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

2018
التقرير العلمي
علم ينفع الناس

برامج الأبحاث المتقدمة

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.

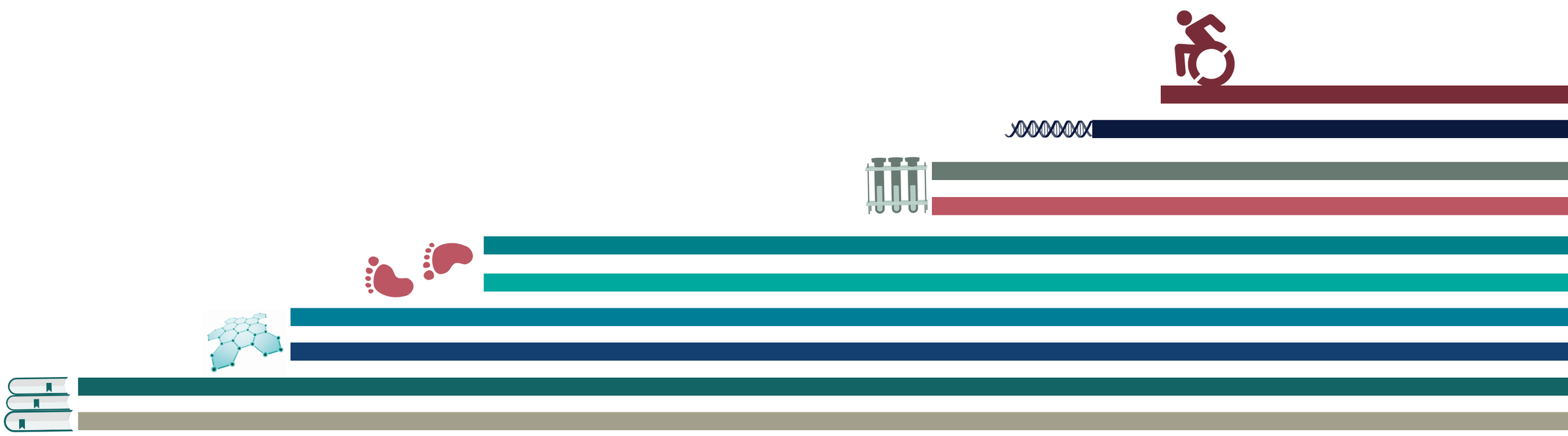
برامج الأبحاث المتقدمة

التنبؤ بالإعاقة الحركية لدى كبار السن من الذكور في أستراليا 8

البرنامج البحثي الشامل للدراسات الجزيئية للاضطرابات القنوية الوراثية في المملكة العربية السعودية 10

برنامج العوامل الوراثية للعمى وضعف الإبصار في المملكة العربية السعودية 14

التوصيف الوراثي لأمراض الصمم وضعف السمع 24



التنبؤ بالإعاقة الحركية لدى كبار السن من الذكور في أستراليا

مع ازدياد عدد كبار السن كان هناك ازدياد مطرد في نسبة الإعاقة وتكاليف الرعاية الصحية ادى ذلك إلى ضرورة دراسة أسباب حدوث هذه الاعاقات بهدف تجنبها والحد منها إضافة الى المساهمة في تخطيط توزيع الموارد والخدمات الصحية

طريقة البحث:

هذا البحث من الأبحاث المستقبلية والذي استهدف شريحة من كبار السن من الذكور يسكنون في منطقة كونكورد في سيدني بأستراليا. من يناير عام 2005 الى يونيو 2007 تم التواصل مع 2815 شخص أعمارهم 70 سنة وأكثر. إضافة الى من تم التواصل معهم بادر 194 شخصا بالمشاركة بعد سماعهم عن الدراسة عن طريق الإعلام المحلي. تم استبعاد الأشخاص الذين يسكنون في دور الرعاية. تمت معاينة وفحص الأشخاص في البداية ثم بعد عامين.

القياسات:

وقد استخدم مجموعة من 24 متغيرا مستقلا في التحليل الأحادي المتغيرات، وأُدرجت عوامل هامة في التحليل المتعدد المتغيرات.

النتائج:

1367 شخصا اتموا الدراسة. أغلبهم كانت أعمارهم 75 سنة او اقل، نشيطين اجتماعيا قدراتهم الذهنية طبيعية. عانى عدد لا بأس به من نوع من محدودية الأنشطة سواء كان في أداء مهامهم اليومية (91.6%) أو القيام والجلوس المتكرر (31.4%) أو المشي السريع (32.9%). أظهرت التحليلات التفصيلية ان التقدم في السن والمستوى التعليمي وعدد الأدوية التي يستخدمها الشخص وسرعته في المشي وقدرته الذهنية مرتبطة ارتباطا شديدا مع محدودية الأنشطة في أداء المهام اليومية. إضافة إلى ما تم ذكره فان نوعية الأدوية المستخدمة وليس عددها فقط إضافة إلى قوة القبضة اليد لديهما ارتباط وثيق مع محدودية النشاط فيما يخص القيام المتكرر من وضعية الجلوس والسرعة في المشي.

الاستنتاج

التقدم في السن ووصف المريض لحالته الفيزيائية والحركية من أهم العوامل التي تحدد وترتبط بحدوث محدودية في النشاط أو نوع من الإعاقة في المستقبل

المحقق الرئيسي

احمد حبتر

المنشورات

في انتظار رد من مجلة الجمعية الأمريكية للشيخوخة (JAGS). إذا لم يتم قبولها، سوف يقدم إلى المجلة الأسترالية للشيخوخة (AJA)

Univariate for baseline and 2 yrs (all outcome variables)

Variable	Subgroup	Katz				5 times chair stands				Walking speed			
		Baseline		2 years follow up		Baseline		2 years follow up		Baseline		2 years follow up	
		Standardized coefficients (β)	*P value*	*Standardized coefficients (β)*	*P value*	*Standardized coefficients (β)*	*P value*	*Standardized coefficients (β)*	*P value*	*Standardized coefficients (β)*	*P value*	*Standardized coefficients (β)*	*P value*
Age		1.12	<0.001	1.14	**<0.001**	1.12	<0.001	1.1	**<0.001**	-0.32	<0.001	-0.14	**0.001**
Lives alone (Y/N)		1.07	0.77	1.18	0.52	1.41	0.009	0.37	0.83	-0.06	0.02	0	0.5
Number of comorbidities										-0.15	<0.001	-0.1	**0.009**
	None	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference				
	4 or less	2	0.12	2.85	**0.04**	2.56	<0.001	1.66	**0.05**				
	More than 4	5.57	<0.001	6.28	**0.001**	5.83	<0.001	2.06	**0.03**				
Currently married (Y/N)		0.91	0.63	1	0.97	1.3	0.03	1.01	0.94	0.08	0.002	0.04	0.18
Social interaction (high/low)		2.67	<0.001	1.65	**0.02**	1.78	<0.001	1.4	**0.03**	0.16	<0.001	0.07	**0.05**
Satisfaction with social support (high/low)		2.36	<0.001	1.75	**0.01**	1.8	<0.001	1.14	0.5	0.09	<0.001	0.04	0.19
Level of education										0.18	<0.001	0.04	0.15
	Post school education	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference				
	Did not go to school	1.71	0.48	2.92	0.17	1.02	0.97	0.49	0.5				
	Went to school	1.93	<0.001	2.06	**0.001**	1.39	0.002	1.71	**<0.001**				
Smoking										-0.04	0.06	-0.09	**0.02**
	Never	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference				
	Ex-smoker	1.22	0.3	1.2	0.39	1.11	0.33	1.12	0.49				
	Current	0.66	0.34	1	1	1.24	0.34	2.07	**0.02**				

البرنامج البحثي الشامل للدراسات الجزيئية للاضطرابات القنوية الوراثية في المملكة العربية السعودية

الاضطرابات القنوية الوراثية هي مجموعة غير متجانسة من حالات العجز واضطرابات ناتجة عن خلل في الجهد الكهربائي المختلفة أو القنوات الأيونية. لا توجد إحصائيات متوفرة عن عدد الأشخاص المصابين بهذه المجموعة من الأمراض، مما يصعب التحقق من معدلات الإصابة الحقيقية بالاضطرابات القنوية الوراثية في المملكة العربية السعودية، فمن المتوقع أن تكون الاعداد عالية وذلك لشمول الاضطرابات القنوية الوراثية لأمراض الجهاز العصبي، ونظام الغدد الصماء، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والجهاز المناعي، والجهاز التنفسي، والجهاز البولي، والتي تمثل عبء اقتصادي على النظام الصحي.

إن البرنامج الشامل للكشف والتشخيص المبكر عن هذه الامراض يتيح فعالية اعلى للتدخل العلاجي وبالتالي ينعكس ايجابيا على الجانب الصحي والاجتماعي والاقتصادي. يعمل الباحثون للاستفادة من التقنيات الحديثة للدراسات الوراثية مثل تقنيات التسلسل الجيل التالي والنهج الجزيئي شمولي لتحديد الجينات والطفرات الوراثية الجديدة لأمراض إضرابات القنوية الوراثية، ووضع تصور لشبكات التفاعل جيني والممرات المتصلة بهذه الأمراض والبيولوجيا المرضية الخاصة بهم، وأخيرا تطوير لوحة شامل للجينات والتي ستستخدم بإذن الله للتشخيص، واختبار الناقل، والتشخيص قبل الولادة والتشخيص قبل الغرس.

أهداف البحث:

- إجراء التحاليل السريرية للمرضى المصابين بالاضطرابات القنوية الوراثية في المملكة العربية السعودية
- تحديد العوامل الوراثية (طفرات في الجينات المعروفة وكذلك جينات جديدة) المسببة للإضرابات القنوية الوراثية وخصوصا المتنحية منها.
- إنشاء قاعدة بيانات شاملة للطفرات الوراثية لأمراض الإضرابات القنوية الوراثية
- اعداد لوحة شاملة للجينات المكتشفة للاستفادة منها في الفحص السريع للمرضى ونواقل للطفرات لتشخيص المرضى بالمملكة العربية السعودية، وتسهيل التشخيص قبل الولادة والتشخيص الوراثي.
- اعداد تصور لشبكات التفاعل الجيني والممرات باستخدام تحليلات الجينوم التكاملية الشاملة على أساس المتغيرات الجينومية، وعوامل وراثية اخرى.

إنجازات ٢٠١٨

- تم الانتهاء من توظيف فنيي المختبر وتدريبهم على الأجهزة والجوانب العملية للتجارب الجزيئية.
- اختيار المرضى والأسر المشاركة بالدراسة بالتنسيق مع العيادات المعنية.
- التحقق من الأشخاص المصابين والذين لديهم طفرات وراثية في GLRB، NALCN، و KCNA4 (جدول 1).
- شرع الفريق البحثي في الدراسات الجزيئية لتوصيف وتحديد النتائج الوظيفية لهذه الطفرات في النماذج الخلوية وفي الإنسان.
- التحليل الوراثي الأساسي للمرضى وأسرهم وشمل ذلك دراسات الجينوم وتسلسل الإكسوم و المورثات المستهدفة
- النتائج الأولية بينت طفرات جديدة في المرضى السعوديين وشملت المورثات التالية KCTD7 و KCNT1 وSLC1A2 وKCNQ2 (جدول 2).
- تم تحديد نوعًا وراثياً جديدًا في إحدى القنوات الغشائية، والتي قد تكون متلازمة جديدة للاعتلالات القنوية.
- إنشاء قاعدة بيانات تتضمن هذه العائلات، والسمات السريرية، والمورثات المسببة للمرض، وأنواع الطفرات المحتملة.

Gene	Chr	Mutation	Phenotype	NAI	IM
NALCN	13q33.1	p.W1287L	Hypotonia, DD	6	AR
GLRB	4q31.3	p.M177R	Hyperekplexia	13	AR
KCNA4	11p14.1	p.R89Q	Cataract, DD	4	AR

AR: Autosomal recessive, DD: Developmental Delay, IM: Inheritance Mode, NAI: Number of Affected Individual, Ref: References

جدول ١

المورثات المستهدفة من خلال الدراسات الأولية والمنشورة محليا وعالمياً

Gene	Chr	Refer	cDNA	Protein	Status
KCTD7	7q11.21	NM_153033	c.835C>T	p.R278C	Ongoing Work
KCNT1	9q34.3	NM_020822	c.2849G>A	p.R950Q	Ongoing Work
SLC1A2	11p13	NM_004171	c.1466G>C	p.G489A	Ongoing Work
KCNQ2	20q13.33	NM_004518	c.1042G>A	p.A348T	Ongoing Work

جدول ٢

المورثات المكتشفة للاضطرابات القنوية الوراثية

التوجهات المستقبلية:

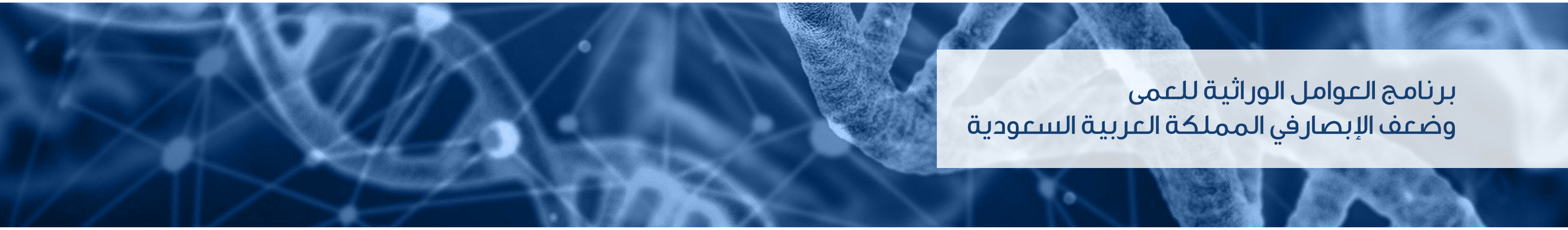
- سيقوم الفريق البحثي بإضافة المزيد من المرضى وعائلاتهم بالتنسيق مع العيادات المختصة ومواصلة العمل وفق أهداف وخطة المشروع. كما سيقوم الفريق البحثي بإعداد أوراق العمل العلمية لنشرها في المجلات العلمية المتخصصة.

المنشورات العلمية

1. Kaya N*, Alhassnan Z, Abdulrahim M, Aldosary M, Colak D “Hereditary Disorders and Human Mutations of Iron-Sulfur Assembly Genes”, in Mitochondrial Disease, ISBN 978-953-51-5566-9Book edited by: Dr. Eylem Taskin, Dr. Celal Guven, Dr. Yusuf Sevgiler 2018, DOI: 10.5772/intechopen.78006, InTech Open Access Publisher.

2. Chelban V, Kaya N, Alkuraya FS, and Houlden H NKX6-2 Disorder. GeneReviews, NCBI; In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2018 Oct 4 .PMID: 30285346

3. Alhassnan Z, Albawardi W, Almutairi F, AlMass R, Albakheet A, Mustafa OM, AlQuait L, Shinwari MA, Wakil S, Salih MA, Al-Fayyadh M, Hassan SM, Aljoufan M, AlNakhli O, Levy B, AlMaarik B, Al-Hakami HA, Alsagob M, Colak D, Kaya N*. Identification of novel genomic imbalances in Saudi patients with congenital heart disease. Mol Cytogenet. 2018 Jan 25;11:9. doi: 10.1186/s13039-018-0356-6. eCollection 2018.



برنامج العوامل الوراثية للعمى وضعف الإبصار في المملكة العربية السعودية

تسهم العوامل الوراثية بنسبة ٧٠٪ من فقدان أو ضعف البصر لدى الأطفال السعوديين، وفي غالبها يورث بصوره متنحية ويعزى ذلك الى المعدلات العالية من زواج الأقارب. إن الطريقة الأكثر فعالية لمكافحة اضطرابات النظر الوراثية تتم بالوقاية الأولية من خلال التعرف على العوامل الوراثية المسببة لها. وتعتمد الأساليب الوقائية على استخدام تقنيات متقدمة مثل التشخيص الوراثي ما قبل الولادة أو التشخيص الوراثي ما قبل الإنجاب والتي لا يمكن تقديمها دون معرفة مسبقة للمورثات المسببة لفقدان البصر الوراثي.

أهداف المشروع

- تحديد المورثات والطفرات الوراثية المسببة للإعاقات البصرية في المملكة العربية السعودية دراسة دور هذه المورثات وفهم طبيعتها وآلية عملها.
- إنشاء قاعدة بيانات لهذه الطفرات من أجل تسهيل تطبيق الفحوصات التشخيصية وفحوصات ما قبل الولادة.

الانجازات خلال عام ٢٠١٨

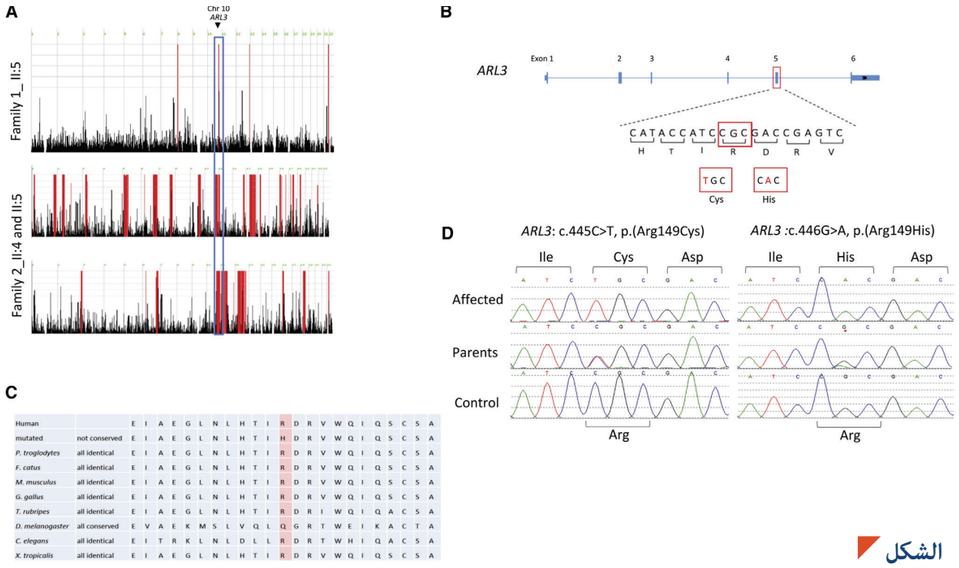
خلال السنوات الماضية، ساهم هذا المشروع في اكتشاف العديد من الطفرات الوراثية – المسببة لفقدان البصر أو ضعفه في المملكة العربية السعودية. فيما يلي بعض الإنجازات التي تحققت في عام 2018.

١. الطفرات في الجين ARL3 تسبب متلازمة جوبرت عن طريق تعطيل تكوين البروتين الهدبي

متلازمة جوبرت (JBTS) هو اعتلال وراثي عصبي نمائي هدبي ويورث بصورة متنحية. هذه الدراسة بحثت في الأسباب الجينية الكامنة وراء متلازمة جوبرت في عائلتين غير مرتبطتين حيث لم تكن متلازمة JBTS لديهم مرتبطة مع أيا من الطفرات في الجينات المعروفة المرتبطة بـ JBTS.

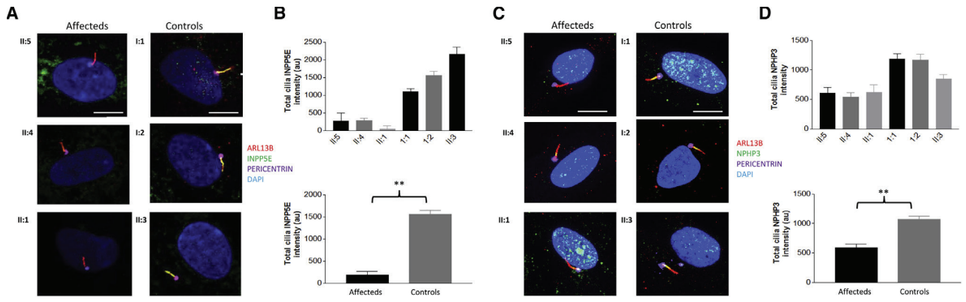
النتائج الرئيسية

- التعرف على جين جديد " ARL3" لمتلازمة جوبرت في عائلة سعودية تشكو من الأعراض الاساسية في العين والدماغ.
- من خلال التعاون الدولي، تم تحديد عائلة ثانية مع طفرة مختلفة في هذا الجين الجديد.
- نجحت هذه الدراسة في تحديد المتغيرات في ARL3 كسبب محتمل لـ JBTS والتي تفيد في إعطاء مؤشرات تكهنية للعائلات خاصة في غياب العلاجات المتاحة لهذه المتلازمة.



الشكل

يوضح التحري الجيني الجزيئي للعائلتين المصابتين بمتلازمة جوبرت



الشكل

توصيف النمط الظاهري الهدبي لطفرةARL3 في العائلة الثانية.

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية American Journal of Human Genetics

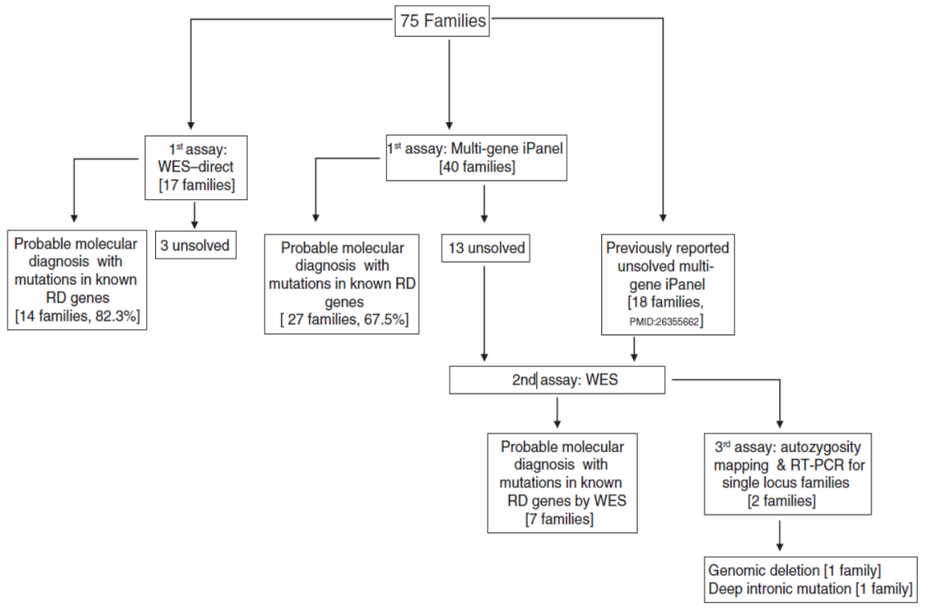
ARL3 mutations cause Joubert syndrome by disrupting ciliary protein composition. Alkanderi S, Molinari E, Shaheen R, Elmaghloob Y, Stephen LA, Sammut V, Ramsbottom SA, Srivastava S, Cairns G, Edwards N, Rice SJ, Ewida N, Alhashem A, White K, Miles CG, Steel DH, Alkuraya FS, Ismail S, Sayer JA. **Am J Hum Genet. 2018 Oct 4;103(4). PMID: 30269812.**

٢. الطفرات في جينات الأمراض المعروفة تشكل الغالبية من حالات ضمور الشبكية الموروثة بشكل متنحي.

الضمور الشبكي (RDs) عبارة عن حالات عينية وراثية تسبب العمى ويوجد لها انماط ظاهرية مختلفة. حتى ظهور تقنية الجيل التالي من التسلسل الجيني، كان هناك تحدي كبير في تحديد التشخيص الجزيئي لدى هؤلاء المرضى بسبب التغيرات الوراثية الملحوظة التي تميز RD. الى الآن من غير الواضح ما هي النسبة المئوية الغير مشخصة لهذا المرض المتنحي عندما يتم الفحص عنه باستخدام التسلسل الوراثي لجميع الجينات المعروفة والمسببة ل RD. في هذه الدراسة، تم تسجيل 75 عائلة جديدة مصابة بضمور الشبكية المتنحي وتم عرض ملخص لهذا الإنجاز.

النتائج الرئيسية

- تم تشخيص 67.5% من خلال قائمة الفحص المحتوية على المورثات المسببة للضمور الشبكي.
- بينما 82.3% تم تشخيصهم بالمرض بسب مورثات اخرى لم تكن مدرجة في القائمة الاساسية والتي تم اكتشافها عن طريق استخدام تقنية التسلسل الوراثي الكامل للأكسوم.
- وصف 45 نوعًا مختلفًا من الطفرات الوراثية والتي غالبا ما تكون ضارة ومسببة للمرض (منها 18 طفرة جديدة).



الشكل

يوضح سير الدراسة

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية American Journal of Clinical Genetics

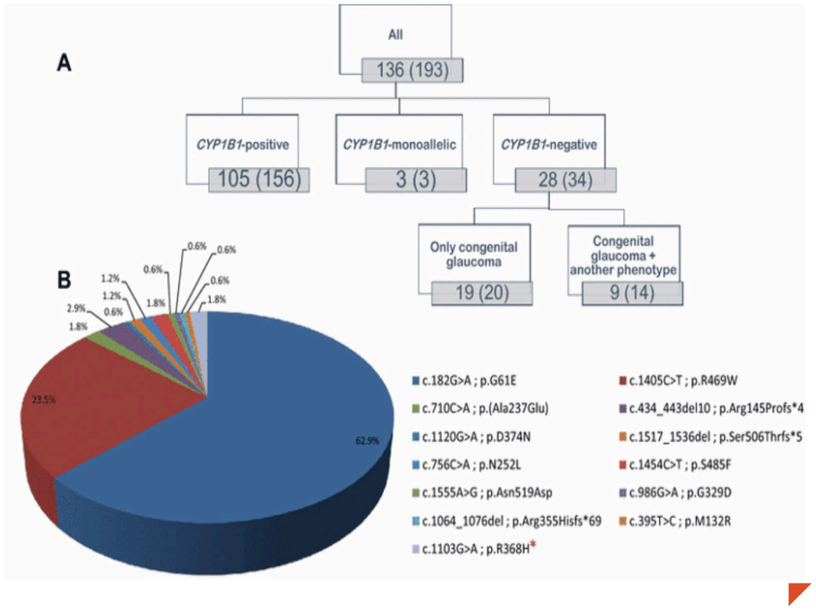
Mutations in known disease genes account forthe majority of autosomal recessive retinaldystrophies. Patel N, Alkuraya H, Alzahrani SS, Nowailaty SR, Seidahmed MZ, Alhemidan A, Ben-Omran T, Ghazi NG, Al-Aqeel A, Al-Owain M, Alzaidan HI, Faqeih E, Kurdi W, Rahbeeni Z, Ibrahim N, Abdulwahab F, Hashem M, Shaheen R, Abouelhoda M, Monies D, Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. **Clin Genet. 2018 Dec; 94(6):554-563. doi: 10.1111/cge. PMID:30054919.**

3. الجلوكوما الخلقية و CYP1B1:

الجلوكوما الخلقية الأساسية عبارة عن خلل خلقي شبكي يتسبب في زيادة ضغط العين وتلفها. يعد المورث المعروف ب CYP1B1 أكثر مسبب وراثي معروف لمرض الجلوكوما الخلقي، وهو مرض شائع بشكل خاص في المملكة بسبب التوارث العالي جدا للطفرة الاساسية "G61E" ومع ذلك، ظلت العديد من الأسئلة دون إجابة حول الجلوكوما الخلقية المرتبطة بالمورث CYP1B1. في هذه الدراسة، تم استخدام نهج الجينوم الحديث لإعادة فحص الجلوكوما الخلقي المرتبطة ب الجين CYP1B1.

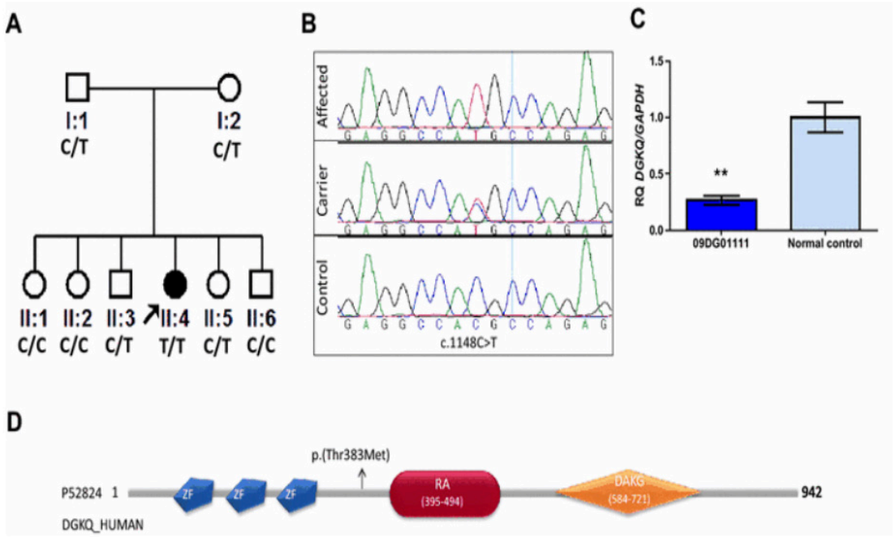
النتائج الرئيسية

- تحديد الطفرات الاليلية الثنائية في المورث CYP1B1 في 80.8 ٪ من بين مجموعة من 193 مريضا (136 عائلة) تم تشخيصهم بمرض الجلوكوما الخلقي.
- خلصت الدراسة من خلال التحليلات الوبائية الوراثية انه من غير المرجح أن تكون الطفرة (p.R368H c.1103G>A) مسببة لمرض الجلوكوما الخلقي كما ذكر سابقاً.
- تم تحديد الطفرات في الجينات المرتبطة بالظواهر البصرية الأخرى، بما في ذلك الجلوكوما ، وتسليط الضوء على الظروف التي قد تتداخل بشكل ظاهري مع الجلوكوما الخلقي الأساسي(SLC4A4, SLC4A11, CPAMD8, and KERA)
- الدراسة اظهرت بعض المتغيرات الوراثية المرضية والتي لم تكن مرتبطة سابقا بأمراض الإنسان مثل : BCO2, TULP2, and DGKQ.



الشكل

وصف طفرات CYP1B1 في العينة المشمولة الدراسة



الشكل

يوضح التوزيع العائلي للأشخاص المصابين بالجلوكوما الخلقية و ايضا يوضح طفرة DGKQ الجديدة.

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية American Journal of Human Genetics

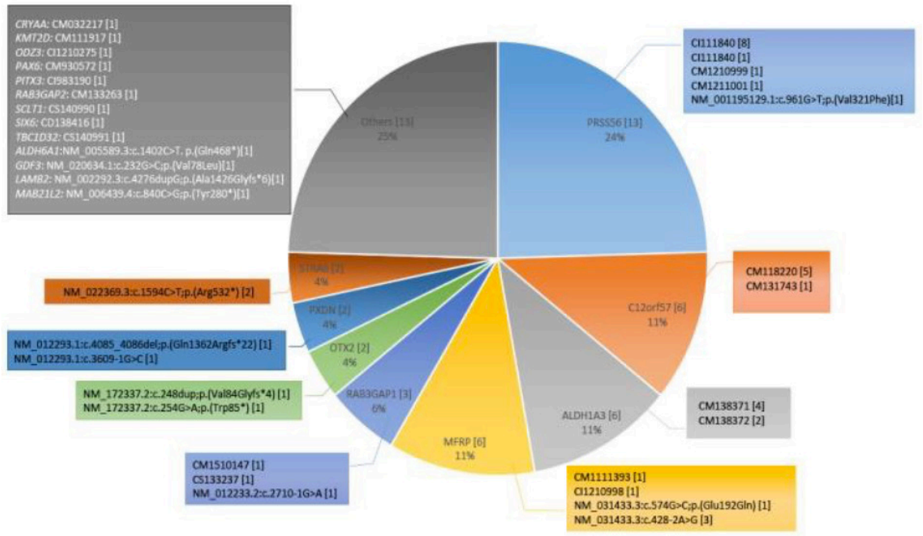
Congenital Glaucoma and CYP1B1: An Old Story Revisited. Hessa S. Alsaif · Arif O. Khan· Nisha Patel · Hisham Alkuraya · Mais Hashem · Firdous Abdulwahab · Niema Ibrahim · Mohammed A. Aldahmesh · Fowzan S. Alkuraya. **Hum Genet. 2018 Mar 19. doi: 10.1007/s00439-018-1878-z.**PMID: 29556725.

4. دراسة وراثية ل93 عائلة مصابة بمرض صغر مقلة العين او صغر مقلة العين الخلفية

ميكروثالميا او مرض صغر مقلة العين (Microphthalmia) هو عباره عن خلل في تطور العين وذو سمة متغيّره جدًا في الشدة. على الرغم من اكتشاف العديد من الجينات المؤدية الى صغر في حجم مقلة العين، الا انه هناك ما لا يقل عن 50 ٪ من المرضى يبقون دون تشخيص وراثي. في هذه الدراسة تم وصف مجموعة من 147 مريضا من 93 عائلة مصابين بأشكال مختلفة من مرض صغر مقلة العين (بما فيها اصابة مقلة العين الخلفية) ويوجد بينهم قرابة شديدة. تم التشخيص الوراثي باستخدام تقنيات مثل الجيل التالي من تسلسل الجينات المتعددة والتسلسل الكامل exomeللأكسوم والتنميط النووي الجزيئي.

النتائج الرئيسية

- تم تحديد الطفرات الوراثية المسببة للمرض في غالبية المشاركين في الدراسة (61 ٪) مصابين بصغر مقلة العين و (82 ٪) يعانون من صغر مقلة العين الخلفية. في هذه الدراسة تم تحديد 55 طفرة منها 15 طفرة جديدة. الطفرات المكتشفة تشمل 24 جين مسببة لأمراض معروفة ولكن بعضها لم يكن مرتبطاً أو مرتبط بطريقة نادرة بهذا المرض مثل (PAX6, SLC18A2, DSC3 and CNKSR1)
- حددت الدراسة طفرات جديدة مثيرة للاهتمام في مورثين مسببان لل microphthalmia وهما (MYO10 and ZNF219) والذين لم يتم ربطهما باي من الأمراض الأخرى.



الشكل

رسم بياني دائري يوضح توزيع الطفرات ل 21 مورث المسببة للأمراض و المعروفة بتسببها لمرض ميكروثالميا او مرض صغر مقلة العين

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية American Journal of clinical Genetics

Genetic investigation of 93 families with microphthalmia or posterior microphthalmos. Patel N, Khan AO, Alsahli S, Abdel-Salam G, Nowilaty SR, Mansour AM, Nabil A, Al-Owain M, Sogati S, Salih MA, Kamal AM, Alsharif H, Alsaif HS, Alzahrani SS, Abdulwahab F, Ibrahim N, Hashem M, Faquih T, Shah ZA, Abouelhoda M, Monies D, Dasouki M, Shaheen R, Wakil SM, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Clin Genet. 2018 Jun;93(6):1210-1222. doi: 10.1111/cge.13239. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29450879.

التوصيف الوراثي لأمراض الصمم وضعف السمع

يصنف الصمم وضعف السمع من الإعاقات الأكثر إنتشارا بالمملكة العربية السعودية، حيث تشير التقديرات إلى أن معدل الإصابة يبلغ ثلاثة أضعاف المعدل العالمي نظراً لعوامل وراثية أوبيئية. ان الصمم وضعف السمع يعد من الامراض المتغايرة إكلينيكيا ووراثياً. فخلال العقد الماضي، تم تحديد العديد من المسببات الوراثية للصمم الوراثي.

الأهداف الرئيسية للمشروع:

- اجراء الدراسات السريرية للمصابين بالصمم وضعف السمع الوراثي والقيام بالفحص الوراثي لهم ولعائلاتهم.
- التعرف على الطفرات المسببة للمرض في العوائل تحت الدراسة.
- استخدام التقنيات الحديثة في تحديد التسلسل القاعدي للتعرف على موروثات (جينات) جديدة مسببة للمرض، وتقنية الربط العائلي والبحث عن المتماثلات الوراثية في العوائل التي فيها أكثر من شخص مصاب، بالتزامن مع استخدام تقنية تحديد التسلسل القاعدي لحالات الصمم الفردية غير الوراثية.
- تصميم رقائق خاصة لتحديد التسلسل القاعدي خاصة بالموروثات المسببة لمرض الصمم الوراثي Ion AmpliSeq™ ، والتي ستستخدم بإذن الله في تشخيص العديد من حالات الصمم وضعف السمع.

الإنجازات خلال العام ٢٠١٨م

- مازالت الجهود متواصلة لتحديد الأساس الجيني للصمم المورث بصفة متنحية في السعوديين، حيث تم اضافة 128 شخصا من 25 عائلة بالتعاون مع عيادات الوراثة بمستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث.
- بلغ العدد الإجمالي للمشاركين بالمشروع 1011 حالة الى نهاية عام 2018م. جميع الحالات المنضمة تمت مراجعتها من قبل عيادة علم الوراثة مع تسجيل التاريخ السريري والعائلي الكامل. بالاضافه الى اخذ موافقة خطية منهم للمشاركة في المشروع وتم توثيق هذه الموافقة.
- تم تحديد 23 طفرة إضافية في 10 مورثات مختلفة في هذه العائلات. منذ بداية المشروع والى الآن، تم تحديد 57 طفره في 24 مورث مختلف ومسبب للمرض.
- تم الانتهاء من التصميم والتحقق الأولي من رقائق (لائحة) الجينات الخاصة بالصمم.
- ساهمت نتائج هذا العمل في ادراج 57 طفرة وراثية ضمن الفحوصات الوراثية المرضية وكذلك اختبار ما قبل الزواج.

تم نشر هذه النتائج في ورقتين علميتين.

Evidence for an autosomal recessive pattern of inheritance in Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome: Exome sequencing reveals a novel homozygous GJB2 mutation. Khushnooda Ramzan, RozeenaHuma, Nouf S.Al-Numair, FaiqaImtiaz, MoeenaldeenAl-Sayed. Meta Gene Volume 19, February 2019, Pages 15-22.

Utility of whole exome sequencing in the diagnosis of Usher syndrome: Report of novel compound heterozygous MYO7A mutations. Khushnooda Ramzana, Mohammed Al-Owainb, Rozeena Humab, Selwa A.F. Al-Hazzaa, Sarah Al-Ageele, Faiqa Imtiaza, Moeenaldeen Al-Sayedb. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 May;108:17-21. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.02.016. PMID: 29605349

التوجهات المستقبلية

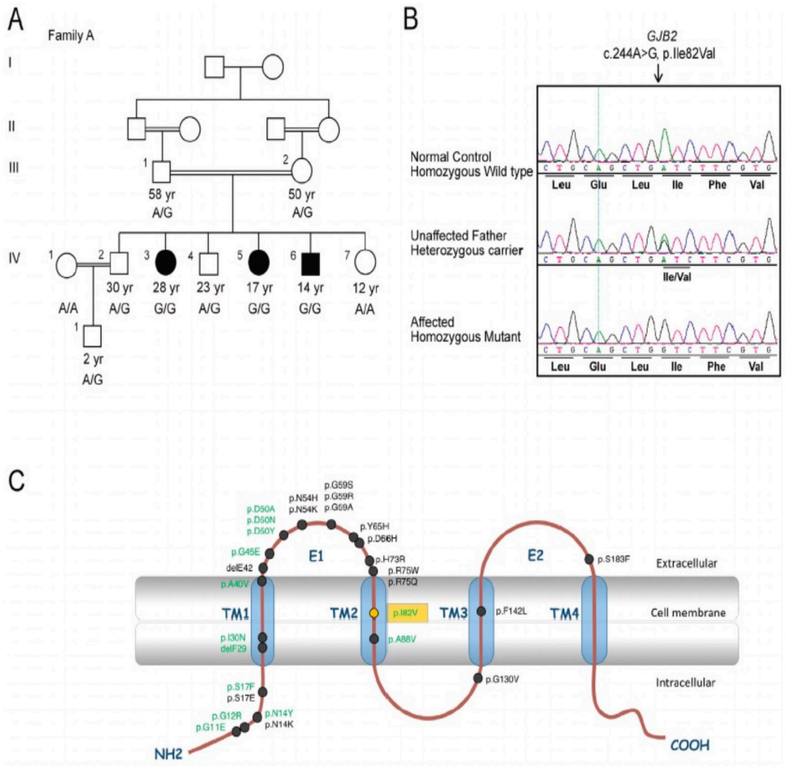
سيستمر الفريق البحثي بتعيين المزيد من الأشخاص والأسر التي تعاني من الصمم وضعف السمع للمساعدة في تحديد الطفرة المسببة للمرض. بالإضافة إلى ذلك، سيتم الانتهاء من تحليل الأسر المسجلة حالياً. كما وانه سيتم تسريع تحديد الطفرات المسببة للصمم في مرضانا باستخدام لائحة الجينات الخاصة بالصمم (Ion Torrent).

من المتوقع أن يستمر التوسع في البحث عن الطفرات المرضية وتحديد جينات جديده مسببة للصمم الوراثي باستخدام تقنية تحديد التسلسل القاعدي. سيتم استخدام هذه التكنولوجيا على وجه الخصوص للمرضى الذين لم توجد لديهم الطفرات المعروفة المسببة للصمم.

Gene	Mutation	Amino acid change
MYO7A	c.2005C>T	**p.R669***
MYO7A	IVS1+5G>A (c.1+470G>A)	
MYO7A	c.3592_3591delCT	p.C1198Rfs*30
MYO7A	c.4503_4502delTG	p.V1501Gfs*2
MYO7A	c.5617C>T	p.R1873W
MYO7A	c.4818_4818delG	p.K1606Nfs*39
MYO7A	c.6230_6229 insG	p.K2078Efs*50
MYO7A	c.4818_4818delG	p.K1606Nfs*39
MYO7A	c.2489G>A	p.R830H
MYO7A	c.5617C>T	p.R1873W
MYO7A	c.3588_3586delCTT	p.F1963del
MYO7A	c.199_198insA	p.Val67Ser fs*73
MYO7A	c.1226_1219del	p.Phe407Cys fs*36
MYO7A*	c.3514T>A	Y1172N
MYO7A*	c.6062A>G	K2021R
MYO7A*	c.3592 T>C	p.C1198R
OTOF	IVS 1+39 G>T (c.1+4960G>T)	N/A
OTOF	c.5375G>A	p.R1792H
OTOF	c.1544T>C	I515T
SLC26A4	c.1253G>T	p.G418V
SLC26A4	c.1199_1197delT	p.C400Vfs*32
SLC26A4	IVS1+12 G>A	
SLC26A4	c.1198delT	p.C400VfsX32
TMC1	c.100C>T	p.R34*
TMC1	c.1714G>A	D572N
TMC1	c.758C>T	S253F
MYO15A	c.1047C>A	p.Y349*
MYO15A*	c.8552C>T	A2851V
MYO15A*	c.1+4655G>A(IVS1+14G>A)	
MYO15A*	c.4240G>A	p.E1414K
HGF	c.2083C>T	p.R695C
HOXA1	c.176_175insG	p.V59Gfs*119
LARS2	c.457A>C	p.N153H

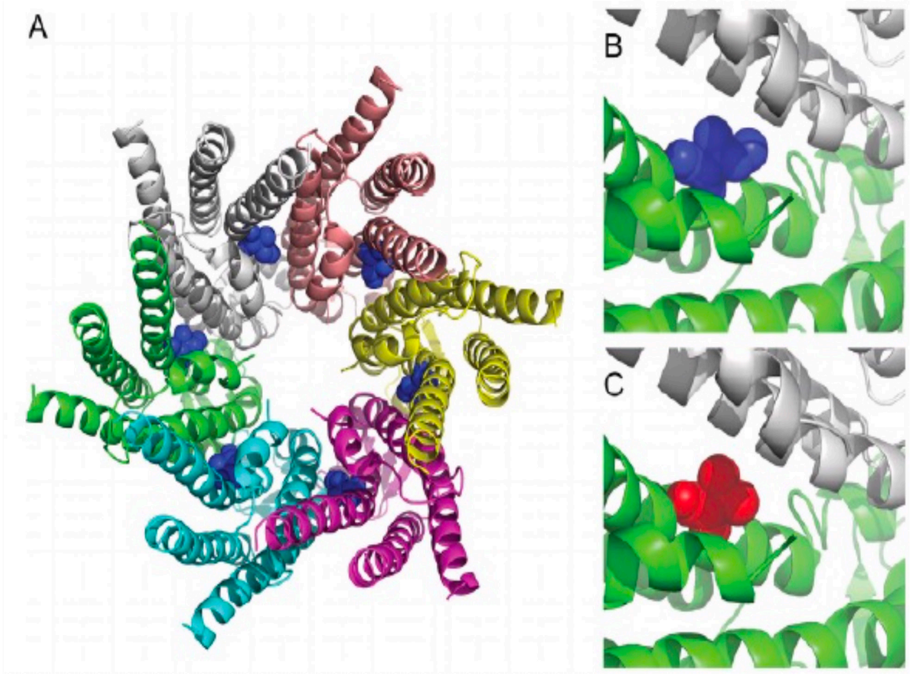
Gene	Mutation	Amino acid change
LHX3	c.437G>T	p.C146F
LHX3	c.466C>T	p.R156*
CLDN14	c.191G>A	p.C64Y
PCDH15	c.4711C>T	p.Q1571*
PEX6	c.290T>G	p.V97G
ATP6V1B1	c.1424G>A	p.W475X
GJB2	35delG	N/A
CDH23	c.1052C>T	p.P351L
CDH23	c.5495G>A	p.G1832E
CDH23*	c.3608A>T	D1203V
CDH23*	c.6367G>A	G2123R
CDH23*	c.6629 C>T	p.P2210L
GIPC3	c.122C>A	p.T41K
ILDR1	c.333_325dupAATGAGCCC	p.Asn109_Pro111dup
PJVK	c.818dupT	p.L273fs
PTPRQ	c.1+4093 G>A	
SLC29A3	c.243del A	p.k81NfsX20
MYO6	c.1607C>G	p.P536R
SCARF2	c.773G>A	p.C258Y
USH2A*	IVS1-3 G>C	
USH2A*	c.1-486 G>C	
PEX6	c.290T>G	p.V97G
OTOA*	c.2+398 T>A	
OTOA*	c.2204A>G	p.Y735C

الجدول: وصف الطفرة المرضية لكل جين للمرضى المنضمين في هذه الدراسة والمصابين بالصمم و الوراثي و منحدرين من عائلات مختلفة. تشير الصفوف المكتوبة باللون الأحمر إلى الطفرات المكتشفة في السنة الحالية للتقريرالمرحلي. بينما الرمز (*) تم استخدامه لتحديد الطفرات الجديدة المكتشفة لأول مرة في هذه الدراسة.



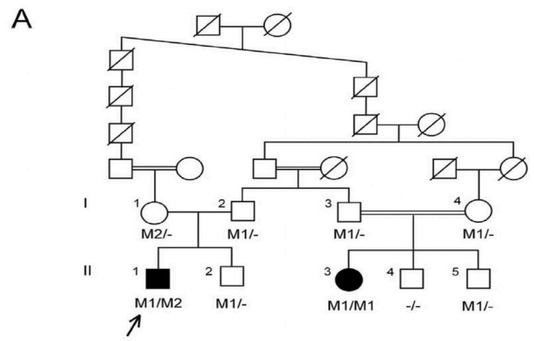
توزيع افراد العائلة المصابين بالمرض اضافة الى توضيح الطفرات في مورث Connexin 26 المؤدي الى فقدران السمع المرتبطة بمشاكل الجلد

(A) Pedigree and the genotypes of family members with autosomal recessive KID syndrome. (B) GJB2 Sequence chromatograms of normal control. (C) Connexin 26 mutations causative for several syndromic forms of hearing loss associated to skin problems.



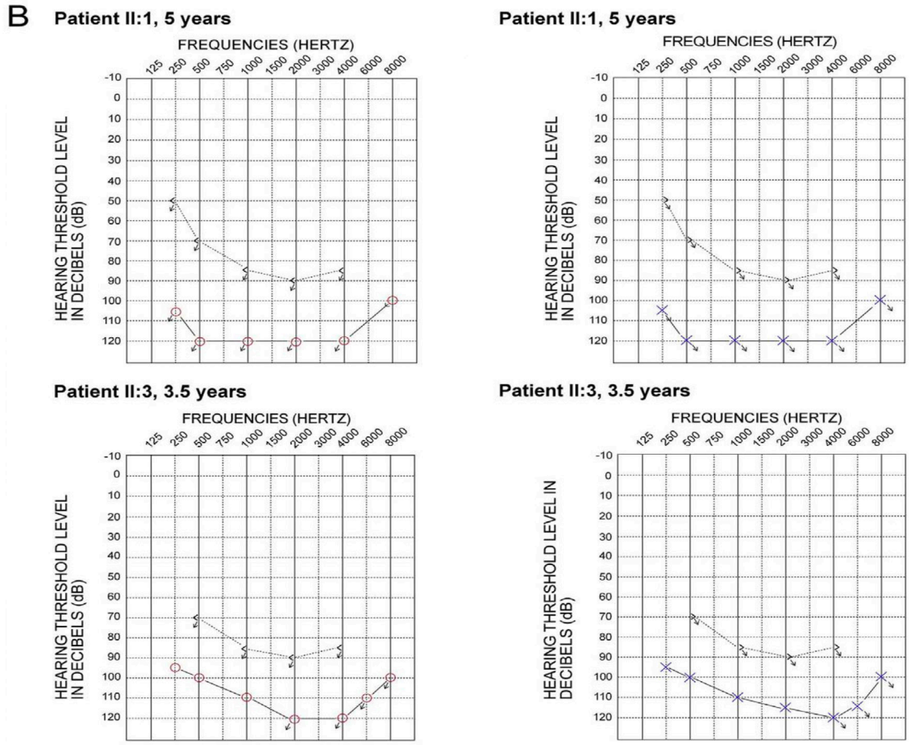
تركيبة الجين The Connexin 26

(A) The Connexin (6 subunits) and the oligomerization pattern of Cx26 hexameric chains are depicted. (B and C) show the structures of the wild-type residue.

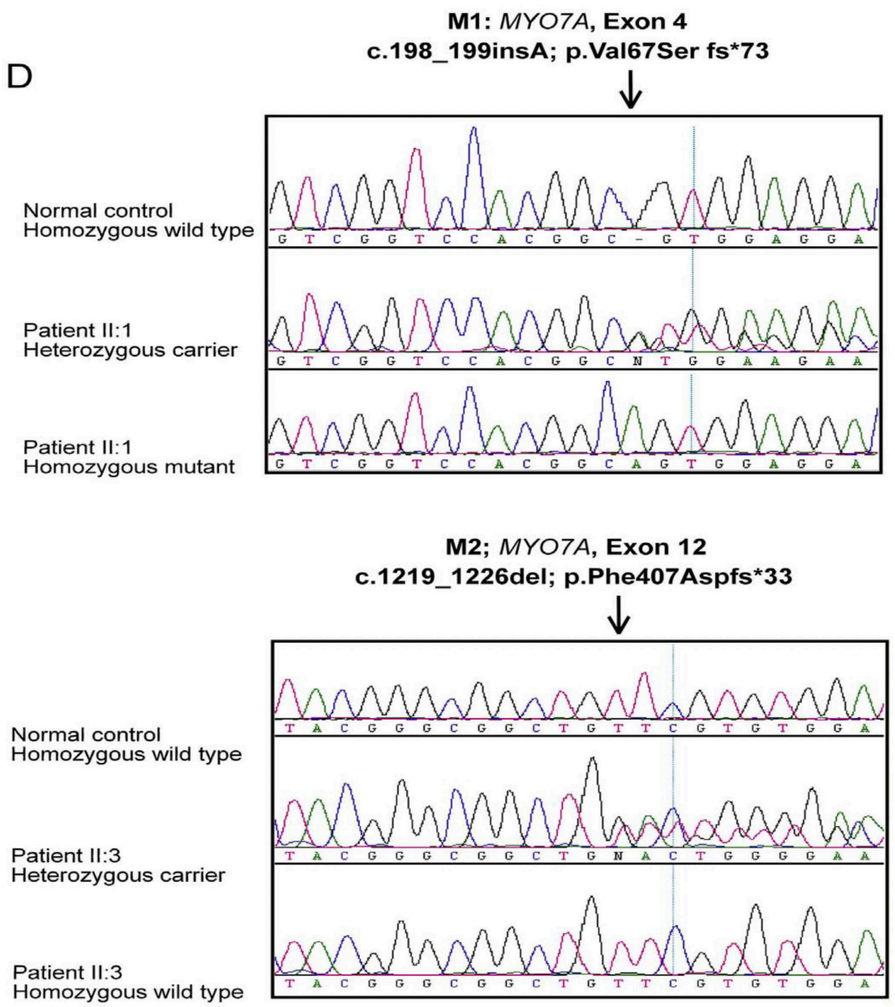


التوصيف الوراثي لمتلازمة اوشر (USH) هي مجموعة من الاضطرابات ، تتميز بفقدان السمع الحسي العصبي الخلقي الثنائي (SNHL) .

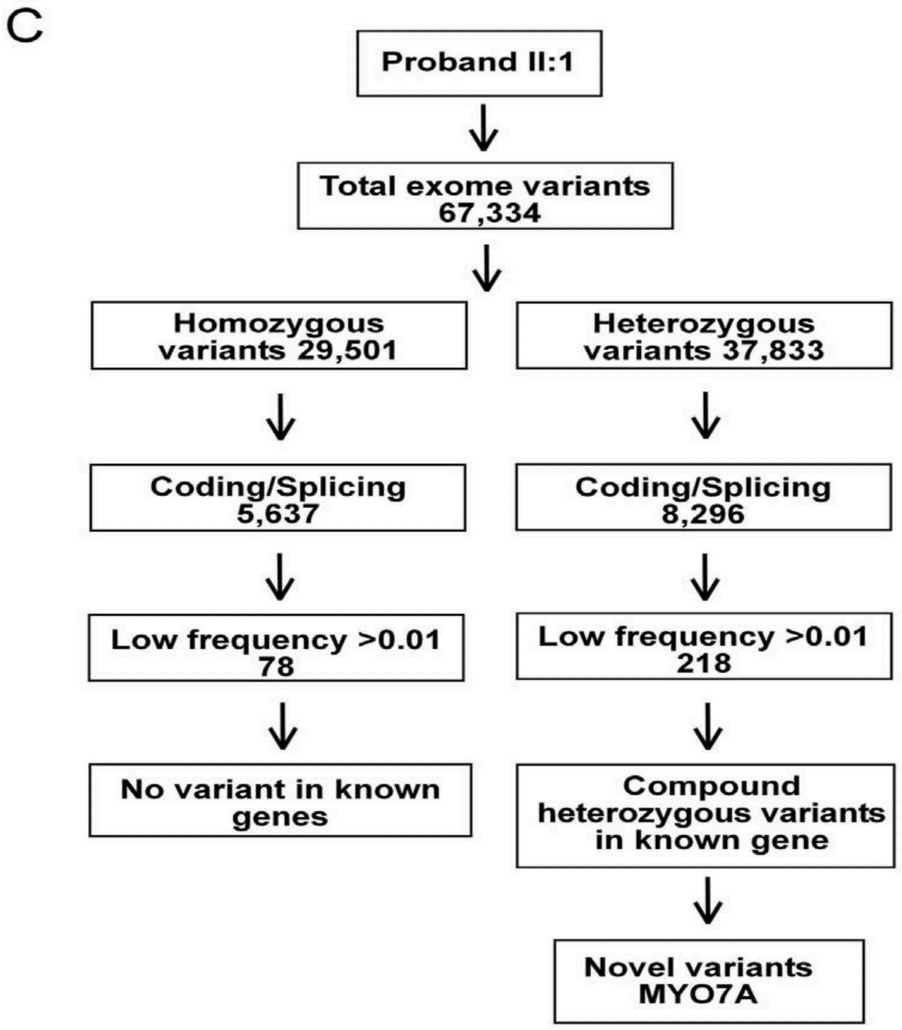
(A) Pedigree of the family showing the segregation of MYO7A mutations with Usher syndrome.



(B) Representative pure-tone air and bone conduction audiometric results of Patients II:1 and II:3.



(D) Electropherograms showing the Sanger sequencing confirmation of the mutations identified in the proband by CES. (E) A full-length wild type myosin-VII A protein structure.



(C) Novel variants in MYO7A were detected as the only possibly causative variants.