

罗氏的微阵列 帮助检测出糖尿病的诱因



导致基因组紊乱的染色体重排通常是由基因组的低拷贝重复区域引起的。通过 Roche NimbleGen CGH array, 研究人员发现胎儿样本中 17q12 染色体区域的周期性重排与小儿肾病和癫痫有关。

这些结果强调了在小儿疾病(不仅仅是智力缺陷)中评估染色体变异的重要性, 以及染色体的重复区可能会成为疾病的诱因。

基因组紊乱是由基因组低拷贝重复区域的非等位同源重组 (NAHR) 造成的, 在新生儿中的发生几率约为 1/1000。目前已知许多基因组紊乱的表型是发育迟缓和智力缺陷。因此, 基因组紊乱的筛查主要针对认知障碍和周围神经系统缺陷的患者。

以前的研究利用基于 BAC 的微阵列靶定了 130 个重排热点, 暗示基因组的这些区域容易发生周期性的微缺失或重复。

研究人员利用 Roche NimbleGen 的微阵列, 发现了与发育迟缓和智力缺陷 (MR/DO) 相关的新的基因组紊乱。令人惊讶的是, 在 130 个预测的热点区域中, 许多都与拷贝数变异无关。

为了研究“基因组重排是由许多影响基因信号通路的区域引起的”这个假说, 也为了拓宽基因组紊乱引发的疾病范围, Mefford 和他的合作者们分析了 155 个有着先天异常的胎儿尸体标本中的 DNA 样本, 并通过 BAC array CGH 分析详细的病理学数据。

根据研究的数据, 9 个 (6%) 样本确实存在微缺失或微复制, 其中 8 个被鉴定出存在与疾病相关的缺失或复制。利用定制的寡核

苷酸阵列 (NimbleGen, 385K, 平均探针间距 53bp) 进行的精确绘图表明 3 个样本存在微缺失, 并伴有部分复制。

一个有双侧多囊异常肾脏的胎儿在 17q12 区域缺失了 1.8Mb, 其中包含了 19 个基因。已知其中一个基因 TCF2 的突变会引起青年期发作的成人糖尿病 (MODY5), 及胎儿和幼儿期的肾囊性病。在一项研究中, 1/3 的 MODY5 患者都表现出整个 TCF2 基因和周围序列的缺失。

研究人员利用定制的寡核苷酸阵列 (NimbleGen, 385K, 平均探针间距 53bp) 分析了 5 位小儿肾病的患者和 3 位 MODY5 患者, 发现 5 位小儿肾病的患者中的 4 位 and 所有 3 位 MODY5 患者都表现出与胎儿病例几乎一致的微缺失。

另外, Roche NimbleGen fine-tiling array CGH 还用来鉴定轻度至中度智力迟钝、癫痫和局部皮质发育不良患者中的微复制。

总的来说, 这项分析揭示了一系列先天异常的胎儿样品中的微缺失和复制。17q12 缺失是第一个被鉴定的导致糖尿病发生的基因组紊乱, 这些周期性的微缺失的鉴定对儿童肾病和早发性 II 型糖尿病的诊断、预测和管理都有着重大的影响。因此, 应该在小儿肾病的诊断早期就进行这种微缺失的评估。

另外, 作者还主张对父母和子女做基因组
热点区域的广泛筛查, 以便发现其他发病机理

还不清楚的疾病, 包括精神分裂症、哮喘和心
血管疾病。(生物通 余亮)