بنام خداوند هستی بخش

برنامه دومین سمینار یکروزه ژنتیك پزشكي تشخیصی– تحقیقی آزمایشگاه ژنتیك واتسون برگزار می کند

جمعه 24 دی 1395

13 ژانویه 2017

آزمایشگاه ژنتیک واتسون
Watson Genetic Laboratory

آدرس محل برگزاری

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه شهیدبهشتی:

تهران، شمیران، تجریش، میدان قدس، ابتدای خیابان دربند

دسترسی به محل سمینار با مترو: خط 1 به طرف تجریش ، ایستگاه تجریش ، پنج دقیقه پیاده تا محل برگزاری سمینار

زمانبندی برنامه سمینار

ردیف	مدت (دقیقه)	زمان سخنرانی		عنوان سخنرانی	نام و نام خانوادگی سخنران	تخصص	محل کار
1	5	8:45- 8:50	تلاوت قرآن کریم				
2	5	8:50- 9:05	خوشامد گویی	سخنان میزبان (آزمایشگاه ژنتیک واتسون)	دکتر جواد کریم زاد حق	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه ژنتیک واتسون (تهران)
3	5			سخنان رئیس دانشکدهٔ پیراپزشکی	دکتر میر داود عمرانی	دکتری ژنتیک پزشکی	دانشکدهٔ پیراپزشکی دانشگاه شهید بهشتی
4	5			سخنان بنیان گذار سمینارهای یکروزه	دکتر میرمجید مصلائی	دکتری علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی	آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسه (تهران)
سخنرانی های غربالگری و سیتوژنتیک کلاسیک همراه فیش و aCGH شامل:							
5	20	9:05- 9:25	سخنرانی و بحث	معرفي يك مورد خانم باردار با سل فري دي ان ا مثبت از نظر تريزومي ۲۱ و اهميت انجام NIPT در بارداراني با ريسك اينترمديت	دکترمیرمجید مصلایی	دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی	آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسه (تهران)
6	30	9:25- 9:55	سخنرانی و بحث	Large apparently benign genomic imbalancesdetected by karyotype and array CGH	دکتر رکسانا کریمی نژاد	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه دکتر کریمی نژاد- دکتر نجم ابادی (تهران)
7	20	9:55- 10:15	سخنرانی I و بحث	تشخيص يك مورد جنين با كروموزوم ماركر و تشخيص مولكولي آن با روش array CGH	دکتر سید محمد باقر هاشمی	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه نوین ژنتیک (ساری)
8	15	10:15- 10:30	سخنرانی II و بحث	گزارش يك مورد سندرم Rett با علائم غير معمول و غير تيپيك	دکتر سید محمد باقر هاشمی	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه نوین ژنتیک (ساری)
9	30	10:30- 11:00			پذیرایی با چای و شیرینی		
10	20	11:00-11:20	سخنرانی و بحث	مروري بر آنمي فانكوني با معرفي چند كيس	دکتر مریم سبحانی	دکتری ژنتیک پزشکی	سازمان انتقال خون (تهران)
11	20	11:20- 11:40	سخنرانی و بحث	A false positive case with xxy from cell free DNA testing in a baby with normal male karyotype	خانم صدف سرابی	کارشناس ارشد بیوتکنولوژی	آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسه (تهران)
کیسهای بالینی و مولوکولی شامل:							
12	30	11:40-12:10 سخنرانی I: کیسهای تالاسمی سخنرانی II: کیسهای بیماریهای متابولیک	سخنرانی و بحث	Detecting silent beta globin gene mutations in thallassemia patients that were miseed in premarital screening program and identification of interesting cases with metabolic diseases	دکتر محمدرضا مهدوی	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه ژنتیک پزشکی و پاتوبیولوزی فجر (ساری)

ردیف	مدت (دقیقه)	زمان سخنرانی		عنوان سخنرانی	نام و نام خانوادگی سخنران	تخصص	محل کار
13	30	12:10- 12:40	سخنرانی و بحث	Neurodevelopmental disorders Cohort یک کار تحقیقی وسیع از استان خراسان	دکتر احسان غیور کریمیانی	MD-PhDدکتری ژنتیک پزشکی	کلینیک ژنتیک نسل امید (مشهد)
14	30	12:40- 13:10	سخنرانی و بحث	یک کیس بیماری hereditary spastic paraplagia در یک خانواده بزرگ با نتیجه تعیین ژن مسئول	دکتر مجید مجرد	دکتری ژنتیک پزشکی	بنیاد ژنتیک خراسان رضوی (مشهد)
15	60	13:10- 14:10			نهار و نماز		
16	20	14:10- 14:30	سخنرانی و بحث	Pelizaus merzbacher syndrome در یك خانواده	خانم دکتر کیمیا نجفي	دکتری ژنتیک پزشکی	آزمایشگاه دکتر کریمی نژاد- دکتر نجم ابادی (تهران)
کیسهای NGS شامل:							
17	20	14:30- 14:50	سخنرانی و بحث	NGS و مشکلات در تشخیص قبل از تولد با معرفی چند کیس	دکتر مسعود هوشمند	دکتری ژنتیک پزشکی	دکتر مسعود هوشمند از آزمایشگاه تابان (تهران)
18	20	14:50- 15:10	سخنرانی و بحث	استفاده از تکنیک های ساده تا روش های نوین تعیین توالی با معرفی چند بیمار	دکترمحمدصادق فلاح	MD, PhD ژنتیک پزشکی	مرکزپژوهش‌های ژنتیک انسانی کوثر، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر زینلی
19	30	15:10-15:40	سخنرانی و بحث	گزارش NGS در یک بیمار مبتلا به Congenital Myasthenia	دکترمجید خیرالهی	دکتری ژنتیک پزشکی	دانشکدهٔ علوم پزشکی اصفهان، دپارتمان ژنتیک پزشکی،مرکز تحقیقات بیماری های ارثی کودکان
20	30	15:40- 16:10	سخنرانی و بحث	پیچیدگی تشخیص علت ناشنوایی به کمک NGS در یک پرونده ناشنوایی متقاضی PGD	خانم دکترالهام داودی دهاقانی	دکتری ژنتیک پزشکی	انستیتو پاستور ایران (تهران)
21	30	16:10-16:40			پذیرایی با چای و شیرینی		
22	20	16:40-17:00		بحث آزاد			

اعضای پانل های علمی دومین سمینار ژنتیک پزشکی تشخیصی- تحقیقی :

- غربالگری و سیتوژنتیک: 1- دکتر فرخنده بهجتی 2- دکتر رکسانا کریمی نژاد 3- دکتر جواد کریم زاد حق
- مولکولار و بالینی: 1- دکتر سید محمدباقر هاشمی 2- دکتر احسان غیور کریمیانی 3- دکتر جواد کریم زاد حق
- NGS: 1- دکتر احسان غیور کریمیانی 2- دکتر مجید خیراللهی 3- دکتر حمید قائدی

نام و نام خانوادگی سخنرانها	چکیده
	سخنرانی های غربالگری و سیتوژنتیک کلاسیک همراه فیش و aCGH شامل:
دکترمیرمجید مصلایی 9:05- 9:25	**به نام خدا** **معرفي يك مورد خانم باردار با سل فري دي ان ا مثبت از نظر تريزومي ۲۱ و اهميت انجام NIPT در بارداراني با ريسك اينترمديت** دکتر میرمجید مصلائی (دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی) آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسه دی ماه 1395 مقدمه: بیش از13 سال است که انجام تستهای غربالگری سرمی سندروم داون در مادران باردار در کشور ما شروع شده است ولی هنوز سئوالات و ابهامات فراوانی برای ارائه دهندگان خدمت اعم از متخصصین زنان، ماماها، آزمایشگاهیان و رادیولوژیستها وجود دارد، در سالهای اخیر با فراگیر و ارزانتر شدن تکنیکهای NGS استفاده از تست NIPT به عنوان قدمی در راه غربالگری آنئوپلوئیدی های شایع کروموزومی و راه تکمیل آن کمک شایانی به شناسایی موارد سندروم داون نموده است. از آنجاییکه در روش جدید غربالگری سرمی سه ماهه اول سندروم داون به روش Contingent معروف شده است، خانمهای باردار به سه گروه Low Risk، Intermediate Risk و High Risk تقسیم می شوند افرادیکه در گروه Low Risk قرار می گیرند توصیه می شود که در سه ماهه دوم بارداری جهت تست کواد (سکوئنشیال) و یا حداقل جهت بررسی احتمال وجود اختلالات لوله عصبی برایشان تست NTD Screen انجام شود و آنهایی که در گروه High Risk قرار می گیرند باید مورد بررسی های تشخیصی مانند CVS Karyotype یا Amniotic Karyotype قرار گیرند، اما در خصوص افراد Itermediate Risk اختلاف نظر زیادی وجود داشت که با فراگیر شدن تست NIPT طبق توصیه های ACOG و سایر منابع علمی معتبر دنیا پیشنهاد می شود که برایشان تست NIPT که از دقت و صحت بالاتری به نسبت غربالگری های سرمی برخوردار هستند انجام گیرد. معرفی مورد: آزمایشگاه پارسه در سال 1395 بر روی اشاعه فرهنگ استفاده صحیح از تستهای NIPT تمرکز نموده و از طرق مختلف سعی دارد این گزینه را در جامعه پزشکی و نیز عموم مردم رواج داده و توصیه های لازم و نیز آموزشهای لازم را ارائه نماید. از انجاییکه تستهای NIPT هم مانند غربالگری های سرمی هنوز در همه جای دنیا بعنوان غربالگری سرمی مطرح می شوند و نتایج مثبت یا بعبارتی High Risk آن باید با روشهای تشخیصی مثل آمنیوسنتز تایید گردد، این امکان در آزمایشگاه پارسه به وجود آمده که چنانچه مددجویی که تست NIPT را در پارسه انجام داده بود و با جواب High Risk مواجه شد، پروسه آزمایشگاهی تست آمنیوسنتز به صورت کاملا رایگان برای وی انجام پذیرد. در زیر یک مورد را خدمتتان معرفی می کنم: خانم 37.5 ساله گراوید یک در 12 هفته و 6 روز سونوی NT انجام میشود که NT=1.6 گزارش میشه و البته NB هم گزارش شده بود که ما در نرم افزار وارد نمی کنیم در همان روز برای انجام دابل مارکر به پارسه مراجعه میکنه که نتایج سونو و کمبایند در زیر تقدیم می شود.

سن:
۳۷

تاریخ:
۱۳۹۵/۰۸/۰۴

[redacted]

Screening of Nuchal Translucency

Nuchal translucency in this fetus , in the G.age = 12 w+6d equal to
N.T = 1.6 mm (Low Risk)
-Evaluation protocle is as below :
1- This evalutaion and measurment Should be done in the suitable time with Fetus
CRL = 65mm

2- Measurment must be done in the midsagital position of fetus head and only fluid component of the NT in the most deep surface

**** NT ≤ 2.1 mm compatible to Low Risk and NT ≥ 2.3 mm compatible to High Risk***

Impression : In this fetus with G.age = 12 w+6d and N.T = 1.6mm compatible to (Low Risk) standard evaluation

NB : ***Present ✓***

Heart *FHR = 167 b/min*

If clinically indicated fetus echocardiography between 18-23 w is recommended

In the color duplex sonography of Uterin artery has demonstrated normal flow in doppler spectrum (normal RI & PI)

-Detailed anatomical assessment should be repeated at 18-20 weeks to look for structural abnormality

همانگونه که مشاهده می شود در سونوی غربالگری سه ماهه اول هم تیغه بینی دیده شده و هم NT در محدوده نرمال قرار دارد.

سن: ۳۷ تاریخ: ۱۳۹۵/۰۸/۰۴

First TRIMESTER SCREENING ULTRA SONOGRAPHY

A single alive fetus is seen in Breech persentation , with transverse lie .
G= 1 P= 0 Abortion = 0 Live= 0 LMP = ?
Familial History = Negative maternal Age = 37 y

Measurement BPD =19 mm HC=72mm
FL=9mm CRL= 65mm AC=65mm G.age : 12 w+6d

Normal HC/AC (1.1)

Estimated Fetal Weight : 65 gr

Heart FHR =167 b/min

Limited heart assessment . For further evaluation fetal echocardiography between 18-22 is suggested if clinically is indicated .

Aminiotic fluid normal ✓ AFI=10.5 , maximum single vertical pocket = 3.2cm

Placenta lies anterior in normal location , it's grade =0 (thickness = 12mm
*the lower pole of the placenta is exactly on the Int . OS is = 8mm(low. Lying or marginal .P.P)

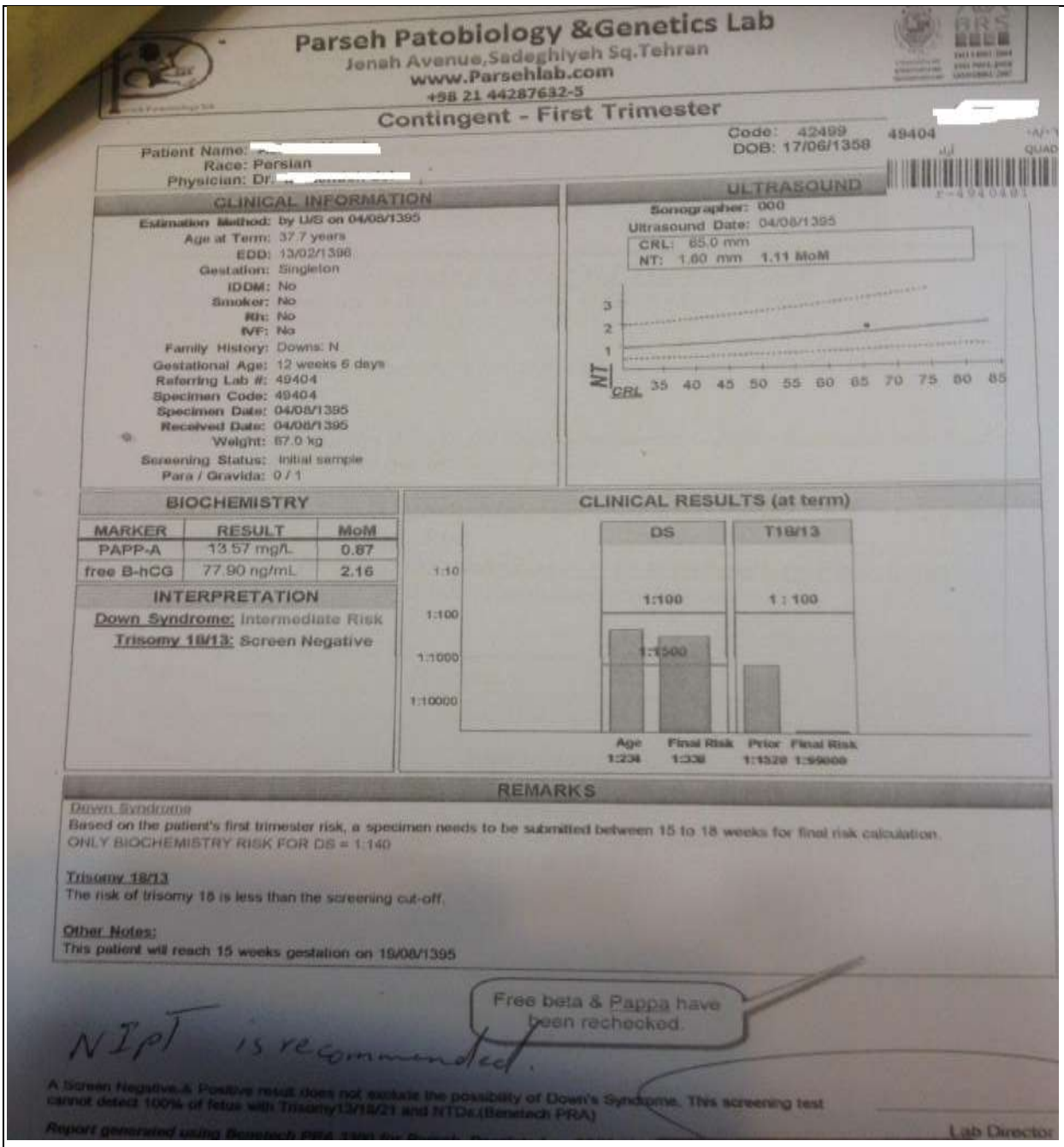
Biometry of limbs 12 long bone ✓ normal ✓ abnormal not seen

The estimated longuitoinal measurment (Trans abdominal) of cervical canal (from internal os to exocervix) is= 29mm that has not sign of cervical insufficiency and no significant sign of cervical Funnelling
In the left ovary cystic lesion (23x12 mm) was seen (L.ov. luteal cyst)

Impression : 12 w+6d Pregnancy with marginal .P.P
- Regrading to age of mother (37 Y) ,Evaluation of serum maternal Screening test(Triple test and AFP and Quadruple marker) at 11-13.6 week and if clinically indicated Aminiocentesis or Cell free DNA is recommende

*Technically difficult is due to maternal body habitus

with Best Regards



Parseh Patobiology &Genetics Lab
Jenah Avenue,Sadeghiyeh Sq.Tehran
www.Parsehlab.com
+98 21 44287632-5

Contingent - First Trimester

Patient Name: [redacted]
Race: Persian
Physician: Dr [redacted]

Code: 42499
DOB: 17/06/1358
49404

CLINICAL INFORMATION
Estimation Method: by U/S on 04/08/1395
Age at Term: 37.7 years
EDD: 13/02/1396
Gestation: Singleton
IDDM: No
Smoker: No
Rh: No
IVF: No
Family History: Downs: N
Gestational Age: 12 weeks 6 days
Referring Lab #: 49404
Specimen Code: 49404
Specimen Date: 04/08/1395
Received Date: 04/08/1395
Weight: 67.0 kg
Screening Status: Initial sample
Para / Gravida: 0 / 1

ULTRASOUND
Sonographer: 000
Ultrasound Date: 04/08/1395
CRL: 65.0 mm
NT: 1.60 mm 1.11 MoM
NT / CRL

BIOCHEMISTRY

MARKER	RESULT	MoM
PAPP-A	13.57 mg/L	0.87
free B-hCG	77.90 ng/mL	2.16

INTERPRETATION
Down Syndrome: Intermediate Risk
Trisomy 18/13: Screen Negative

CLINICAL RESULTS (at term)
DS: Age 1:234, Final Risk 1:338
T18/13: Prior 1:1520, Final Risk 1:99000

REMARKS
Down Syndrome
Based on the patient's first trimester risk, a specimen needs to be submitted between 15 to 18 weeks for final risk calculation.
ONLY BIOCHEMISTRY RISK FOR DS = 1:140

Trisomy 18/13
The risk of trisomy 18 is less than the screening cut-off.

Other Notes:
This patient will reach 15 weeks gestation on 19/08/1395

Free beta & Pappa have been rechecked.

NIPT is recommended.

A Screen Negative & Positive result does not exclude the possibility of Down's Syndrome. This screening test cannot detect 100% of fetus with Trisomy13/18/21 and NTDs.(Benetech PRA)

Lab Director

همانطور که ملاحظه می کنید نتیجه کمبایند برای داون در حد اینترمدیت هست که 338/1 شده و البته نتیجه ریسک بیوشیمیایی هم 1/140 شده که هر دو در حد اینترمدیت و نیز بیوشیمیایی قدری به کات آف 1/100 نزدیکتر هم هست.
با توجه به سن و نیز نتایج کمبایند و بیوشیمیایی توصیه به انجام سل فری شد.
ملاحظه می کنید که تست سل فری از جهت سندروم داون مثبت شده
دقایقی پیش با بیمار تماس گرفته شد که جهت انجام امنیوسنتز رایگان امروز به آزمایشگاه مراجعه کنند که قرار شد تشریف بیاورند.

جواب تست سل فری از جهت سندروم داون مثبت ش د و بلافاصله پس از دریافت جواب از کمپانی با بیمار تماس گرفته شد که جهت انجام امنیوسنتز رایگان به آزمایشگاه مراجعه کنند که پذیرفتند.
ایشان در سن بارداری 14 هفته و 3 روز جهت سل فری مراجعه نمودند روزی که جواب آماده شد (بعد از حدود 9 روز) ایشان در سن باردری 15 هفته و 6 روز جواب سل فری را دارند و اگه طی همین امروز و فردا اقدام به آمنیوسنتز کنند بدون نیاز به انجام QF-PCR تا انتهای هفته 18 جواب کاریوتایپ که رایگان برایشان انجام می شود دستشان را خواهد گرفت و در صورت مثبت بودن به زمان قانونی سقط می رسند

ایشان در تاریخ 95/08/25 آمنیوسنتز شدند و در تاریخ 95/09/15 جواب آمنیوسنتز آماده شد که سندروم داون تایید شد و بلافاصله با ایشان تماس گرفته شد و مجوز قانونی سقط توسط زشکی قانونی استان تهران ارائه گردید.

نتیجه گیری:

توجه کافی به نتایج اینترمدیت تستهای غربالگری و انجام تست NIPT که قدرت تشخیصی بسیار بالاتر داشته و برخلاف تستهای سنتی غربالگری سرمی هیچگونه وابستگی به سن فرد باردار ندارد و نیز به صورت مستقیم بر روی DNA آزاد جنینی که در خون خانم باردار جریان دارد آزمایش انجام می شود و به همین دلایل از قدرت تشخیص بالاتر و نیز از مثبت کاذب کمتری برخورداد است می تواند باعث افزایش شانس یافتن موارد جنینهای مبتلا به اختلالات شایع کروموزومی منجمله کیسهای سندروم داون کردد.

در این راستا اقدام به موقع بارداران جهت مراجعه به پزشک و نیز ارتباط علمی مناسب بین پزشکان زنان و ماماها با آزمایشگاهها و نیز اقدامات موثر و به موقع آزمایشگاهها در اطلاع رسانی به بیماران و پزشکان از اهمیت بسزایی برخوردار است.

تشکر:

از کلیه همکاران آزمایشگاه پارسه بخصوص تیم ژنتیک آزمایشگاه تشکر می نمایم.

کلمات کلیدی:

غربالگری سرمی، سل فری دی ان آ، NIPT، سندروم داون، آمنیوسنتز، تریزومی 21، آنئوپلوئیدی

Are all genomic imbalances pathogenic? Roxana Kariminejad, Kariminejad-Najmabadi Pathology and Genetics Center Chromosomal study and karyotypes are the conventional method of studying genomic content and the traditional method for detection of imbalances. Due to the limited resolution of the karyotype, the detection of imbalances in normal individuals may be biased by the phenotype. With the advent of chromosomal microarray techniques it is becoming increasingly evident that there are many genomic imbalances in phenotypically normal individuals. There are a few rules of thumb in assessing the pathogenicity of these imbalances and their possible phenotypic significance. We will present a few cases of genomic imbalances in normal individuals and discuss the possible mechanisms affecting the phenotypic manifestation of the imbalances. Also we will discuss the basic guidelines by which we should proceed in these cases.	دکتر رکسانا کریمی نژاد 9:25- 9:55

دکتر سید محمد باقر هاشمی
9:55- 10:15

تشخیص یک مورد جنین با کروموزوم مارکر و تشخیص مولکولی آن با روش Array CGH

یک مادر ۲۹ ساله با ازدواج خویشاوندی، که پس از چند سال بعد از ازدواج برای اولین بار، باردار شده است ، در هفته ۱۲ بارداری از طرف پزشک متخصص زنان خود و بدلیل تست NT ، تست غربالگری سلامت جنین، مثبت که برابر با 6/5 میلی متر گزارش شده است به پزشک نمونه گیر از جنین (متخصص رادیولوژی) در شهر ساری ارجاع داده می شود، در سونوگرافی مجدد بعمل آمده توسط متخصص رادیولوژی، سن بارداری ۱۲ هفته و ۶ روز گزارش شده و میزان NT در جنین 6.1 میلی متر در جنین گزارش می گردد، و با هماهنگی بعمل آمده در هفته ۱۴ بارداری از مادر، دو سرنگ ۱۰ سی سی نمونه مایع آمنیون گرفته شد. در کشت و بررسی کروموزومی بعمل آمده از این نمونه، در هر دو کشت A B از دو سرنگ، در هفته ۱۷ بارداری، نتیجه کروموزومی زیر حاصل می گردد ، 47,XY,+mar.

نتیجه هم به پزشک زنان و هم به خانواده اطلاع داده می شود و با توجه به نسبتا بزرگ بودن اندازه کروموزوم مارکر، بررسی های تکمیلی صورت می پذیرد. در اولین قدم از والدین خون گرفته شده و آنها از نظر کروموزومی بررسی می گردند که نشانگر نرمال بودن والدین از نظر کروموزومی می باشد و مشخص می گردد که تغییر دیده شده در جنین *de Novo* می باشد ، لذا از خانواده درخواست می گردد تا با انجام Array CGH برای جنین موافقت نمایند و در مرحله بعدی، بررسی کروموزومی جنین با روش Array CGH نشان می دهد که کروموزوم مارکر با منشا کروموزوم 15q11.1q13.3 می باشد و 11.8 Mb میلیون باز اضافه در جنین وجود دارد در این ناحیه بیش از ۳۵ ژن گزارش شده است که از جمله حاوی ناحیه PWACR (Prader-Willi Angelman Critical Region) می باشد، افراد مطالعه شده قبلی با این خصوصیات عمدتا دارای ویژگی های زیر گزارش شده اند، هیپوتونی یا شلی عضلانی در تولد، تاخیر در رشد ، مشکلات در یادگیری و رشد حرکتی (motor development)، تاخیر در تکلم یا در بعضی موارد عدم تکلم، رفتار های غیر معمول و اغلب شامل رفتارهای اتیسمی، تشنج در بیش از ۵۰ درصد این افراد نیز دیده می شود.

دکتر سید محمد باقر هاشمی
10:15- 10:30

گزارش یک مورد بیمار مبتلا به سندرم رت غیر کلاسیک

سندرم رت یک اختلال مغزی است که معمولا در دخترها و با فراوانی حدود یک در ۸۵۰۰ دیده می شود ودر پسر ها کشنده است . دختران مبتلا به فرم کلاسیک معمولا ۶ تا ۱۸ ماه دارای رشد طبیعی هستند و بعد از آن مشکلات شدید تکلم و ارتباطات، یادگیری، تعادل، و دیگر عملکردهای مغزی پدید می آیند. در اوایل دوران کودکی، استفاده هدفمند از دست خود را از دست می دهند و شروع به تکرار حرکات فشردن دست، شستشو، و یا کف زدن می کنند. آنها معمولا رشد آهسته تری نسبت به دیگر کودکان دارند و اندازه سر آن ها کوچکتر است (میکروسفالی). از جمله علائم و نشانه های دیگر این سندرم ، می توان به اختلالات تنفسی، تشنج، انحنای غیرطبیعی ستون فقرات (اسکولیوز) و اختلالات خواب اشاره نمود.در اشکال غیر معمول سندرم رت، تعدادی از موارد ذکر شده ممکن است دیده نشود یا بیماری می تواند خفیف یا شدید تر از شکل کلاسیک باشد.

فرد مورد مطالعه، دختر ۶ ساله که اولین فرزند خانواده وحاصل ازدواج غیر خویشاوندی بوده است با ضعف عضلانی و عدم توانایی در خوب راه رفتن، اختلال در صحبت کردن وعدم ارتباط خوب به مرکز مشاوره ژنتیک مراجعه نموده است. ظاهرا کودک تا حدود ۲سالگی نسبتا خوب بوده و توانایی حرف زدن داشته است ولی بتدریج دچار پسرفت تکاملی شده، ضعف عضلانی و اختلال در صحبت کردن وعقب ماندگی ذهنی کم کم نمایان شده است و تا مدتها بعنوان یک بیمار اوتیسم شناخته می شد از موارد غیر معمول در این بیمار، عدم کاهش شنوایی و عدم تشنج و حفظ بخشی از توانایی تکلم و راه رفتن را می توان اشاره کرد. همچنی حرکات تکراری دست ها در او کمتر مشاهده می شود و کودک اختلال خواب نداشته است.

تغییرات ژنتیکی:

سندرم رت دارای الگوی وراثتی وابسته به X غالب می باشند و بدلیل جهش در ژن MECP2 ایجاد می شود که پروتئین (MeCP2) را کد می کند که برای عملکرد طبیعی مغز حیاتی می باشد. اگر چه عملکرد دقیق پروتئین MeCP2 نامشخص است، به احتمال زیاد در حفظ ارتباطات بین سلول های عصبی (سیناپس ها) درگیر می باشد. همچنین به نظر می آید برای عملکرد های طبیعی دیگر انواع سلول های مغزی مورد نیاز هست. این تصور وجود دارد که پروتئین MeCP2 به تنظیم فعالیت ژنها در مغز کمک می کند. به طور خاص، مطالعات نشان می دهد که تغییرات در پروتئین MeCP2ممکن است سبب کاهش توانایی برقراری ارتباط نرون ها با یکدیگر می شود. در بیش از ۹۹ درصد از افراد مبتلا ، هیچ سابقه اختلال در خانواده وجود ندارد و بسیاری از این موارد در اثر جهش جدید رخ می دهد. در بیمار مورد بررسی در این مطالعه نیز هیچ سابقه قبلی وجود نداشته است و بیمار اولین عضو مبتلای خانواده می باشد، بررسی ژن MECP2 به روش تعیین توالی در این بیمار، نشانگر موتاسیون (C>G) c.455 (p.P152R) بوده است این جهش یک تغییر شناخته شده در ژن فوق می باشد و در افراد دیگری با علائم غیر معمول و غیر کلاسیک سندرم رت گزارش شده است.

Cytogenetic Investigation in Iranian Patients Suspected With Fanconi Anemia Fanconi anemia (FA) is the most common genetic form of aplastic anemia which is an autosomal recessive disorder. The features seen in FA are growth retardation, skin hypo-hyper pigmentation, combined radial ray and thumb deformities, hypogenitalism, microcephaly, renal malformation, and microphtalmia. The physical findings range from extremely abnormal to normal, covering one or more systems. The hematologic manifestations also show a broad spectrum; ranging from severe aplastic anemia to normal, depending on the time of diagnosis. Leukemia, carcinoma, or liver tumor is the most frequent malignancies seen in the course of the disease. Cells from patients with FA have increased number of chromosome breaks, and the breakage rate is specifically increased by the addition of DNA cross-linkers, such as diepoxybutane or mitomycin C (MMC). This led to the identification of FA patients with aplastic anemia without birth defects and the diagnosis of FA in patients with abnormal physical findings without aplastic anemia. We have investigated 320 suspected FA patients referred to the Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO) to confirm diagnosis. MMC was used to study induced chromosomal breakage in all those 320 patients to differentiate the positive FA patients from aplastic anemia.	دکتر مریم سبحانی 11:00-11:20

A false positive case with XXY from cell free DNA testing in a baby with normal male karyotype Recent studies have proposed the introduction of cell-free fetal DNA testing (NIPT-Non Invasive Prenatal Testing) in routine clinical practice emphasizing its high sensibility and specificity. In any case, false positive and false negative findings may result from placental mosaicism, because cell-free fetal DNA originates mainly from placenta. We report a case of woman who underwent amniocentesis in order to confirm the diagnosis of 47,XXY obtained through the Cell-free DNA test. Classic cytogenetics using two different cell cultures result was obtained which showed a normal XY karyotype. Results from NIPT must always be confirmed by invasive prenatal diagnosis. It is mandatory to inform the patient that the CVS and amniocentesis still represent the only form of prenatal diagnostic test available.	خانم صدف سرابی 11:20- 11:40

کیسهای بالینی و مولوکولی شامل:

سخنرانی I: کیس های تالاسمی **Introduction**: Silent β-globin mutations are very mild pathogenic variants associated with consistent residual output of hemoglobin beta chains and with normal RBC indices and normal or borderline HbA2.homozygosity for silent mutations or compound heterozygosity for a silent HBB mutations leads to mild non-transfusion-dependent forms of β-thalassemia. Case presentation: Two cases were referred to Fajr Medical Laboratory for identifying possible hemoglobinophaties. The hematological indices were compatible with β-Thalassemia while in both cases and in premarital screening for thalassemia just one of the parents was diagnosed as β-thalassemia carrier. For the detection of β-globin gene mutations ARMS-PCR and PCR-Sequencing were used. Results: One case was compound heterozygote for+22UTR (G>A) and C8 mutations and another one was compound heterozygote for Hb Knossos and IVS II-1 G> A mutations. Conclusion: The presented cases showed that silent beta globin mutations are missed in screening programs and they can be identified just with DNA test. The public health monitoring and premarital screening program should consider these mutations.	دکتر محمدرضا مهدوی 11:40-11:55

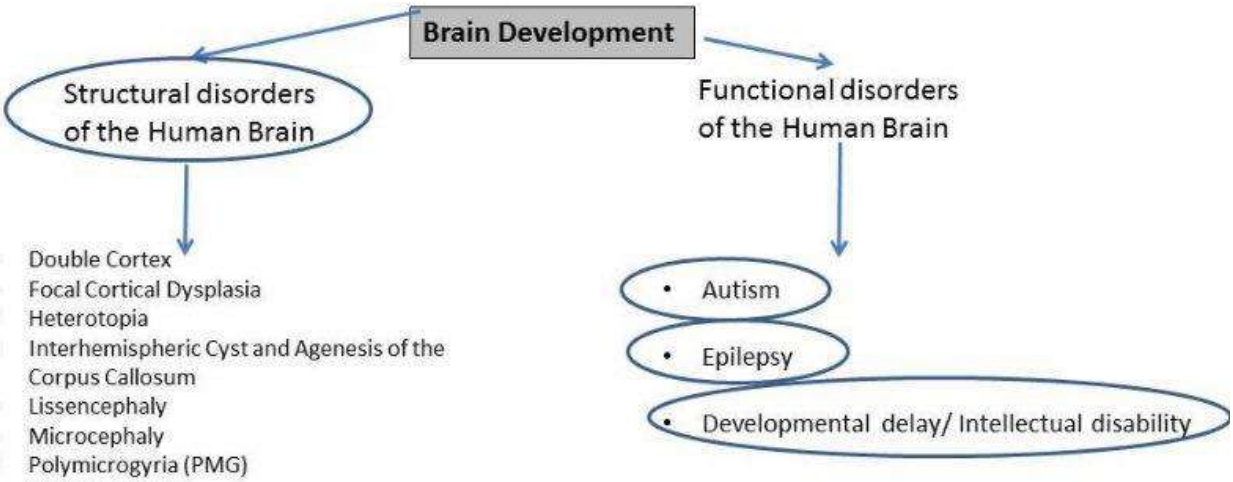
سخنرانی II: کیس های بیماری های متابولیک **Introduction**: Most inherited metabolic disorders that have no clinical symptoms are caused by malfunction of related enzyme(s) in biochemical pathways. Detection of such abnormalities entails individual techniques associated with metabolic knowledge. Hence, cutting-edge instrument are used to detect amino acids and acylcarnitines precise levels in standard DBS samples. This analysis is performed by triple quadrupole Tandem Mass Spectrometer which is followed by gas chromatography TMS confirmation. Nowadays, recognizing symptoms and causes of metabolism abnormalities in the body is a key factor for early treatment of common metabolic diseases in each country. **Case presentation:** Two cases were referred to Fajr Medical Laboratory with certain symptoms similar to the metabolic pathway imperfections. First, DBS samples were analyzed by MS/MS. **Results**: In first case who wore glasses, increased ornithine level was compatible with gyrate atrophy symptoms. HPLC assay was also performed which approved marked increased content in ornithine. Enzyme shortages of second case were obvious when MS/MS assay detected increased content of Propionylcarnitine (C3). GCMS analysis was performed for this patient to differentiate MMA, PA or MCD. **Conclusion:** Presented cases showed that enzyme dysfunction pathways can be detected by fast and accurate MS/MS technique. Detection and verification with association of related clinical knowledge of metabolic compounds and pathways are necessary for early inherited metabolic disorders treatment.	دکتر محمدرضا مهدوی 11:55-12:10

دکتر احسان غیور کریمیانی
12:10- 12:40

Neurodevelopmental disorders Cohort
یک کار تحقیقی وسیع از استان خراسان

Human Genetic Research Projects:

Our lab is interested in the essential mechanisms leading human brain development. Genetic mutations can change specific stages of brain development and lead to a spectrum of abnormal *brain structure* or *function* due to unusual cell growth, accumulation of cells in abnormal locations in the brain and/or defects in cell function. A brain MRI helps us to see and confirm the structural abnormalities and can guide us to a better understanding of the site of action and the function of the gene(s) involved. By genetic and phenotypic analysis of individuals and families affected with these conditions and identifying the associated genes and their mutations, we can learn more about the proteins that are important for brain development. The knowledge gained from these fundamental studies will provide a foundation for developing ways to prevent neurodevelopmental disorders and also give better options for diagnosis, management and treatment for affected individuals and their families.



- Double Cortex
- Focal Cortical Dysplasia
- Heterotopia
- Interhemispheric Cyst and Agenesis of the Corpus Callosum
- Lissencephaly
- Microcephaly
- Polymicrogyria (PMG)
- Schizencephaly
- Walker-Warburg Syndrome (WWS)
- Cerebellar Atrophy
- Pontocerebellar Hypoplasia
- Cerebellar Vermis Hypoplasia
- Hydrocephalus
- Megalencephaly

Prune is crucial for normal brain development and mutated in microcephaly with neurodevelopmental impairment Prune is a member of the DHH (Asp-His-His) phosphoesterase protein superfamily of molecules important for cell motility, and implicated in cancer progression. Here we investigated multiple families from Oman, India, Iran and Italy with individuals affected by a new autosomal recessive neurodevelopmental and degenerative disorder in which the cardinal features include primary microcephaly and profound global developmental delay. Whole exome sequencing (WES) was performed to analysis of genetic etiology of disease. Our genetic studies identified biallelic mutations of PRUNE1 as responsible. Our functional assays of disease-associated variant alleles revealed impaired microtubule polymerization, as well as cell migration and proliferation properties, of mutant prune. Additionally, our studies also highlight a potential new role for prune during microtubule polymerization, which is essential for the cytoskeletal rearrangements that occur during cellular division and proliferation. Together these studies define prune as a molecule fundamental for normal human cortical development and define cellular and clinical consequences associated with prune mutation.	دکتر مجید مجرد 12:40- 13:10

Familial case of Pelizaeus-Merzbacher Disorder detected by oligo array Comparative Genomic Hybridization; Genotype to phenotype diagnosis

دكتر كيميا نجفي
14:10- 14:30

Kimia Najafi1,, Roxana Kariminejad1, Kaveh Hosseini2 , Azadeh Moshtagh1, Gole Maryam Abbassi1, Neda Sadatian1, Masood Bazregar1, Ariana Kariminejad1, Mohamad Hassan Kariminejad1
1.Kariminejad-Najmabadi Pathology and Genetics center, Tehran, Iran
2.Tehran University of Medical Sciences-,Tehran Heart Center, Tehran Iran

Abstract:
Introduction: Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is an X-linked recessive hypomyelinating leukodystrophy characterized by nystagmus, spastic quadriplegia, ataxia and developmental delay. It is caused by mutation in the PLP1 gene.
Case description: We report a 9-year-old boy referred for oligo array Comparative Genomic Hybridization (oa-CGH) because of intellectual delay, seizures, microcephaly, nystagmus and spastic paraplegia. Similar clinical findings were reported in his older
brother and maternal uncle. Both parents had normal phenotypes. Oa-CGH was performed and a 436Kb duplication was detected and the diagnosis of PMD was made. The mother was carrier of this 436 Kb duplication.
Conclusion: Clinical presentation has been accepted as being the mainstay of diagnosis for most conditions however, recent developments in genetic diagnosis has shown that in many congenital and sporadic disorders lacking specific phenotypic manifestations, a genotype to phenotype approach can be conclusive. In this case, a diagnosis was reached by universal genomic testing, namely whole genomic array.

کیسهای NGS شامل:

NGS advantage and disadvantage Next Generation Sequencing (NGS), a recently evolved technology, have served a lot in the research and development sector of our society. This novel approach is a newbie and has critical advantages over the traditional Capillary Electrophoresis (CE) based Sanger Sequencing. The advancement of NGS has led to numerous important discoveries, which could have been costlier and time taking in case of traditional CE based Sanger sequencing. NGS methods are highly parallelized enabling to sequence thousands to millions of molecules simultaneously. This technology results into huge amount of data, which need to be analyzed to conclude valuable information. Despite such widespread utilization of NGS, a major bottleneck in the implementation and capitalization of this technology remains in the data processing steps, or bioinformatics. Here I will discuss about some problem for NGS results in Iran.	دکتر مسعود هوشمند 14:30- 14:50

دکتر محمدصادق فلاح
14:50- 15:10

تشخیص قبل از تولد: روشهای ساده تا نسل جدید تعیین توالی

امروزه امکان تعیین توالی سریع و ارزان قطعات بزرگ ژنوم، انقلابی بزرگ در تعیین علت مولکولی بیماری های ارثی و در نتیجه پیشگیری از تولد نوزاد معلول با انجام تشخیص قبل از تولد و تشخیص پیش کاشتی به وجود آورده است و موج روز افزون استفاده از روش های نوین تعیین توالی (NGS) نیاز به شناخت بیشتر قابلیت ها و محدودیت های آن را افزایش داده است.
اهم مواردی که در این خصوص مطرح می باشند عبارتند از: شناخت موارد کاربرد روش های مبتنی بر NGS شامل پانل های ژنی، WES[1] و WGS[2]؛ ارایه اطلاعات بالینی بیمار از جمله تظاهرات بیماری، سن شروع، الگوی توارث و تشخیص افتراقی؛ لزوم آشنایی با مواردی که نیاز به اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیمار و یا قیم قانونی وی دارد؛ انجام آزمایش و تفسیر نتایج در آزمایشگاه های دارای صلاحیت علمی و تاییدیه های بین المللی از جمله (CAP[3]، CLIA[4]) و ارایه کننده گزارش بالینی با رعایت استانداردهای بین المللی از جمله در خصوص یافته های اتفاقی بر اساس "توصیه های ACMG[5] برای گزارش یافته های اتفاقی".
دو رویکرد متفاوت در پزشکان و متخصصین ژنتیک در این خصوص به چشم می خورد. گروه اول آنچنان مدهوش این تحول شگرف در حوزه ژنتیک تشخیصی گردیده‌اند که برای حل مشکل تشخیصی در هر بیمار، بلافاصله نسخه "لطفا بررسی ژنتیک با NGS" را تجویز می نمایند و در این میان اهمیت دریافت اطلاعات بالینی دقیق از بیمار و والدین شامل تاریخچه پزشکی، تظاهرات بالینی، الگوی توارث و شجره خانوادگی برای تفسیر بالینی نتایج حاصله را نادیده گرفته می شود. در سوی دیگر ماجرا کم نیستند همکارانی که به دلیل محدودیت های NGS در جوابدهی به خصوص مواردی که ناشی از حجم زیاد داده‌ها و عدم امکان ارایه طبقه بندی مناسب واریانت ها از نظر بیماری‌زایی که به دلیل دانش ناکافی در مورد عملکرد بسیاری از ژن ها ست، در استفاده از روش های بررسی مبتنی بر NGS تشکیک می کنند. این در حالی است که در بسیاری از موارد فقط با بررسی خانواده (Trio) به روش WES و یا WGS امکان انجام آنالیز داده ها برای فرمهای مختلف توارث شامل AR، AD، X-link و نیز جهش های de Novo امکان پذیر می باشد. در موارد فوت فرزند مبتلا نیز در صورت وجود اطلاعات بالینی کافی از فرد مبتلا، امکان بررسی پدر و مادر و تعیین جهش بیماریزا در فرزند فوت شده وجود دارد. البته تعیین توالی کل ژنوم (WGS)، علاوه بر پوشش نواحی غیر کدینگ از نظر وجود واریانت های بیماری زا، به دلیل توزیع یکپارچه تر شاخص های کیفی تعیین توالی و عدم وجود خطاهای مربوط به هیبریدیزاسیون و capturing برای بررسی واریانت های کدینگ نیز نسبت به روش WES ارجح می باشد، هر چند به دلیل هزینه بالاتر، موارد استفاده از آن محدود به بیمارانی است که پس از انجام WES، جهش بیماری‌زا در آنها پیدا نشده است.
در این گزارش ضمن ارایه گزارشی از روند بررسی تشخیصی چند خانواده با انجام WES و WGS لزوم توجه به تکنیک های ساده تر از جمله روش های مبتنی بر PCR و نیز استفاده STR برای رسیدن به پاسخ مناسب در بیمار را مورد بررسی قرار دهیم.

1 Whole Exome Sequencing
2 Whole Genome Sequencing
3 College of American Pathologists (CAP) certified Lab
4 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) certified Lab
5 American College of Medical Genetics and Genomics

Using Whole Exome Sequencing in Determining the Genetic Cause of Congenital Myasthenia

دکترمجید خیرالهی
15:10-15:40

Mehdi Khorrami1, Majid Kheirollahi*1, Mohammad Reza Ghazavi2, Mohammad Keramatipour3
1 Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable disease and Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2 Alzahra hospital, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3 Department of Medical Genetics, Tehran University of Medical Sciences
* Corresponding author: Majid Kheirollahi, mkheirollahi@med.mui.ac.ir

Congenital myasthenic syndrome (CMS) is an extremely rare genetically determined condition of the neuromuscular transmission impairment which consequence of mutations in many genes encoding synaptic neuromuscular junction proteins and therefore nerve cells and muscle cell signal transmission would be disrupted. Depending on mutated genes encoding neuromuscular junction (NMJ) subunits, CMS categorized into three sub groups pre-synaptic, synaptic, and
post-synaptic. Postsynaptic defects are the most common form and usually is consequence of mutations in acetylcholine receptor (AChR) subunits, especially ε subunit. The onset of disease is either early childhood or later in adolescence or adulthood. Also, some patient's manifestation is so mild that are not recognized. Clinical presentation includes skeletal muscle weakness, ophthalmoparesis, ptosis and respiratory problems. Clinical similarity of CMS with conditions such as congenital myopathy or myasthenia gravis lead to wrong diagnosis. In this study, using whole exome sequencing, we identified novel homozygous mutations of ε subunit of
acetylcholine receptor in a child with CMD from a consanguineous family.

Key words: Whole Exome, Sequencing, Congenital Myasthenia

خانم دکترالهام داودی دهاقانی
15:40- 16:10

پیچیدگی تشخیص علت ناشنوایی به کمک NGS در یک پرونده ناشنوایی متقاضی PGD

مقدمه: ناشنوایی یک نقص شایع حسی عصبی است که می تواند به علل ژنتیکی یا محیطی به دو فرم سندرمی و غیرسندرمی دیده شود. در این گزارش پیچیدگی های مربوط به یک پرونده ناشنوایی ارائه شده است.

مواد و روشها: خانواده ای با یک فرزند ناشنوا مایل به انجام PGD جهت تعیین علت ناشنوایی مورد بررسی قرار گرفت. پس از رد کردن وجود جهش در ژن GJB2 ، نمونه فرد مبتلا از نظر وجود جهش در ژنهای مرتبط با ناشنوایی با نسل جدید تعیین توالی مورد بررسی قرار گرفت. تعیین توالی به روش سنگر برای تایید وجود تغییرات گزارش شده بکار گرفته شد و نرم افزارهایی مانند SIFT و PolyPhen برای بررسی بیماری زایی تغییرات مورد استفاده قرار گرفت. از روش ARMS-PCR برای بررسی تغییرات در جمعیت کنترل استفاده گردید.

نتایج: از بین تغییرات گزارش شده دو تغییر در ژن SLC26A4 بصورت هتروزیگوت مرکب و یک تغییر هموزیگوت در ژن TRIOBP احتمال ارتباط با ناشنوایی را نشان دادند. دو تغییر شناسایی شده در ژن SLC26A4 یکی به عنوان بیماری زا و دیگری احتمالا بیماری زا در منابع گزارش شده بود اما تغییر در ژن TRIOBP قبلا گزارش نشده بود. مطالعات in silico، بررسی ژنوتیپ افراد در دو نسل بالاتر و نیز بررسی این تغییرات در جمعیت کنترل نتوانست ارتباط تغییر در ژن TRIOBP را با ناشنوایی رد کند. نهایتا با استفاده از نتایج مطالعات وسیع تر جمعیت شناسی تغییر شناسایی شده در ژن TRIOBP به عنوان تغییر غیر بیماری زا شناخته شد.

بحث: علیرغم ظهور تکنیک های جدید تعیین توالی و امکان بررسی ژنهای مختلف درگیر در ناشنوایی، هنوز مشکلات زیادی در جهت تفسیر تغییرات شناسایی شده وجود دارد. تهیه بانک اطلاعاتی جامع و قابل دسترسی مربوط به انواع تغییرات ژنومی در جمعیت ایرانی می تواند در این زمینه سودمند باشد.