

استخدام الأدوات الجينومية والمعلوماتية الحيوية للبحث عن المتغيرات
المسببة لعيوب الانعكاس الجذعي للأعضاء الداخلية

إعداد

نورا عدنان يوسف

إشراف

د. رامو إالانجو

د. باباجان باناجانابالي

د. تركي سعد الأحمدي

المستخلص

تعد الأهداب ضرورية للبشر من عملية التنفس إلى التكاثر ولكل وظائف الجسم الحيوية تقريباً. تؤدي الطفرات الجينية التي تسبب خلل في الأهداب المتحركة إلى مجموعة واسعة من الأمراض لدى البشر. يؤدي الخلل في آلية التنظيف المخاطي الهدبي وتراكم الإفرازات والمخاط في مجرى الهواء إلى مرض خلل الحركة الهدبية الأولي (PCD). بينما الخلل الذي يحدث للأهداب المتواجدة بالعقدة البدائية خلال التطور الجنيني المبكر يؤدي إلى عيوب الانعكاس الجذعي (LD). كلاهما يعدان من الاضطرابات الوراثية النادرة غير المتجانسة تصحيم أعراض سريرية وشدة مرض مختلفة. خلل الحركة الهدبية الأولي غالباً يتم توريثه بصورة متنحية، وتم التعرف حتى الان على حوالي ٤٠ جين مسبب له، و ٧٠٪ فقط من الحالات تم التعرف على المسبب الجيني فيها. أما عيوب الانعكاس الجذعي فهي أكثر تعقيداً، والسبب في معظم الحالات غير معروف، فقط حوالي ٢٠٪ من الحالات تم التعرف على الطفرات الجينية المسببة لها. خلل الحركة الهدبية الأولي وعيوب الانعكاس الجذعي متداخلان جينياً وسريرياً، حيث تظهر في أكثر من ٥٠٪ من حالات خلل الحركة الهدبية الأولي وعيوب الانعكاس الجذعي. من المتوقع ان تزداد نسبة انتشار الأمراض المورثة بصورة متنحية في المجتمعات العربية التي يكثر بها زواج الأقارب. يعكس العدد المحدود للدراسات في العالم العربي نقص المعرفة بهذه الأمراض. من خلال تسلسل الإكسوم الكامل، حددنا متغيرات جديدة أو نادره بنمط توارث غير معتاد: (أ) متغيران على شكل مركب متغاير الزيجوت في جين CCDC40، (ب) متغيران متماثلان الزيجوت في جين DNAH5 و (ج) ثلاث متغيرات متماثلة الزيجوت في الجينات DNAH1 و DNAH5 و DNAH2 في ثلاث عائلات على التوالي يكثر بها زواج الأقارب ومصابة بخلل الحركة الهدبية الأولي وعيوب الانعكاس الجذعي في المملكة العربية السعودية. تم التأكيد بواسطة تسلسل سانجر ان هذه المتغيرات النادرة / الجديدة تورث بصورة متنحية في هذه العائلات. ايضاً، هذه المتغيرات نادرة للغاية أو حتى غير متواجدة في قواعد بيانات الاكسوم الدولية والمحلية بالإضافة للبيانات الداخلية لأكثر من ١٠٠ شخص سليم. استخدمت الأدوات المعلوماتية الحيوية المختلفة لتوضيح التأثير الوظيفي الضار لهذه المتغيرات على الأهداب. هذه الدراسة تزيد المعرفة في التداخل الجيني بين المرضين ونمط الوراثة المعقد فالمجتمعات التي يكثر بها زواج الأقارب.

الكلمات المفتاحية: الأهداب، متلازمة كارتاجينر، عيوب الانعكاس الجذعي، خلل الحركة الهدبية الأولي، تسلسل

الإكسوم.

**Application of Genomic and Bioinformatic Tools to
Search for Causal Variants in Laterality Defects of
Major Organs**

By

Nura Adnan A. Yousef

Supervised By

Dr Ramu Elango

Dr Babajan Banaganapalli

Dr Turki Saad Al Ahmadi

Abstract

Cilia are essential for humans from breathing to reproduce and almost all body functions. Mutations impairing motile cilia result in a broad spectrum of diseases. Dysfunction of mucociliary cleaning mechanism result in Primary ciliary dyskinesia (PCD), while ciliary defects in early embryonic development leads to laterality defects (LD). Both are rare, heterogeneously inherited disorders with variable symptoms and severity. PCD is mainly inherited as a recessive disease, with ~40 causal genes identified so far, and only 70% are genetically explained. LD is more complex, and in most the causes are not known; with only ~20% have known causal variants in genes. Both PCD and LD overlap genetically and clinically, with more than 50% of PCD cases exhibit laterality defects. Arab societies with a high prevalence of consanguinity are expected to have an increased prevalence of autosomal recessive diseases. The limited number of studies in the Arab world reflects the lack of knowledge. This study aims to find genetic etiology of PCD/LD in consanguineous families residing in Saudi Arabia using whole-exome sequencing and a variety of bioinformatics tools to evaluate the damaging functional effect of these variants on the cilia. Through exome analysis, we identified variants with unusual inheritance: (a) novel or rare compound heterozygote in *CCDC40*, (b) two homozygotes in *DNAH5* and (c) three homozygotes in *DNAH1*, *DNAH5*, and *DNAH2* in 3 consanguineous families respectively with PCD/LD in Saudi Arabia. Targeted Sanger sequencing confirmed the autosomal recessive inheritance of all these rare/novel variants in the specified families. In the international and local exome databases these variants were extremely rare or absent. Damaging and destabilizing effect on the protein structure was predicted for these variants by multiple bioinformatics tools. This work provides insight into the genetic overlap between both diseases and complex inheritance in highly consanguineous society.

Key words: Cilia, Kartagener syndrome, Laterality defects, Primary ciliary dyskinesia, Exome sequencing.