

سنتز زنجیره های گلوبین جهت تشخیص افتراقی بتا تالاسمی از آلفا تالاسمی

(به ویژه در نمونه های آتیپیک و یا نهفته آن) و یا اشتباه با موارد آلفا تالاسمی می تواند خطر به دنیا آمدن بچه های بتا تالاسمی ماژور و یا ایترمدیا را افزایش دهد. [۵،۴]

این بیماری اولین بار توسط آقای کولی در سال ۱۹۲۵، به طور مستقل از ایالات متحده و ایتالیا گزارش شده است تالاسمی از دو واژه یونانی Thalassa به معنی دریا و Heama یعنی خون گرفته شده است. [۳]

این بیماری در تمام نژادها گزارش شده است اما بیشتر در کشورهای حوزه مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک به آن و در آسیا و آفریقا شیوع دارد و از نظر جغرافیایی در قسمت هایی از آفریقا، ترکیه، ایران، هلند و آسیای جنوب شرقی، کمربند تالاسمی جهان نام گرفته اند. [۴،۳]

تالاسمی در ایران در حاشیه خلیج فارس و دریای خزر و کهکلیویه و بویراحمد، فارس و کرمان و اصفهان و سیستان و بلوچستان شایع است. [۴]

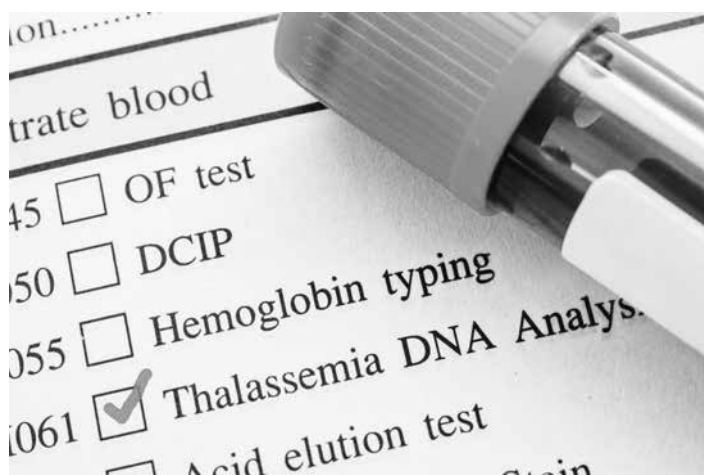
تالاسمی با نشانه هایی مانند کم خونی، بزرگ شدن طحال، و تغییرات استخوانی آشکار می شود با توجه به نوع جهش و شدت درگیری، علائم بالینی بیمار بعد از حالت بدون علائم گرفته تا آنمی های شدید و کشنده متنوع است. [۶،۷]

شاخص های هماتولوژیک از جمله حجم متوسط گلبول قرمز یا MCV و هموگلوبین متوسط گلبول قرمز یا MCH تغییر می یابد. با شناسایی زوج های در خطر، به کمک روش های مولکولی می توان به شناسایی جهش های ژنی پرداخته و در تشخیص پیش از زایمان از آن بهره گرفت. رویهمرفته ناهنجاری های مربوط به هموگلوبین به دو دسته تقسیم می شوند:

تالاسمی یک نوع کم خونی ارثی است که در آن سنتز یک یا چند زیر واحد از زنجیره های شرکت کننده در ساختمان هموگلوبین، از نظر کمی کاهش می یابد. این بیماری که شایع ترین اختلال تک ژنی در جمعیت جهان است، بسیار ناهمگن است و انواع مختلفی دارد. عنوان بتا تالاسمی به مواردی اطلاق می شود که در آنها سنتز زنجیره های بتا کاهش یافته است و تظاهر کلینیکی بیماری، کم خونی است که شدت آن با میزان زنجیره های تولید شده و پایداری زنجیره های اضافی تولید شده ارتباط داد. [۱]

تاکنون بیشتر از ۱۰۰۰ نوع جهش یا حذف ژنی پیدا شده است که از نظر کمی یا کیفی بر روی تولید زنجیره های گلوبین تاثیر می گذارد. در این میان ۲۰۰ نوع از این جهش ها روی ژن بتا تاثیر می گذارد. [۲]

این جهش ها می توانند در هر یک از مراحل رونویسی، ترجمه و پردازش و پایداری زنجیره پس از ترجمه، بر روی بیان ژن اثر گذاشته و عملکرد ژن را مختل کنند. در بین تالاسمی ها، تشخیص انواع بتا تالاسمی از اهمیت بیشتری برخوردار است، زیرا عدم تشخیص موارد بتا تالاسمی





و بتا بر روی کروموزوم ۱۱ قرار گرفته و گروه دوم شامل ژن هایی زتا و آلفا بوده که بر روی کروموزوم شماره ۱۶ قرار دارند.

در تالاسمی آلفا جهش های ژنی بیشتر از نوع هیدروپس فتالیس ژنی و در تالاسمی بتا بیشتر از نوع جهش های نقطه ای و یا تغییر یک نوکلئوتید است.[۱۳]

آلفا تالاسمی بر اساس تعداد ژن های حذف شده می تواند چهار زیر مجموعه داشته باشد، که شامل هیدروپس فتالیس (۴ نسخه ژن آلفا گلوبین) بیماری H (حذف ۳ نسخه از ژن آلفا) و آلفا تالاسمی مینور (حذف دو نسخه ژنی) و ناقل خاموش (حذف تنها یک نسخه از ژن) است [۸] جهش های ژن بتا گلوبولین و شیوع این جهش ها، سبب تالاسمی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است.[۱۰،۹]

با توجه به تنوع جمعیتی و در ایران وجود دارد، پراکندگی جهش های بتا تالاسمی در نقاط مختلف ایران نیز متفاوت بوده و داشتن این اطلاعات برای اقدامات پیشگیرانه حائز اهمیت است.[۱۱]

اپیدمیولوژی

بر پایه ی بررسی ها ی انجام شده، این بیماری بیش از ۱۶۰۰۰ آلل در افراد مبتلای مازور و مینور به تالاسمی گزارش شده است و جهش های گوناگونی در شهرهای مختلف شمالی و جنوبی و جمعیت ایران شایع دیده می شود.

بیشترین افراد مبتلا به تالاسمی در مازندران و شایع ترین جهش ها این استان به ترتیب از $IVSII-I(G>A)$ و $CD30(G>C)$ و $FSCA(-AA)$ و $FSCY2$ و $(-AAGTTGG)-24$ و $(G>C)IVSI-5$ این جهش ها در مجموع بیش از ۸۰٪ جهش های مسبب تالاسمی در بین بیماران استان را شامل می شود. در زاهدان جهش $(-IVSI-5GC)$ و فراوانی ۷۷٪ کل جهش ها در صدر جهش ها قرار دارد و فراوانی GjB_2 در زاهدان و کرمان نسبت به جمعیت کشور کمتر بوده است.[۱۲]

روش انجام آزمایش

روش های تشخیص مولکولی در مطالعات گزارش شده عبارتند از $ARMS-PCR$ و $PCR-RFLP$ و $Reverse\ dot\ blot\ hybridization\ sequencing$ تقریباً

۱- تولید هموگلوبین های غیر طبیعی (هموگلوبینوپاتی):

به علت جایگزینی نادرست اسیدهای آمینه در زنجیره های گلوبین و تولید و زنجیره های گلوبین غیرطبیعی، یک هموگلوبین ناهنجار به وجود می آید، که بسته به نوع آمینو اسید تغییر یافته و جایگاه آن می تواند منحصر به ایجاد هموگلوبین های غیرطبیعی C,D,S شود[۸].

در واقع این دسته از ناهنجاری ها شامل اختلالات کیفی هموگلوبین است. بسیاری از این هموگلوبین های ناهنجار دارای تمایل بالایی در اتصال به اکسیژن است و لذا بیشتر در حاملین خود با پلی سیمی همراه است.

۲- کاهش در تولید زنجیره های گلوبین شامل اختلال کمی در تولید زنجیره های گلوبین است که مهم ترین نوع بیماری در این ناهنجاری، انواع های تالاسمی هاست.[۸]

هموگلوبین نقل و انتقال گازهای تنفسی را به عهده دارد و از ۴ زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است که به هم زنجیره یک پورفیرین آهن دار(هم) متصل شده است و اساس این نوع زنجیره های پلی پپتیدی سه نوع هموگلوبین قابل تشخیص در انسان شامل HbA_1 ، HbA_2 ، Hbf است. و HbA_1 مرکب از ۲ زنجیره آلفا و ۲ زنجیره بتا و حدود ۹۷٪ هموگلوبین افراد بالغ را تشکیل می دهد و HbA_2 از ۲ زنجیره آلفا و ۲ دو زنجیره دلتا و حدود ۲٪ هموگلوبین افراد بالغ را تشکیل می دهد. Hbf نیز متشکل از ۲ زنجیره آلفا و ۲ زنجیره گاما و در حدود ۱٪ هموگلوبین بالغین را می سازد. ژن های کد کننده زنجیره های پروتئینی گلوبین ۲ دسته اند: گروه اول شامل ژن های اپسیلون و دلتا و گاما

فهرست منابع لاتین:

1-Clarke Wm.Higgins TN.Laboratory Investigation of hemoglobin opathise and Thalassemias : review and update . clinical chemistry 2000.46;1284-90.

2-Yaish Hassan M.Thalassemia 2005 .

Http://www.emedicine.com/ped/topic2229.hym.

3-Rachmilewitz EA, Giardina pj . How I treat Thalassemia . Blood 2011;118:3479-3488.

4- Weatherall D, Clegg J. The Thalassemia syndromes . 4th ed Oxford England : Blackwell science Ltd, 2001.

5-Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection : The red and malaria. Br J Haematol 2008; 141: 276-286.

6-Giardina p, Forget B . Thalassemia syndromes . in : Hoffman R Benz G, Shattil S, et al, eds Hematology . Basic principles and practice (5th ed) . Philadelphia PA . Churchill Livingstone 2008 : 535-563
7.Rachmilewitz EA. Giardina pj. How I Treat Thalassemia. blood 2011;118:3479-3488

8.Cao A, Galani E, R. Beta-Thalassemia, Gene Med 2010;12:61-76

9.Mahmoudi F, Zeinali S, Merati A, Delmaghani K, Mostavafi Pour K, Ghaddam Z, The molecular basis of B-Thalassemia mutation in Fars province Iran, Iranian J Med Sci 2002;21:99-103

10.Das S, Talukder G.B globin gene and related disease : A review . Intern J Human Genet 2002 152-2,139.

11.Tafazoli M . Nourmohammadi I, Zaker F, Kheradmandi S . Survey of prevalence of beta -globin gene mutations in 2005 , 4,225 -258.

12.Mahdih N, Rabbani B, Wiley S, Akbari MT, Zeinali S. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss in Iran in comparison with other population . J Hum Genet 2010 : 55 :539 -648.

13.Pace B, Zein S . Understanding mechanisms of gamma- globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction Dev Dyn 2006 ; 235 1727 -1737

14.Arumugam P, Malik P. Genetic therapy for Beta – Thalassemia : from The bench to the bedside Hematology 2010 ; 2010: 445-450.

در تمام روش شناسایی روش های تشخیص مولکولی در مطالعات گزارش شده عبارتند از ARMS-PCR تقریباً در تمام مطالعات از روش ARMS برای شناسایی جهش های نقطه ای استفاده شده است. [۳۶]

درمان

مبتلایان تالاسمی ماژور به علت کم خونی شدید نیازمند به دریافت مکرر خون هستند. انباشت آهن در بافت های مختلف بدن و از جمله قلب و کبد همراه است، که علت شایع مرگ و میر در آنها است. برای درمان یا از داروهای شلاتور کننده آهن مثل دفروکسامین و دفریپرون استفاده می شود.

درمان نوین: در دوران مختلف تکوین ساختارهای متفاوت هموگلوبین پدید می آید، و ژن های متفاوتی از خوشه های ژنی گلوبین بیان می گردد. اگر ژن بتا جهش داشته باشد می تواند بیان دیگر ژن های این خوشه ژنی را القاء کند. در یکی از این روش های درمانی از (هیدروکسی اوره، فنیل بوتیرات، بوسولفان) بیان ژن گلوبین گاما را افزایش می دهد. [۱۳، ۱۴]
زنجیره های گاما گلوبین با زنجیره های اضافی آلفا ترکیب شده و از رسوب آنها در RBC و در نتیجه لیز گلبول های قرمز جلوگیری می کند. از طرف دیگر ترکیب زنجیره های گاما با زنجیره های آلفا، هموگلوبین F را پدید می آورد. اندازه ی این هموگلوبین در دوران جنینی زیاد است، چون اکسیژن را از RBC دریافت می کند و بعد از تولد مقدارش کم می شود.

پیشگیری

در والدین حامل و سالم و با خطر داشتن فرزند مبتلا، براساس وراثت الگوی اتوزومی مغلوب برابر ۲۵٪ است و در حین بارداری به کمک روش های تشخیص پیش از زایمان در هفته های (۱۰ و ۱۲) و (۱۴ و ۱۶) وجود جهش ها قابل بررسی و پیشگیری است.

نتیجه گیری

یکی از ضرورت های سلامت کشور ما، پیشگیری از زاد و ولد کودکان مبتلا تالاسمی است و یا الگوی وراثتی نیز وابسته به جنس است در ازدواج های خویشاوندی این خطر بیشتر مشاهده می شود. بهترین کار این است که زوجین قبل از ازدواج به مراکز ژنتیک جهت تشخیص تالاسمی مراجعه کنند.