تقييم حذف مورث متلازمة داي جورج بتطبيق الوراثة الخلوية الجزيئية

عبير أحمد عبدالله باحمط

باشراف: د. سهيرة لاري

المستخلص

متلازمة داي جورج هو معروف باسم متلازمة حذف كروموسوم 22q11.2. وهو اضطراب وراثي جيني على الاعتراف بتواتر متزايد مع وجود نسبة من توثيق ما يقرب من 1 في 4000 و هو الأكثر شيوعا في متلازمات حذف الإنسان ، عادة ما يظهر في وقت مبكر من الحياة ونادرا في المرضى البالغين. و هذا المرض هو من أكثر الأمراض النتغيرة سريريا و تكون بصورة متزايدة مصاحبة بأكثر من 180 صفات و ميزات ظاهرية في المرضى. ويتسبب مرض الالتهاب عن طريق الحذف الوراثية (فقدان جزء صغير من المادة الوراثية) وجدت على واحد من الكروموسوم رقم 22. و في حالات نادرة جدا، قد يعانون المرضى من المظاهر السريرية مشابهة لها الحذف على كروموسوم 10. لا يوجد علاج لمتلازمة وراثية حذف كروموسوم 22q11.2. يوصى التقييمات على فترات منتظمة لرصد التقدم المحرز وتقييم الاحتياجات المتغيرة. في هذه الدراسة، تم الكشف عن حذف كروموسوم 22q11.2 ل 30 مريض يشتبه في أن لها حذف اعتمادا على أعراضهم وذلك عن طريق استخدام تقنية الوراثة الخلوية، ومجموعة و تقنية التهجين الوميضي الموضعي (FISH) وتقنية التهجين الجينومي المقارن(array-CGH) لكل مريض.والغرض من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية استخدام هذه التقنيات في الكشف عن حذف كروموسوم 22q11.2. من أصل 30 مريضا، تم الكشف عن المريض واحد فقط لديه حذف كروموسوم 22q11.2 بواسطة استخدام تقنية الوراثة الخلوية في حين تم الكشف عن التشوهات الكروموسومية الأخرى في ثلاثة مرضى وهي كالتالي (48,XXXX/46,XX,del(18)(p11.2)/ 47,XX,+18)، وباستخدام تقنية التهجين الوميضي الموضعي (FISH) تم الكشف عن اثنان فقط من المرضى لديهم حذف كروموسوم 22q11.2 ، و باستخدام تقنية التهجين الجينومي المقارن(array-CGH) تم الكشف عن ثمانية من المرضى لديهم حذف كروموسوم 22q11.2. من عدد المرضى الذين لديهم الكشف عن حذف كروموسوم 22q11.2، باستخدام تقنية التهجين الجينومي المقارن(array-CGH) تم الكشف عن أكبر عدد من المرضى مقارنة مع تقنية التهجين الوميضي الموضعي (FISH) و تقنية الوراثة الخلوية. نستنتج أن تقنية التهجين الجينومي المقارن(array-CGH) هي تقنية عالية الحساسة لأنه يعتمد على المسح الضوئي لكامل الجينوم لكل مريض، وبالتالي يمكن أن يتم الكشف عن أي انحرافات أخرى وراثية مثل أي زيادة أو خسارة في أي منطقة جينية. في حين ذلك ، فإن تقنية التهجين الجينومي المقارن(array-CGH) لا تستطيع تحديد اكثر من زيادة او اي نقصان جيني فهناك تغيرات في الكروموسومات لا يستطيع تحديدها انما تكون مبهمة له و هي فقط متغيرات ولتأكيد هذه المتغيرات الكروموسومية المخفية فإنه يجب العودة لتقنية الوراثة الخلوية لأنها أوضح في تحديد هذا النوع من المتغيرات التي تكون ظهرت في المرضى المشتبهين في اصابتهم بمتلازمة حذف كروموسوم 22q11.2. إن تقنية الوراثة الخلوية مهمة جدا استخدامها في حالة التشخيص الخاطئ بسبب

المتلازمات الاخرى المتشابهة معها سريريا. وبالنسبة لتقنية التهجين الوميضي الموضعي (FISH)، فإنها تقنية تعتمد فقط على استخدام كواشف مددة السلسلة الجينية و موجهة فقط للمنطقة المراد التأكد منها و ليس أكثر من ذلك و التي لا تغطي كامل الجين لمنطقة متلازمة حذف كروموسوم 22q11.2. و لذلك لتحديد المرض لدينا لا يمكن الاعتماد الكلي على هذه التقنية و اللجوء لاستخدام تقنيات اخرى متاحة لتغطية المنطقة و متقدمة لغاية تشخيص المتلازمة.

The Evaluation of DiGeorge Syndrome Gene Deletion by Molecular Cytogenetic Application

Supervised by: Dr. Sahira Lary

Abeer Ahmed Abdullah Bahamat

Abstract

DiGeorge Syndrome (DGS) is known as 22q11.2 deletion syndrome. It is a genetic disorder that is being recognized with increasing frequency with a documented incidence of approximately 1 in 4000 and is the most common human deletion syndrome, typically present early in life and is rarely appearing in adult patients. Microdeletion of chromosome 22q11.2 is one of the most clinically variable syndromes, with more than 180 features associated with the deletion. The syndrome is caused by genetic deletions (loss of a small part of the genetic material) found on one of the two 22^{nd} chromosomes. Very rarely, patients with similar clinical features may have deletions on the chromosome 10. There is no genetic cure for 22q11.2 deletion syndrome. Evaluations are recommended at regular intervals to monitor progress and assess changing needs; for example of some needs: patients with hypocalcaemia they will be supplemented with calcium and vitamin D and patients with congenital heart disease surgical should be done. In this study, the deletion of 22q11.2 was screened in 30 suspected DGS patients depending on their symptoms, using cytogenetic, FISH (Fluorescence in situ Hybridization) and Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) techniques for each patient. The purpose of this study is to compare the effectiveness of using these techniques in detecting the deletion of chromosome 22q11.2. Out of 30 patients, only 1 patient was detected for the 22q11.2 deletion by cytogenetic technique while other chromosomal aberrations were detected in three patients (48,XXXX / 46,XX,del(18)(p11.2)/ 47,XX,+18), 2 patients were detected for the 2q11.2 deletion by FISH and 8 patients were detected by array-CGH. From the number of patients that were detected to have the 22q11.2 deletion, array-CGH technique detects the highest number comparing to FISH and cytogenetic analysis. Array-CGH is a highly sensitive technique because it depends on the scanning of the whole genome in each patient; therefore any other genetic aberration such as any gain or loss can be detected. However, a cryptic chromosomal aberration uncovered by array-CGH can be confirmed back using cytogenetic G-banding technique. High – resolution banded chromosomes is require to detect the deletion, and therefore it is practically difficult to be achieved for all the patients. This technique may however be useful in case of misdiagnose given from the clinical variation of this Syndrome. In FISH, the probe used will enable detection of a specific region only and may not cover the entire DGS region. The limitation can be overcome to some extent by use of different probes to screen the entire gene. We, therefore conclude that array-CGH is a highly sensitive technique compare to cytogenetics and FISH in the diagnosis of DGS.