

# التحليل الوراثي الجزيئي للجينات المحتمل تأثيرها على أورام الدماغ في المملكة العربية السعودية

فاطمة هادي جيشي العدوانى

المشرفين على الرسالة

د. منى محمد الشريف

د. هانزيورغن ريتشارد شولتن

## المستخلص

تعد أورام الجهاز العصبي المركزي الأكثر شيوعاً على مستوى أورام الأطفال السرطانية. لقد اثبت علمياً ان التغيرات الجينية تعد سبباً أساسياً لتطور وتقدم أورام الدماغ. تنتج هذه التغيرات الجينية اما بسبب تغير طراً على مستوى الجين او/و بسبب تغير مستوى التعبير الجيني. تهدف هذه الدراسة المقدمة الى دراسة الطفرات الجينية في كلاً من الجينات BRAF, EGFR, IDH1 و IDH2 بالإضافة الى تحليل التعبير الجيني لأورام الدماغ الأولية المصنفة هستولوجياً كأورام سحائية وذلك لتحديد العلامات الجزيئية البيولوجية ذات الصلة بهذه الأورام. اعتمادا على مجموعة من عينات أورام الدماغ الأولية لقد تم دراسة الشفرات : ٦٠٠ في اكسون ١٥ للجين BRAF , ١٠٨ , ٢٣٦ و ٢٨٩ في اكسون ٣ و ٧ للجين EGFR و ال شفرة ١٣٢ للجين IDH1 و ١٧٢ للجين IDH2 في اكسون ٤. بعد ان تم مضاعفة مناطق الطفرات موضوع الدراسة لكل جين في (٨٢) عينة من أورام الدماغ باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل تم دراسة التتابع الجيني لتحديد الطفرات في الجينات. و تم تحليل التعبير الجيني لـ ١٤ عينة من نوع أورام الدماغ السحائية باستخدام تقنية Affymetrix Microarray و GeneChip Gene 1.0 ST array. من خلال دراسة التتابع الجيني وجدنا طفرة الجين BRAF في الشفرة ٦٠٠ في ٥٠% من الأورام الدماغ المنتقلة, IDH1 شفرة ١٣٢ في الأورام النجمية, الأرومية و الدبقيات القليلة التغصن بنسبة ١٣%, ٧% و ٥٥% على التوالي, بينما طفرة الجين IDH2 في الشفرة ١٧٢ وجدت في ١٨% من الأورام الدبقية قليلة التغصن في حين انه تم ايجاد طفرة واحدة في الجين EGFR في الشفرة ٢٩٨ (٧% من الأورام الأرومية). هذا و قد ادت دراسة التعبير الجيني الى تحديد الجين DCC كجين تفاضلي معبر مرتبط بأورام الدماغ السحائية في مراحلها المبكرة. لقد ادت هذه الدراسة الى ايجاد مجموعة من طفرات الجينات ذات الأهمية التشخيصية والعلاجية و المتعلقة سريرياً بالسرطان في أورام الدماغ. كما وانه ادت دراسة التعبير الجيني لأورام السحائية الأولية الى احتمالية تصنيف الجين DCC كمؤشر حيوي يمكن الاستدلال به في تحديد أورام الدماغ السحائية في مراحلها المبكرة والمحمول تطورها الى مراحل متأخرة.

# **Molecular genetic analysis of genes with potential implications on brain tumors in Saudi Arabia**

**Fatima Hadi Jaishi Al-Adwani**  
**Supervised By**  
**Dr.Mona M. Al-Sharif**  
**Dr. Hans-Juergen R. Schulten**

## **Abstract**

In Saudi Arabia brain and in general Central Nerves System tumors, are the most common neoplasm among the children. The development and neoplastic progression of human primary brain tumors result through a dysregulation of genes which is a result from either gene mutation or/and over expression. The presented study has assessed mutational analysis of the BRAF, EGFR, and IDH1 and IDH2 genes and performed gene expression analysis of primary brain tumor which were histologically typed as meningiomas. In order to identify a relevant molecular biomarker. From primary brain lesions originating from an ethnically diverse group we assessed mutations at V600 in BRAF exon 15, R108, T263 and A289 in EGFR exons 3 and 7, and R132 in IDH1 and R172 in IDH2 exon 4, respectively. Mutational hotspot regions of each genes were amplified by PCR. A purified PCR products directly sequenced in (82) cases of proliferative primary brain lesions. The case series includes different histological primary brain tumors type, and furthermore, we performed a gene expression analysis of 14 meningiomas using Affymetrix Microarray and GeneChip Gene 1.0 ST array. We found BRAF codon 600 mutations in brain metastasis (BM) (50%), IDH1 codon 132 mutations were abundant in astrocytomas (AS), glioblastoma multiforme (GBM), and oligodendrogliomas (ODG) with 13%, 7% and 55%, respectively, while IDH2 codon 132 mutations were found in 18% of ODG. Only one homo/hemizygous EGFR mutation (7% GBM) at codon A289 was detected. Our gene expression analysis resulted in detection of deleted in colorectal cancer (DCC) as a candidate gene in early stage meningiomas. Significant detections of our study are cancer related gene mutations in primary brain tumors which are gaining clinical relevance and our microarray expression findings may classify DCC as a vital biomarker to detect benign meningiomas at risk for progression.