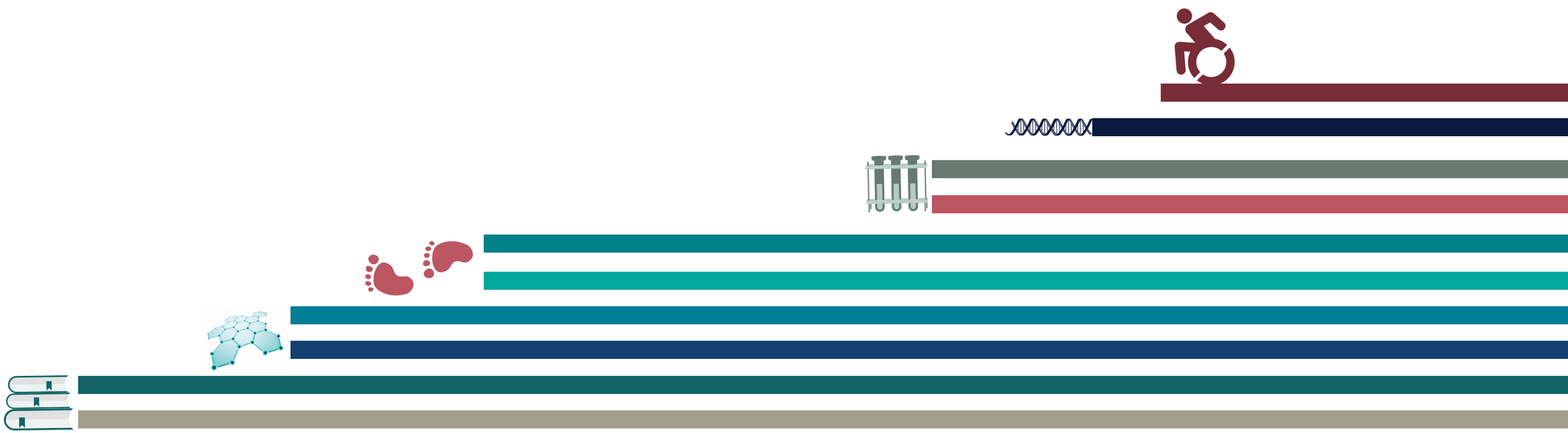

8 متلازمة استسقاء الرأس الخلقي، التهاب المفاصل وانتفاخ البطن وارتباطها بطفرة - **ISLR2** الوراثية

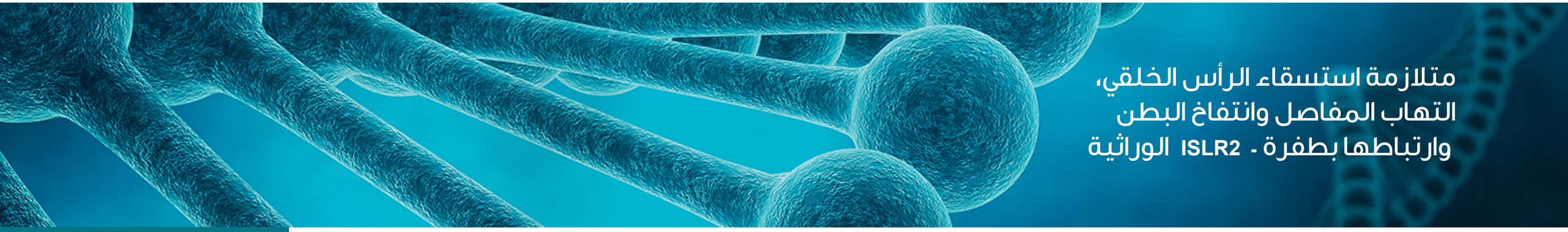
10 دور الطفرات الأليليه في البروتينات **UFM1** و **UFC1** في تطور الدماغ

16 نموذج مندلي لعيوب الأنبوب العصبي ناجم عن متغير جديد **SMARCC1**

20 تحديد النمط الوراثي والمظهري لصغر الرأس الخلقي

22 توسيع الانماط الظاهرية والطفرات الجينية لخلل التنسج العظمي



# متلازمة استسقاء الرأس الخلقي، التهاب المفاصل وانتفاخ البطن وارتباطها بطفرة - ISLR2 الوراثية

استسقاء الرأس الخلقي هو عيب خلقي يحدث اثناء نمو الدماغ. ومن النادر ما يتم الإبلاغ عن حالات يجتمع بها استسقاء الرأس الخلقي مع اعوجاج المفاصل. في هذه الدراسة تم رصد اسرة مكونة من زوجين ذو قرابة من الدرجة الاولى ولديهم عدد من الاطفال المصابين باستسقاء خلقي شديد في الرأس، ومتلازمة تعدد المفاصل وانتفاخ البطن حيث تم ربط هذه الأعراض بوجود طفره جديده في الجين ISLR2.

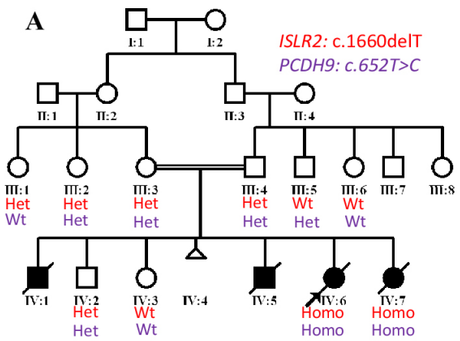
## النتائج الرئيسية:

- تم الكشف عن طفرتين جديدتين كمسبب للمرض و هما :

(PCDH9: NM_020403.4:c.652T>C:p.(Tyr218His)

(ISLR2NM_020851.2:c.1660delT:p.(Trp-554Glyfs*40)

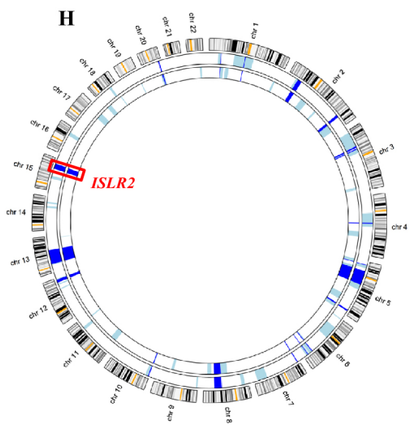
- النمط الظاهري ل –Islr2/– (استسقاء الرأس الخلقي الشديد) وطبيعة الطفرة يعتبر داعم قوي لاعتبار ISLR2 الجين الكامن وراء هذه المتلازمة.



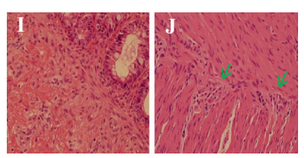

الشكل يوضح التوزيع العائلي والنمط الوراثي لكلا الطفرتين في ISLR2 و PCDH9

B-D. صور سريرية لحالة إستقساء الرأس

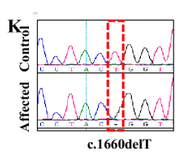
E-G. صور من تصوير الرنين المغناطيسي تظهر إستقساء الرأس



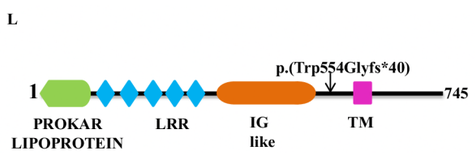

H. رسم بياني دائري لمصاب بجينوم استقساء الرأس.




I-J. خزعة المستقيم




K. رسم بياني لوني التسلسل يبين حذف T




L. هيكل البروتين ISLR2 تظهر الطفرة والمجالات الوظيفية.

## الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

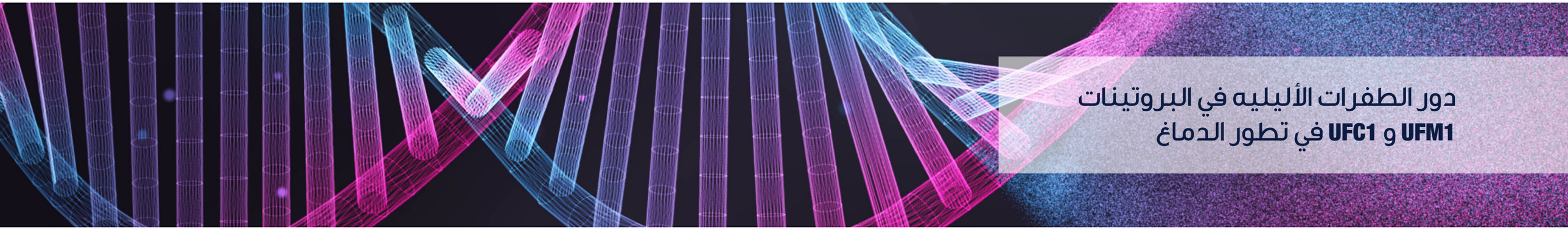
لا يتم وصف التهاب المفاصل في نماذج ISLR-2 للفئران، كما لا توجد تشوهات في الجهاز الهضمي لديهم. يبقى أن نرى ما إذا كان التوتر البطني التدريجي الذي لوحظ في عائلة الدراسة ملخصاً من قبل هذه النماذج. وسيتطلب من الأسر في الدراسات المستقبلية ذوي المتغيرات المختلفة في ISLR-2 تأكيد الصلة المقترحة بالمتلازمة التي نصفها هنا، وتحديد طيفها الفينوتي الكامل.

تم نشر هذا البحث في المجله العلمية

**American Journal of Human Genetics**

**A novel ISLR2-linked autosomal recessive syndrome of congenital hydrocephalus, arthrogryposis and abdominal distension.**

**Alazami AM1, Maddirevula S1, Seidahmed MZ2, Albhlal LA3, Alkuraya FS4,5. Hum Genet. 2018 Nov 27. doi: 10.1007. PMID:30483960.**

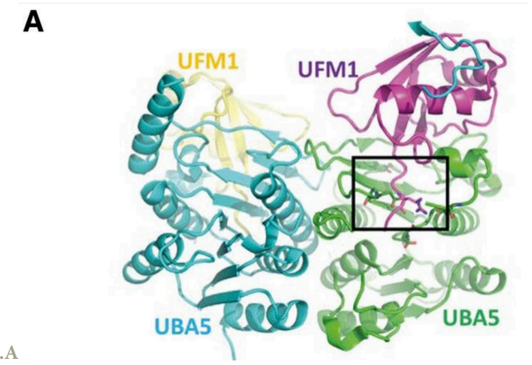


# دور الطفرات الأليليه في البروتينات UFM1 و UFC1 في تطور الدماغ

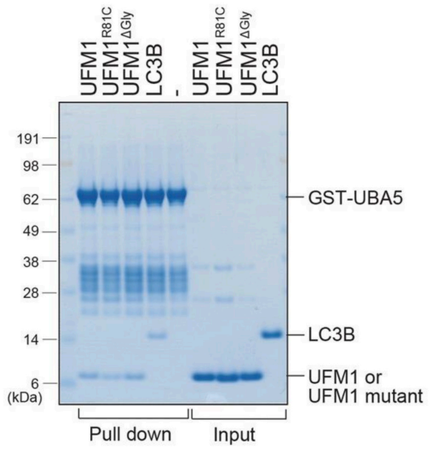
يلعب التعديل اللاحق للمورثات من خلال إضافة البروتين **UFM1**، والمعروف أيضًا باسم **ufmylation** ، دورًا بالغ الأهمية في النمو كما توضحه الدراسات في النماذج الحيوانية. في الآونة الأخيرة، تم الاقتراح ان التغيرات الوراثية متماثل الزيجوت في **UFM1** من المسببات المرشحة للاعتلال الدماغي المبكر مع صغر تدريجي في حجم الرأس. تتضمن هذه الدراسة إنشاء موضع لعلاج الاعتلال الدماغي الشديد في مرحلة مبكرة من المرض مع صغر الرأس التدريجي، حيث تم ربط هذا النمط الظاهري إلى وجود طفرة جديدة متماثلة الزيجوت في المورث **UFM1**.

## النتائج الرئيسية:

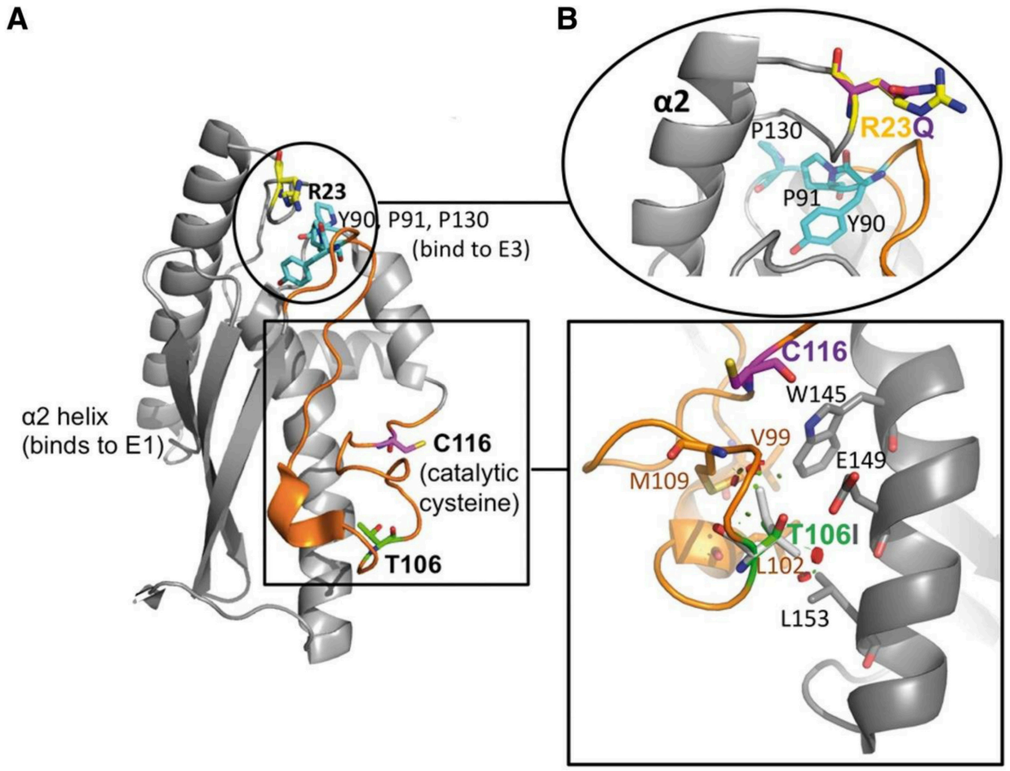
- تحديد نمطين جديدين من التأخر النمو الكلي الشديد مع العمى القشري في عائلة سعودية واخرى بريطانية وربطهما بمسار **UFC1**. على وجه التحديد، طفرة جديده في الجين **UFM1** .
- التعرف على أربع عائلات سعودية أخرى ذات نمط ظاهري مشابه جدًا وجميعهم وجد لديهم نفس الطفرة في الجين **UFM1**. مع ما نتج عن ذلك من ضعف في بروتينات الخلية.




A. الشكل: التأثير الجيني لطفرة UFM-1 على نظام UFM.

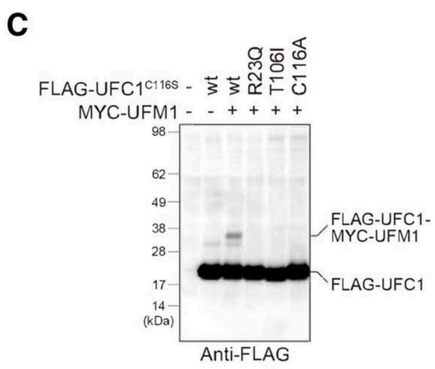



B. In vitro pull-down assay. Pull-down assay with GST-UBA5 and UFM1, UFM1 mutants or LC3B

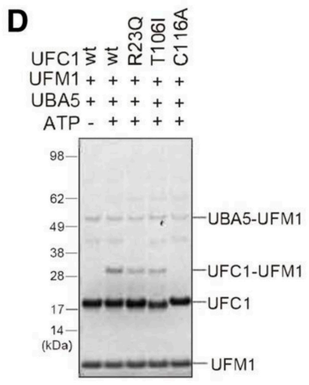



(A) Localization of the key binding sites on UFC1. Binding sites for E1 and E3 are indicated.

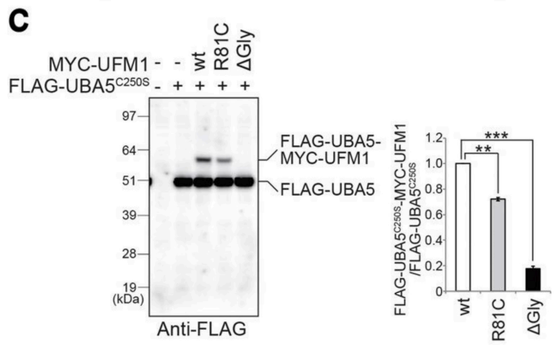
(B) Bottom: Magnification of Thr106.

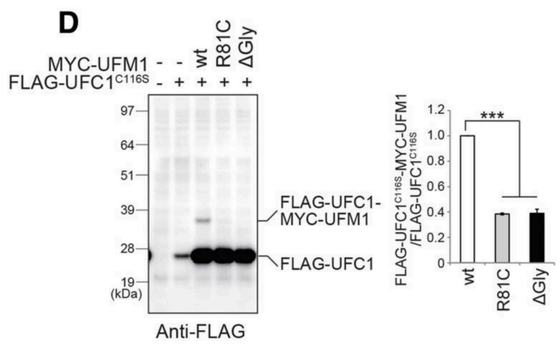



(C) Immunoblot assay.

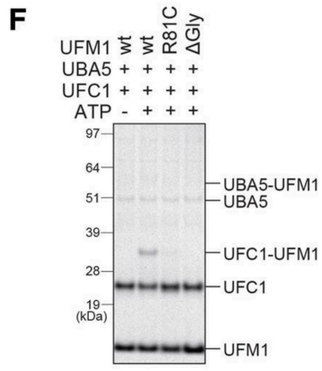


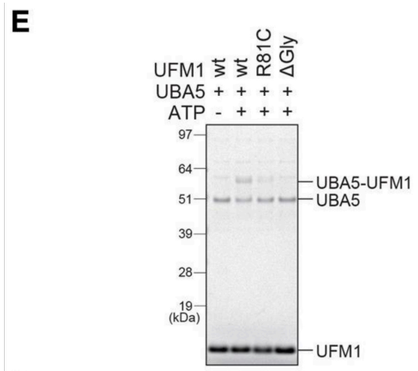

(D) In vitro thioester formation assay of UFM1 by UFC1.



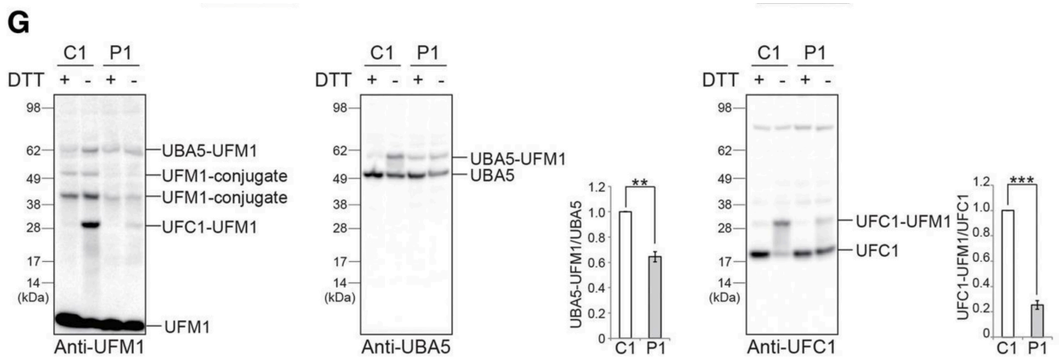




(C and D) Immunoblot assay

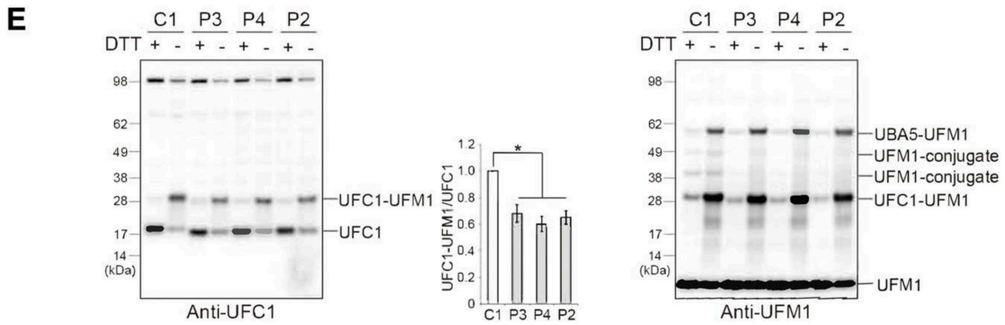



(E and F) In vitrothioester formation assay of UFM1 by UBA5




(E) and of UFM1 by UFC1 (F)




(E) **Immunoblot analysis in case (P2, P3, P4: V:1) and control (C1: a healthy Sudanese young females) lymphoblasts.**

## الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

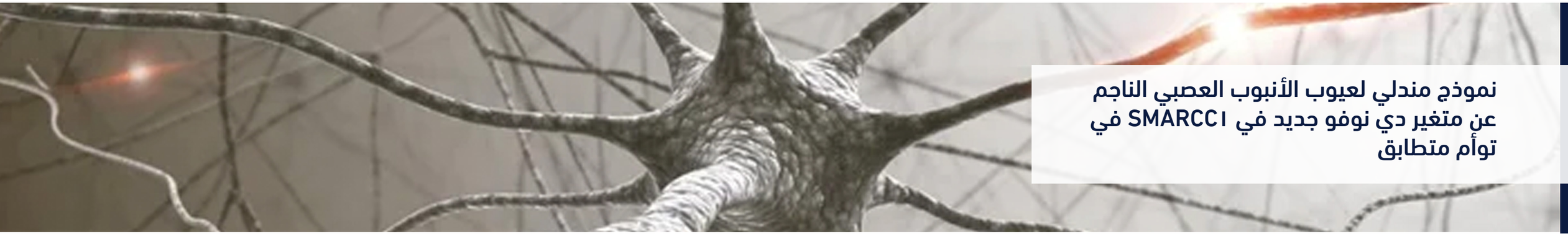
ان التشابه الملحوظ بين النمط الظاهري السريري المرتبط بال **UFM1** و **UFC1** والاضطرابات البيوكيميائية الحيوية للجينين يثير الجدل عن دور أساسي لعملية ufmylation في تطوير الدماغ البشري. وتشير الدراسة إلى أن اختلال هذه العملية يؤدي إلى متلازمة معترف بها من اعتلال الدماغ الحاد وصغر الرأس التدريجي مع أو بدون الصرع في الاطفال. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتمييز الآلية الدقيقة لاضطراب النمو العصبي المرتبط بعملية ufmylation ، والذي قد يؤدي إلى علاجات محتملة خاصة عند اكتشاف طبيعة الطفرات الملحوظة.



تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية

**Genetics in Medicine**

**Biallelic UFM1 and UFC1 mutations expand the essential role of ufmylation in brain development.** Nahorski MS, Maddirevula S, Ishimura R, Alsahli S, Brady AF, Begemann A, Mizushima T, Guzmán-Vega FJ, Obata M, Ichimura Y, Alsaif HS, Anazi S, Ibrahim N, Abdulwahab F, Hashem M, Monies D, Abouelhoda M, Meyer BF, Alfadhel M, Eyaid W, Zweier M, Steindl K, Rauch A, Arold ST, Woods CG, Komatsu M, Alkuraya FS. **Brain. 2018 Jul 1;141(7):1934-1945. doi: 10.1093/brain/awy135. PMID: 29868776.**



# نموذج مندلي لعيوب الأنبوب العصبي الناجم عن متغير دي نوفو جديد في SMARCC1 في توأم متطابق

عيوب الأنبوب العصبي ( NTDs ) عيوب خلقية شائعة، وتأتي في المرتبة الثانية بعد عيوب القلب الخلقية، وبنسبة حدوث 1 في كل 1000 مولود جديد على مستوى العالم. وهي عبارة عن اضطرابات متعددة العوامل تشمل على عوامل بيئية او وراثية على حد سواء. على الرغم من أن الطبيعة الدقيقة لهذه العوامل وتفاعلها لا يزال غير مفهوم، وفي هذه الدراسة تم وصف نموذج مندلي NTD جديد من عيوب الأنبوب العصبي يدعم دراسة نموذج الفأر التي سبق نشرها ويسلط الضوء على أهمية إعادة تشكيل الكروماتين في إغلاق الأنبوب العصبي.

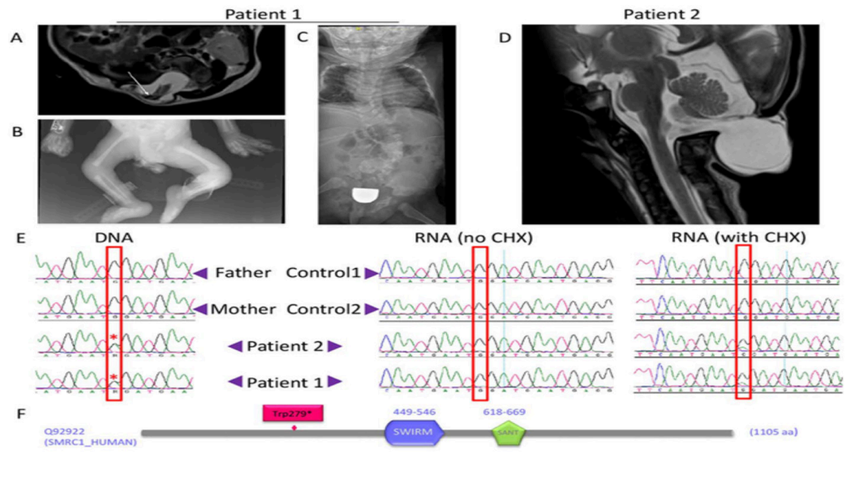
## النتيجة الرئيسية لهذا المشروع تشمل:

- تقرير التوأم يعاني من أحادي الزيجوت مع NTDs للحالات الشديدة (occipital encephalo-cele and myelomeningocele) ونقطة مشتركة من المحتمل أن تكون متغيرة في SMARCC1.
- يشير تحليل RTPCR إلى الطبيعة الفارغة المحتملة للمتغير المنسوبة إلى الاضمحلال non-sense-mediated decay))
- SMARCC1 يتركز في البشر ويعيد ترميز الكروماتين BAF155
- الفئران التي تكون متغايرة الزيجوت أو متماثل الزيجوت في طفرة اليليه تتطور حالة NTDs للحالات الشديدة لديها في شكل الدماغ
- هذا هو أول تقرير لطفرة SMARCC1 في البشر. سوف تساعد هذه النتائج على تحديد طبيعة المرض وتحديد النمط المظهري الكامل المعقد لإعادة تشكيل الكروماتين BAF في حالة الأعصاب.

## الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

في الختام، على الرغم من أن آلية SMARCC1 المتصلة مع NTD لا تزال غير واضحة، فإنه ينطوي على الأرجح على ضعف الكروماتين مع اضطرابات ناتجة عن تنظيم الجينات خلال المراحل الحرجة من التكون العصبي ، كما هو مبين سابقا في دراسة نموذج الفأر المنشورة سابقا . ومن اللافت للنظر إلى حد ما أنه على الرغم من كونها عنصرا أساسيا في إعادة تكوين الكروماتين في جميع الأنسجة، كما ان هياكل الأنبوب العصبي هي الأكثر عرضة لنقص BAF155، سواء في الفئران اوالبشر. وهذا يشير إلى وجود شرط محدد لتنظيم الجينات الديناميكية التي يتم إعادة تشكيلها خلال عملية التكون العصبي.

سوف تساعد الدراسات المستقبلية في تحديد طبيعة هذه الآلية الجينية والطيف pheno-typic الكامل للطفرات SMARCC1 في البشر.




**الشكل: يوضح النمط الظاهري لتوأم مصاب بعيوب الأنبوب العصبي المرتبطة بطفرة اليليه جديدة في الجين SMARCC1**

FIGURE : NTD phenotype observed in a monozygotic twin with a de novo, likely null, allele in SMARC1A. (A) T-rWI image of the index. (B) Right talipes calcaneovalgus deformity and left club foot seen in the index. (C) Left convex congenital lumber scoliosis secondary to abnormal segmentation. (D) T-rWI image of the twin sister. (E) Sequence tracing of PCR (left, DNA) and RTPCR without (middle) and with cycloheximide treatment (right) across the variant site. (F) Cartoon of SMARCC1 with the site of likely truncation indicated



تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية

**American Journal of Genetics in Medicine**

A mendelian form of neural tube defect caused by a de novo null variant in SMARCC1 in an identical twin. Al Mutairi F, Alzahrani F, Ababneh F, Kashgari AA, Alkuraya FS. Ann Neurol. 2018 Feb;83(2):433-436. doi: 10.1002/ana.25152. PMID: 29360170

# 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.

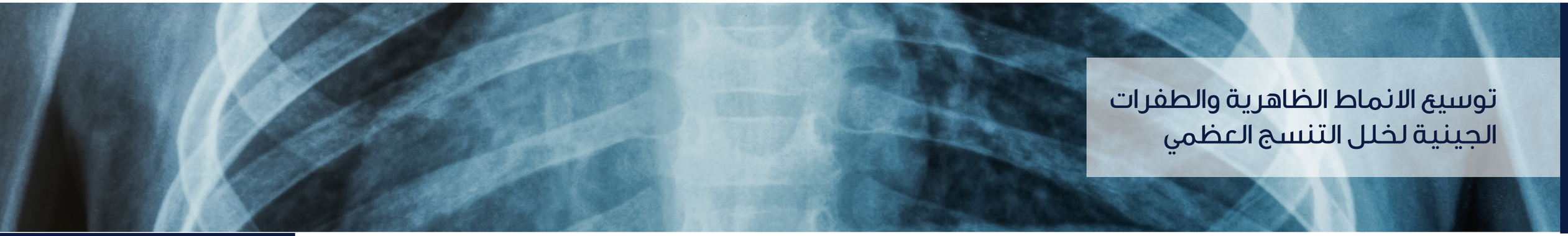
## الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

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**

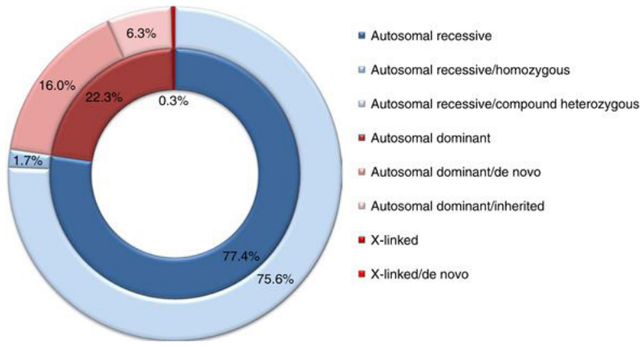


# توسيع الانماط الظاهرية والطفرات الجينية لخلل التنسج العظمي

خلل التنسج العظمي، عباره عن عيوب خلقية في نمو العظام والغضاريف وهي شائعة نسبيا حيث تقدر نسبة الحدوث ب ١،٣ إلى ٣،٢ لكل ١٠٠٠ شخص. حتى وقت قريب، كان تشخيص خلل التنسج العظمي يعتمد بشكل شبه حصري على النمط الظاهري الدقيق، والتشاور مع أخصائي الأشعة ذوي الخبرة. ولكن مع ظهور الاختبارات الجينية أصبح من الممكن استهداف فحص عدد كبير من الطفرات الوراثية المسببة للمرض بغض النظر عن التشخيص السريري المشتبه به. هذه الدراسة تهدف لتوضيح الخصائص التفصيلية المظهرية والوراثية الخاصة لعدد كبير من المرضى الذين يعانون من خلل في التنسج العظمي المصنف جزيئيا (وراثيا).

## النتائج الرئيسية:

- كشفت الدراسة عن 224 طفرة، منها 54 طفرات مرضية جديدة (24٪) في 123 من المورثات ذات روابط ثابتة أو محتملة بالتسبب بخلل بالنسيج العظمي.
- تم اقتراح خمس مورثات مرشحة لتسببها بالمرض ( **WNT3A**, **SUCO**, **RIN1**, **DIP2C**, **PAN2** ).
- النمط الظاهري لأفراد عينة الدراسة اظهر عن وجود تشابه مع 36 من الفئات المظهرية المقرة من "منظمة اضرابات النسيج العظمي الدولية"، في حين ان 18 من الانماط الظاهرية كانت جديدة، مثل الطفرة الجديدة في C3orf17 والمتعلقة بخلل التنسج العظمي.
- تم وصف الجوانب المظهرية الجديدة لمورثات مرضية معروفة، مثل متلازمة توريللو-كاري المتعلقة بالمورث **PGAP3**.
- لوحظ تأثير مؤسس قوي لكثير من الجينات في هذه المجموعة، مما سمح لحساب الحد الأدنى للأشكال المتنحية الذاتية من خلل التنسج العظمي للسكان في المملكة **(7.16E-04)**، وهو أعلى بكثير من المتوسط العالمي.




**الشكل: مخطط دونات يبين نسبة الظروف المتنحية والمهيمنة، والمرتبطة بـ X في مجموعة الدراسة.**

**الشكل: يوضح المظاهر السريرية للعائلات ذات المتغيرات في الجينات المرشحة الجديدة**

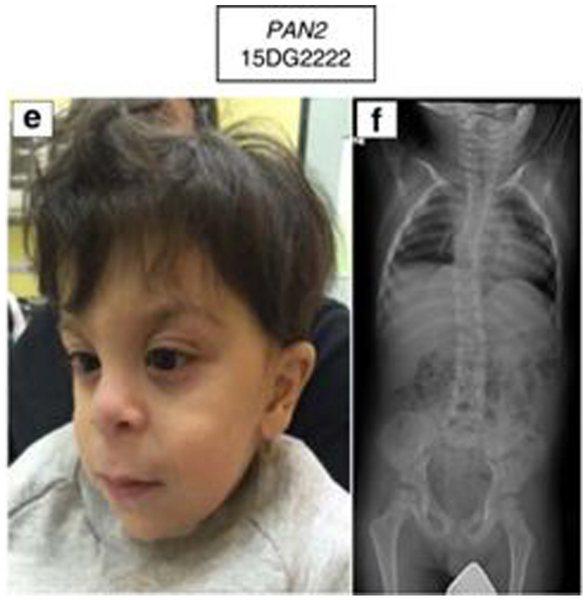
## الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

من خلال تبادل البيانات المظهرية والوراثية لخلل التنسج الهيكلي في عينة الدراسة الكبيرة والمصنفة جزيئيًا، ستساهم هذه الدراسة في تحسين معدل تشخيص المرضى الذين يعانون من هذه الحالات.

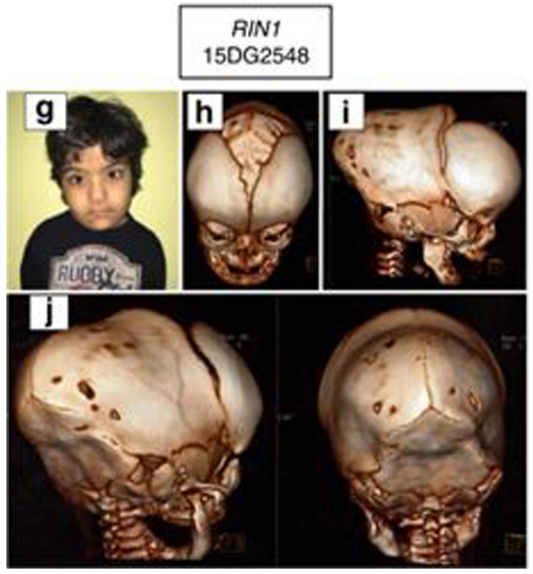
تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية

**Journal of Genetics in Medicine**

Expanding the phenome and variome of skeletal dysplasia. Maddirevula S, Alsahli S, Alhabeeb L, Patel N1, Alzahrani F, Shamseldin HE, Anazi S, Ewida N, Alsaif HS, Mohamed JY, Alazami AM, Ibrahim N, Abdulwahab F1, Hashem M, Abouelhoda M, Monies D, Al Tassan N, Alshammari M, Alsagheir A, Seidahmed MZ, Sogati S, Aglan MS, Hamad MH, Salih MA, Hamed AA, Alhashmi N, Nabil A, Alfadli F, Abdel-Salam GMH, Alkuraya H, Peitee WO, Keng WT, Qasem A, Mushiba AM, Zaki MS, Fassad MR, Alfadhel M, Alexander S, Sabr Y, Temtamy S, Ekbote AV, Ismail S, Hosny GA, Otaify GA, Amr K, Al Tala S, Khan AO, Rizk T, Alaqeel A, Alsiddiky A, Singh A, Kapoor S, Alhashem A, Faqeih E, Shaheen R, Alkuraya FS. Genet Med. 2018 Apr 5. doi: 10.1038/gim.2018.50. PMID: 29620724

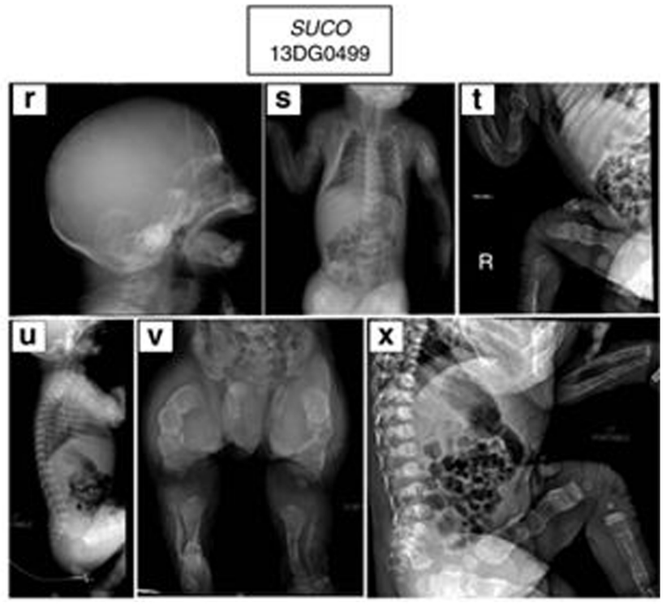



(e and f) A patient with a mutation in PAN2showing plagiocephaly

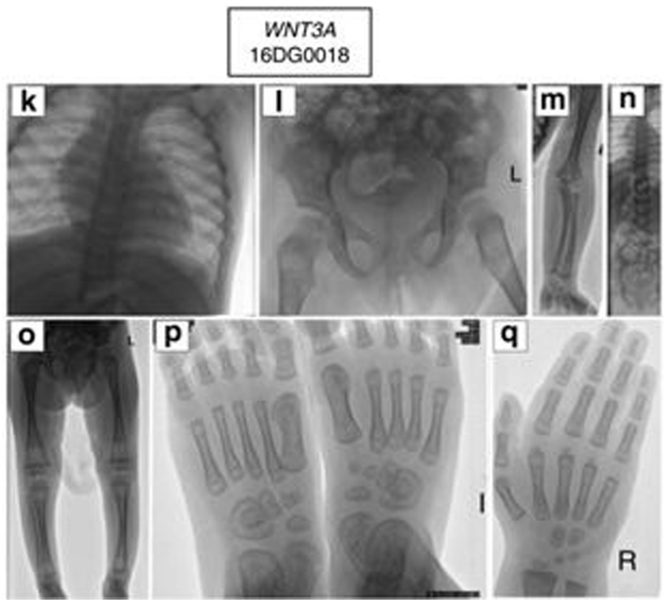



(g–j) A patient with a mutation in RIN1 showing plagiocephaly






(k–q) A patient with a mutation in WNT3A




(r–x) A patient with a mutation in SUCO