HUMAN AND CLINICAL GENETICS IN DR CONGO: A RAPIDLY EVOLVING STORY

Prof Dr LUKUSA TSHILOBO Prosper, Pediatrician - Geneticist
(Congolese Society for Human Genetics)

DRC in Africa

DR Congo

- Second biggest African country:

  2.345.409 km^2
- The most populated French speaking country
- > 70.000.000 inhabitants
- 11 → 26 provinces

REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE
SOUDAN
CAMEROUN
HAUT-CONGO
EQUATEUR
Kisangani
CONGO (BRAZZAVILLE)
Mbandaka
OUGANDA
NORD-KIVU
GABON
Goma
RWANDA
Bukavu
KASAI-ORIENTAL
SUD-KIVU
Kindu
BURUNDI
Bandundu
BANDUNDU
MANIEMA
KINSHASA
TANZANIE
BAS-CONGO
KASAI-OCCIDENTAL
Matadi
Kananga
Mbuji Mayi
KATANGA
Lubumbashi
ANGOLA
0 Km 100 200 300 400 Km
ZAMBIE

Carte de la RDC
représentant le nouveau découpage territorial

Capital: KINSHASA

Congolese Universities & Research Centers

- 3 main Universities
  - University of Kinshasa (UNIKIN)
  - University of Lubumbashi (UNILU)
  - University of Kisangani (UNIKIS)
- 1 National Biomedical Research Institute: INRB

Need of Genetic services: enormous

- Highly prevalent & fatal hereditary diseases:
  - Sickle cell anaemia: 2% SS newborns
    80% death < 5 years
  - Albinism: up to 1/5000 (1/32 carriers)
    33% cutaneous carcinoma
- Conditions with high social stigmatization:
  - Familial mental retardation → "enfant sorcier"
  - Infertility, repeated miscarriages, premature menopause → "curse of God".
- Congenital malformations: → expiatory penalty

History of genetics in DR Congo

- "Nothing consistent" before 2007
- 1966-1978: Prof. H Van den Bergh + KUL colleagues started initiating research in human genetics in Kinshasa: studies on aneuploidies (Down Syndrome)

  However: no Human Genetics training in the curriculum of medical schools
- 1978: Political tensions Belgium ←→ DR C did not allow to go further with this initiative

- 1978 – 2007: no more genetic activities in DR C: no teaching, no clinics, no research, no laboratory
- 2007: 1st Human Genetics Unit at UNIKIN, under supervision of a congolese visiting professor, a Pediatrician trained in Human Genetics at KU Leuven

Mission: teaching, research & clinical services + ethical & legal codes + framework setting

- Since 2008: Conferences + post-graduate Human Genetics courses in Kinshasa

  A 1st genetic node was built at UNIKIN
- End 2008: Extension to UNILU of post-graduate teaching activities.

  Building of a local genetics node
- 2009: Initiation of a genetics lab at the National Biomedical Research Institute.

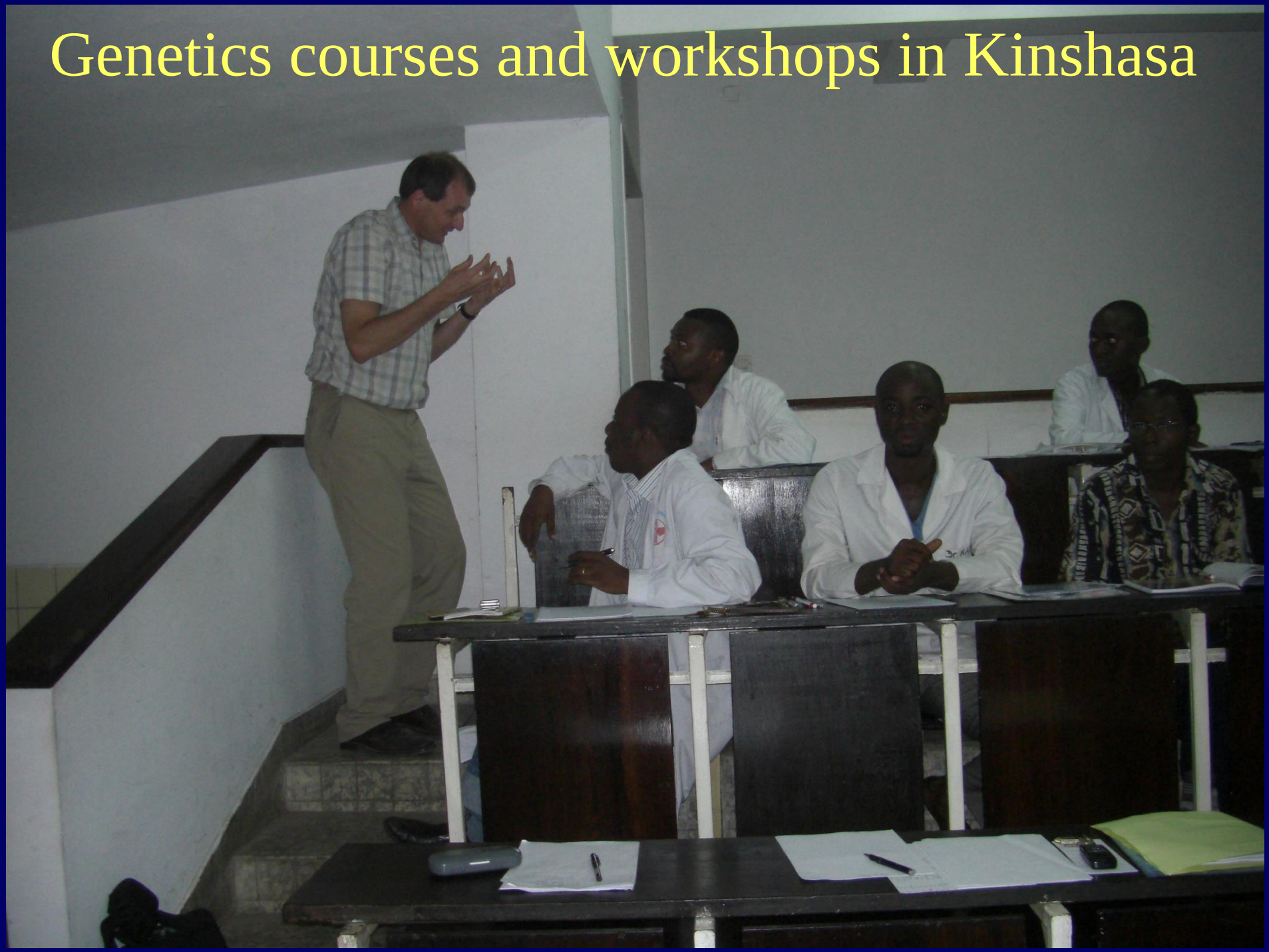
- 2010: A Training program for a PhD in Belgium was offered to a young Congolese scientist
- 2011: The visiting congolese professor was appointed as full-time professor of Genetics at UNIKIN and UNILU
- Human Genetics courses were officially introduced in the training program of congolese medical schools

Nowadays Achievements

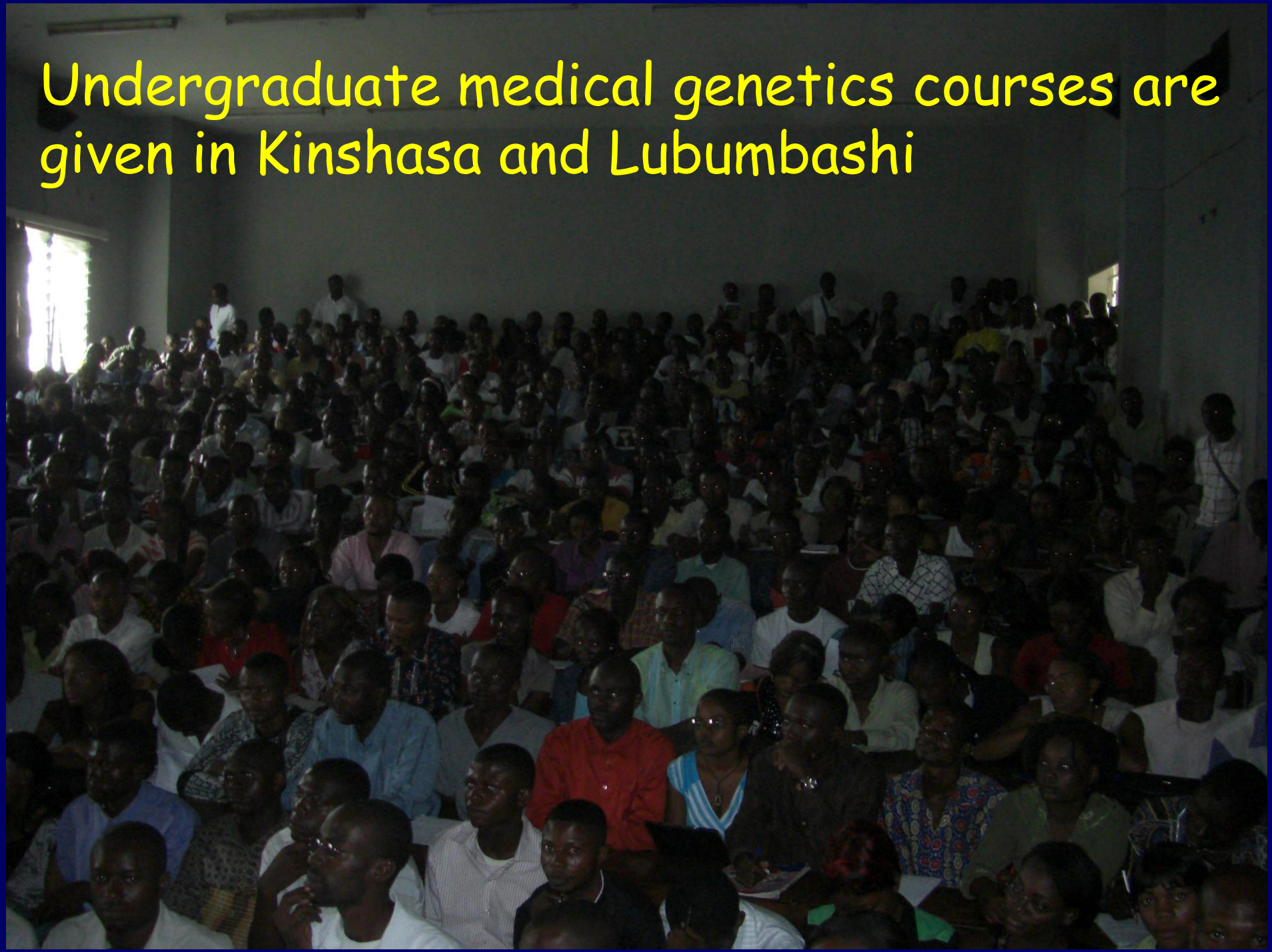
"Genetics node" at UNIKIN

Genetics courses and workshops for medical researchers and doctors in Lubumbashi

Genetics courses and workshops in Kinshasa



Undergraduate medical genetics courses are given in Kinshasa and Lubumbashi



Implementation of 2 elementary genetics laboratories in Kinshasa: at the University

➔ Salting-out DNA extraction

➔ PCR and Agarose gel electrophoresis

At INRB:
➔ Molecular and conventional cytogenetics
Two technicians totally trained in Kinshasa

Outpatient Genetic clinics offered in Kinshasa and Lubumbashi

Etiological Screening in institutions with mental retarded children

Training offered to young Congolese scientists in Kinshasa & in Belgium

- 2 successfully achieved PhD's:
  - 1 at the KU Leuven (Belgium) in the fields of intellectual disability: Genetic etiological study of intellectual disability in specialized institutions in Kinshasa
  - 1 at both KU Leuven and UNIKIN, related to hematological & genetic modifiers of sickle cell anemia (SCA)

7 ongoing PhD projects in Kinshasa & in Belgium

-3 on various aspects of sickle cell anemia:

* Molecular diagnosis of SCA
* Cardiomuscular changes in SCA
* Effects of hydrea on SCA evolution

- 1 on association of PCSK9 gene polymorphisms with severe malaria
- 1 revisiting morphologic signs in Congolese
- 1 related to genetics of albinism in DRC
- 1 investigating cleft lip/palate etiology.

Publications in peer-reviewed journals

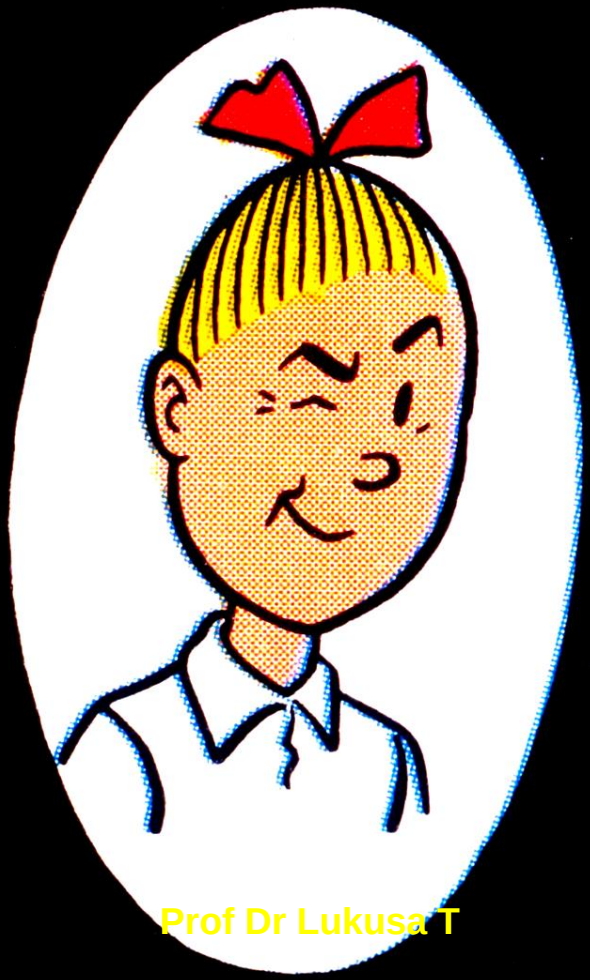
- Lumaka A, Lukoo R, Mubungu G, Lumbala P, Mbayabo G, Mupuala A, Lukusa TP, Devriendt K. (2016). Williams-Beuren syndrome: pitfalls for diagnosis in limited resources setting. Clin Case Rep, 4(3):294-297.
- Lubala TK, Mukuku O, Shongo MP, Mutombo AM, Lubala N, Luboya ON, **Lukusa-Tshilobo** P. (2015) Sacrococcygeal teratoma in a female newborn with clinical features of trisomy 13: a case report from Central Africa. Int Med Case Rep J. 8: 333-336.
- Mikobi TM, **Lukusa T P**, Aloni MN, Mvumbi LG, Akilimali PZ, Muyembe-Tamfum JJ, Race V, Matthijs G, Mbuyi MJM (2015). Correlation between the Lactate Dehydrogenase Levels with Laboratory Variables in the Clinical Severity of Sickle Cell Anemia in Congolese Patients. PLOS ONE 10(5): e0123568.doi:10.1371

- Lubala TK, Mbuyi-Musanzayi S, Lubala N, Luboya ON, Kalenga PM, Devriendt K, **Lukusa TP**. (2015). Mirror-image gastroschisis in monochorionic female twins. Eur J Med Genet. 2015 Mar 14. pii: S1769-7212(15)00057-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.03.001.
- Mbuyi-Musanzayi S, Kasole TL, Muenze PK, **Lukusa Tshilobo P**, Kitenge TK, Ngombe LK, Katombe FT, Devriendt K. (2015). Sacrococcygeal appendage with femur: exoparasitic pyropagus twin, mature teratoma, or disorganization-like syndrome? Clin Dysmorphol., 24(4):173-175.
- Mbuyi-Musanzayi S, Lubala Kasole T, Lumaka A, Kayembe Kitenge T, Kabamba Ngombe L, Kalenga Muenze P, **Lukusa Tshilobo P**, Tshilombo Katombe F, Banza Lubaba Nkulu C, Devriendt K. (2014). Meningocele in a congolese female with Beckwith-Wiedemann phenotype. Case Rep Genet, Article ID 989425; doi: 10.1155/2014/989425.

- Mubungu G, Lumaka A, Matondo R, Mbayabo G, Tuka D, Kayembe C, Mulowhe D, Molua A, Tady BP, Nkidiaka E, Bunga P, **Lukusa TP**, Devriendt K. (2014) Skinfold over toenail is patho-gnomonic for the popliteal pterygium syndrome in a Congolese family with large intrafamilial variability. Clin Case Rep, 2(6): 250-253
- Mbuyi-Musanzayi S, Lumaka A, Yogolelo Asani B, Lubala Kasole T, **Lukusa Tshilobo P**, Kalenga Muenze P, Tshilombo Katombe F, Devriendt K (2014). Preaxial Polydactyly of the Foot: Variable Expression of Trisomy 13 in a Case from Central Africa. Case Reports in Genetics, Article ID 365031
- Lumaka A, Mubungu G, Mukaba P, Mutantu P, Luyeye G, Corveleyn A, Tady B-P, **Lukusa Tshilobo P**, Devriendt K. (2014). A novel heterozygous mutation of three consecutive nucleotides causing Apert syndrome in a Congolese family. *Eur J Med Genet*, 57(4):169-173; doi: 10.1016/j.ejmg.2014.01.004. Epub 2014 Jan 28

- Lumaka Zola, A., Vanhole, C., Casteels, I., Ortibus, E., De Wolf, V., Vermeesch, J., **Lukusa-Tshilobo**, **P.**, Devriendt, K. (2012). Variability in expression of a familial 2.79 Mb microdeletion in chromosome14q22.1-22.2. *American Journal of Medical Genetics A, 158A* (6), art.nr. 10.1002/ajmg.a.35353, 1381-1387.
- Lumaka Zola, A., Mubungu Lumbono, G., Nsibu Ndosimao, C., Tady Muyala, B., **Lukusa-Tshilobo, P**., Devriendt, K. (2012). X-linked adrenal hypoplasia congenita: a novel DAX1 missense mutation and challenges for clinical diagnosis in Africa. *European Journal of Pediatrics, 171* (2), 267-270.
- **Lukusa-Tshilobo, P**., Fryns, J. (2010). Pure de novo 17q25.3 micro duplication characterized by micro array CGH in a dysmorphic infant with growth retardation, developmental delay and distal arthrogryposis. *Genetic Counseling, 21* (1), 25-34.

Thank YOU



Capital: KINSHASA

Photo à la sortie d'un congrès

PRESSE

En collaboration avec MIDA

L'Université de Kinshasa a organisé une formation en génétique humaine

Renforcer les capacités des pédiatres, des praticiens et de tous ceux qui s'intéressent à la survie de l'enfant, tel a été l'objectif du cours de génétique humaine organisé à l'Université de Kinshasa par le Département de Pédiatrie.

BEN-CLET

La session de formation continue en génétique humaine appartient désormais au passé. Elle a été organisée, du 19 au 24 mai 2008, aux Cliniques universitaires de Kinshasa par le département de Pédiatrie, Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa.

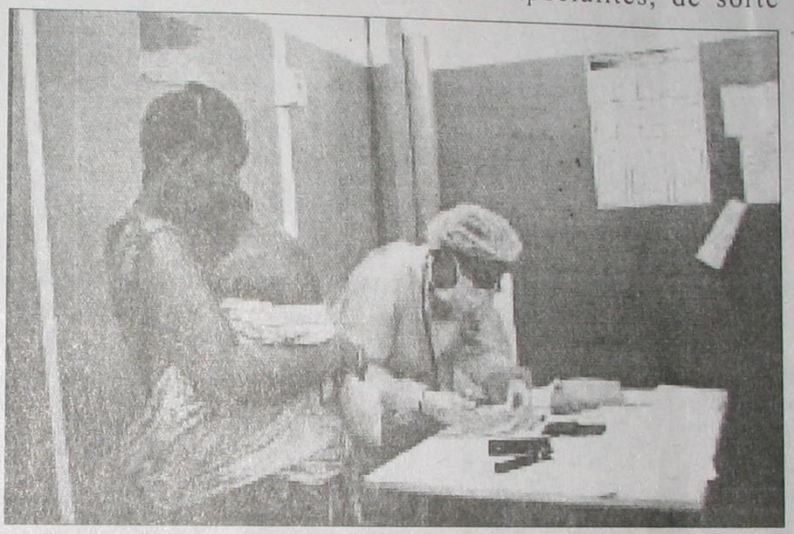
Bénéficiant de l'appui du Programme de Migration pour le développement en Afrique (MIDA) et des firmes pharmaceutiques, telles que Pharmagros et Dafra-Pharma, cette session a réuni 75 médecins, représentant différentes formations médicales de la capitale de la RD du Congo.

Le panel des formateurs était composé d'éminents spécialistes en divers domaines de la pédiatrie. Il s'agit du Pr Dr Lukusa Tshilobo, Prof Koen Devriendt et Prof Griet Van Buggenhout, tous les trois venus de la Katholiek Universitat of Leuven, Belgique.

Conformément aux objectifs de la session de formation continue de mai 2008, le Pr Dr Lukusa Tshilobo a abordé les problèmes de la cytogénétique : de la gamétogenèse aux anomalies chromosomiques. Pour sa part, le Prof Koen Devriendt a échangé avec les participants sur l'étude de l'hérédité et des mutations. Tandis que le Prof Griet Van Buggenhout s'est appesanti sur la syndromologie, c'est-à-dire l'étude des quelques syndromes avec retard mental et l'attitude devant tout phénotype comportemental anormal.

Actuellement, indique le prospectus distribué aux participants, la génétique a traversé les frontières érigées par les différentes spécialités, de sorte qu'aucune branche clinique ne peut se passer d'elle pour éclairer certaines zones d'ombre. Elle constitue donc un déterminant réel dans l'établissement du diagnostic, la projection du pronostic et le suivi du traitement.

L'intérêt suscité par la session de mai 2008 dans les milieux des praticiens, pédiatres et autres professionnels intéressés par la survie des enfants a décidé les organisateurs à programmer désormais deux séances de formation continue par an.



Aucune branche clinique ne peut se passer de la génétique pour éclairer certaines zones d'ombre

Ituri : les territ se disputent le

Cette localité se trouve à à plus de 200 kilomètre teurs du territoire se so village pour décanter ce pourparlers, chaque p radiookapi. Dans leur d de ces deux territoires s éditée en 1957 par l'adr pas suffi pour départage toire d'Aru déplore le f toire de Mahagi vivant son homologue de Mah : « à Berunda, il y a eu bêtes dans le territoire Mais ils se font recense pouvons pas céder une p Mahagi ». Pour celui de nistration de son entité Des parents sont là dep au territoire de Mahagi trouvons effectivement quent, notre populatio date, les deux parties or autour de la même que

Matadi : deux à l'institut La

L'incident a eu lieu lun par l'examen qu'il vena de son collègue.. Pris d son camarade à la tête n'ont pas digéré cet inci pagnon violent, fils d'un lice a quelque peu semé feu en l'air, rapporte ra des policiers à l'école les élèves et extraire l times, une fille, s'est *blessées se trouvent violence entre élèves.*

Impact à long terme

(1) Labo Génétique aménagé à l'INRB et partiellement fonctionnel

* Local (> INRB)
* Matériel prêté par autres projets INRB
* Analyses disponibles sur place (demandes+)
  - Extraction ADN et PCR (patients)
  - Diagnostic moléculaire de drépanocytose
* Facteur limitant: réactifs?
* Aide KUL: réactifs, training technique à Kinshasa et analyses de pointe à KUL

Impact à long terme

(2) Enseignement de Génétique (Under/postgrad.) institutionnalisé et effectif (UNIKIN&UNILU)

* Cours aux étudiants et TP assurés par moi
* Appui logistique de la KUL et visites 1 à 2X/an de collègues professeurs de la KUL pour
  - enseignement
  - training pratique:
  . Consultations didactiques
  . Initiation au Screening des enfants institutionnalisés pour handicap mental.

Impact à long terme

(3) Consultations de Génétique assurées

*Equipes cliniques formées UNIKIN/UNILU
→Unité de Génétique clinique en Pédiatrie

* Equipe Neurogénétique au CNPP

* De + en + de patients référés pour avis et diagnostic par praticiens déjà recyclés

* Implication équipe "génétique" de Kinshasa dans projet "diagnostic et prise en charge des drépanocytaires à Kisantu (B-Congo)" (copromoteur: KUL/Péd., subvention LUMOS)

Equipe "Neurogénétique" CNPP

Assistance d'une pédopsychiatre de la KUL

Impact à long terme

(4) Rayonnement, visibilité nationale

* Créations réseaux de collaboration nationale:

- Centre Interdisciplinaire de Génétique au Congo (UNIKIN, UNILU, INRB): CIGC
- Réseau Drépanocytose: Saint Luc (Kisantu), Labo Génétique (INRB), CMMAS (Centre de Médecine Mixte et d'Anémie SS, Kinshasa)

* Création Société Congolaise de Génétique Humaine (> 100 adhérents)
* Afflux patients & demandes d'analyses et d'enquêtes génétiques venant des provinces et pays limitrophes

(5) Rayonnement, visibilité internationale

* Congrès International de Génétique (2013) à Kinshasa (Brazza, A du Sud, Belgique, Canada)

→ Congrès 2015 en préparation à Lubumbashi

* Projet: Diagnostic et traitement Drépanocytose (KUL, UNIKIN, CMMAS, INRB, Saint LUC)
* Expertise dans "Etude effets toxiques à Lubum" (KUL, UNILU, CIGC): → Publications ++
* Echanges & Collaboration KUL: labo, formation
* Bourses études: 2 doctorants KUL, 1 doctorant CUD/KUL, 1 technicien labo(3 mois)
* Publications +++: auteurs Congolais et Belges

Difficultés et Problèmes

(1) Information inexacte des décideurs sur priorité affections génétiques: 'Pas prioritaires pour RDC'!

Pourtant, la drépanocytose (maladie génétique), par ex. = gros problème de santé publique en RDC:

- 1 congolais sur 3 est porteur hétérozygote et transmetteur de la tare!
- 90% patients homozygotes meurent avant 3 ans!
- Patients et familles s'affairent à soigner crises répétitives d'anémie/douleurs

➔ Appauvrissement et peu de participation au développement du pays

Difficultés et Problèmes

(2) Pas ou peu de Financement:

- Peu d'équipement propre → parasiter ailleurs
- Pas d'approvisionnement continu en réactifs
- Salaire pour une seule technicienne: souvent dépassée par masse de demandes
- Nombreuses demandes fondées d'analyses génétiques, mais patients indigents
- Coupures de courant récurrentes (labo)

  ➔ Besoin groupe électrogène & stabilisateur

Gages de pérennisation

(1) Tradition et mission Universités et INRB:
«Centres Références»==> Maintien Niveau qualité

(2) Relève formée ou en cours de formation:
- 3 doctorants du projet (boursiers) bientôt PhD
* Défense prévue en 2015: 2 doctorants UNIKIN
* Défense prévue en 2016: 1 doctorant UNILU
- 5 spécialistes, option «Génétique», formés:
3 pédiatres, 1 gynéco & 1 chirurgien

(3) Conditions de travail garanties: labo certifié, contrats de travail assurés

«Tout fait nombre»
MERCI

1. diagnostic à vue :
2. caractéristiques spécifiques:
3. caractéristiques aspécifiques
   -> difficile à trouver le diagnostic

PETITE TAILLE
GRAND NEZ
MENTON LARGE
STRABISME
RETARD MENTAL

?

- Official language: French
- National languages:
  - Lingala: North and Kinshasa
  - Kikongo: West provinces
  - Thsiluba: Central provinces
  - Swahili: Eastern provinces

History of genetics in DR Congo

Phase 1:

- Back in 1966, Professor Herman Vanden Berghe and 26 of his colleagues from KU Leuven built-up a genetic team in Kinshasa.
- They conducted researches on Aneuploidies (mainly Down syndrome) and Sickle Cell Anemia.

- In addition, they offered diagnostic service to Congolese and people from neighboring countries
- In 1978: they have to leave the country because of political tensions between Belgium and DR Congo.

From Left to right: Prof Lukusa (head of the Center); Prof JM Kayembe (Dean) and Prof Koen Devriendt (KU Leuven)

3. Association of PCSK9 polymorphisms with severe malaria: Pediatric thesis

4. Genetic of Albinism among Congolese patients

5. XXX

6. XXX