

عنوان الرسالة:

التشخيص الجزيئي لأمراض أحادية الجين نادرة في أسر من المنطقة الجنوب غربية من المملكة العربية السعودية

اسم الطالبة: همس سعيد أحمد الزهراني

اسم المشرف الرئيسي: د. مشرف جيلاني

اسم المشرف المساعد: أ.د. جمانة الأعمى

المستخلص

تمثل المملكة العربية السعودية أحد أكثر المجتمعات المتداخلة عرقياً، حيث تؤدي العوامل الاقتصادية والاجتماعية والجغرافية والثقافات والتقاليد لتكوين جماعات عرقية. وتعتبر الأمراض وحيدة الجين أو المسماة الأمراض المنديلية نادرة في المجتمعات ولكن مع ذلك تزداد نسبة ظهورها في هذه المجتمعات المتداخلة عرقية مثل المملكة العربية السعودية وبحالة متماثلة المتغير (homozygous). سابقا كان يتم استخدام خريطة الجينوم واسعة التماثل ( Genome wide homozygosity mapping) متبوعة بتقنية تسلسل الجين المرشح للكشف عن الجين المسبب للمرض، ولكن بعد اكتشاف تسلسل الاكسوم الشامل تطورت تقنية الكشف عن الجينات في مجال التشخيص الجيني للأمراض النادرة في المملكة العربية السعودية.

في هذا البحث تم استعراض حالة أربعة أسر من المنطقة الجنوب غربية من المملكة، حيث تم تشخيصهم طبيًا وجينيا في قسم الأمراض الوراثية في مستشفى جامعة الملك عبد العزيز بجده. ولقد تم تشخيص الأسرة الأولى (A) بمتلازمة وولكوت راليسون وبعد التحليل عن طريق التسلسل سائق تم اكتشاف طفرة وراثية جديدة في جين 3EIF2AK الواقعة في (-c.1764 c.2A>G). وتم تشخيص الأسرة الثانية (B) بمرض انحلال البشرة الفقاعي من النوع الغير مميت (NH-JEB)، وعن طريق استخدام تسلسل الاكسوم الشامل متبوعا تسلسل سائق تم اكتشاف طفرة وراثية جديدة أخرى في جين 3LAMB تقعان في (c.1977-1G>A, and c.484C>T)، وتم نشر هذه النتائج في مجلات علمية عالمية. وبينما شُخصت الأسرة الثالثة مبدئيا بوجود أعراض congenital microphthalmia، وشُخصت الأسرة الرابعة بأعراض الإعاقة الذهنية الخلقي ولكن لم يتم تحديد تشخيص طبي نهائي لهم. حيث تم استخدام تقنية خريطة الجينوم واسعة التماثل ( Genome wide homozygosity mapping) متبوعة بتسلسل الاكسوم الشامل ولكن تم الفشل في العثور على الجين المسبب لهذه الأعراض.

ولقد لخصت هذه الدراسة بأن التشخيص الطبي الدقيق يساعد في الحصول على تشخيص جيني ناجح، وأنه بسبب السلبيات في تقنية تسلسل الاكسوم الشامل حيث أنها لا تغطي جميع الجينات المشفرة أو أنها غير معدة للمجتمع العربي السعودي، فإنه يفضل استخدام تقنية تسلسل الجينوم الشامل لهذه العينات التي أبدت نتائج سلبية باستخدام تقنية تسلسل الاكسوم الشامل.

**Thesis Title**

Molecular Diagnosis of Rare Single Gene Disorders in Families from The South-Western Region of Saudi Arabia

**Student Name:** Hams Saeed Ahmed Alzahrani

**Supervisor Name:** Dr. Musharraf Jelani

**Co-supervisor Name:** Prof. Jumana Al-Aama

**Abstract**

Saudi Arabia is one of the highly inbred populations of the world. Socioeconomic, geographic, cultural and traditional isolation of human populations leads to ethnic groups specificities. Single gene or Mendelian disorders although rare in general populations but become more frequent in highly inbred populations such as Saudi Arabia, which leads them to appear in a homozygous condition. Previously genome wide homozygosity mapping followed by candidate gene sequencing has been used for causative variants identification but since the advent of whole exome sequencing (WES), gene identification has been revolutionized in genetic diagnosis of rare disorders in Saudi Arabia.

This study presents four families (A-D), collected from the South-Western region of the Kingdom. Clinical and molecular investigations of these families was performed in the department of Genetic Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah.

Family A was diagnosed as Wolcott-Rallison syndrome, and Sanger sequencing analysis revealed a novel variant in the EIF2AK3 gene (c.1764-2A>G). Family B was diagnosed as non-Herlitz type of junctional epidermolysis bullosa (NH-JEB), and WES followed by Sanger sequencing revealed two novel variants in LAMB3 gene causing NH-JEB phenotype in family B (c.1977-1G>A, and c.484C>T). The results of these two families were published in international journals. On the other hand, Family C had clinical symptoms of congenital microphthalmia and family D had congenital intellectual disability; however, were not labelled with any known or specific clinical diagnosis. Genome-wide homozygosity mapping through SNP-microarray followed by WES analysis failed to identify the causative variants in these families.

The study concludes that clear clinical diagnosis aids in successful genetic diagnosis. WES analysis might have deficiencies by not covering all the coding genes or the universal WES kits may not be specific for the Saudi Arabian population. Thus, whole genome re-sequencing is recommended for those samples in which WES analysis.