مقاله پژوهشی

مطالعه انواع جهش‌های بوقوع پیوسته در زنجیره بتا گلوبین در بیماران بتا تالاسمی مینور درمیان گروههای نژادی مختلف استان خوزستان

حسین حسینی[1]، محمد علی جلالی فر[2*]، نجم الدین ساکی[2,3]، حمید گله داری[3]، مهدیه نصیرشلال[1]، امل ساکی[2]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۲. مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۳. گروه ژنتیک دانشگاه شهید چمران اهواز
۴. دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

تالاسمی شایع ترین کم خونی ارثی است که اغلب زنجیره‌های مختلف ژن گلوبین از قبیل آلفا و بتا را درگیر می‌کند و موجب کاهش زنجیره دچار اختلال می‌گردد. در حدود ۵ در صد از جمعیت جهان یك واریانت را در ژن گلوبین دارند اما فقط ۱,۷ درصد آنها آلفا و بتا تالاسمی خفیف را نشان می‌دهند. شناسایی موتاسیون‌های شایع در افراد بتا تالاسمی مینور می‌تواند در برنامه‌های پیشگیرانه و نیز درمانی برای ناقلینی با ژنوتیپ‌های خاص کمک کننده باشد.

در این مطالعه توصیفی و مقطعی ، اطلاعات بدست آمده از افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه ژنتیك بیمارستان شفا شهر اهواز در سال ۱۳۸۹ جهت تشخیص بیماری تالاسمی مورد بررسی قرار گرفته و ۷۰۷ نمونه دچار بتا تالاسمی مینور شناسایی شد. در این روش برای تشخیص جهش‌های حذفی از RFLP و به منظور تشخیص جهش‌های جابه جایی از ARMS-PCR استفاده شده است و در نرم افزار SPSS اطلاعات وارد و تجزیه و تحلیل می‌شوند.

بر اساس قومیت بیماران بتا تالاسمی مینور مورد مطالعه ما به ترتیب عرب (۳۵۸ نفر) ، بختیاری (۱۶۴ نفر) ، فارس (۷۷ نفر) ، کرد (۲۰ نفر) ، لر (۸۸ نفر) بود که به طور کلی ازمیان ۳۹ جهش شناسایی شده، جهش‌های Cd 36/37(- T) با ۱۵۶ نفر، IVSII-1 (G>A) با ۱۲۹ نفر ، IVSI-110(G>A) با ۶۶ نفر بیشترین فراوانی را داشتند و به تفکیك قومیت‌ها شایعترین جهش‌ها برای اقوام : عرب و بختیاری Cd 36/37(- T)(به ترتیب ۶۶و ۷۱ نفر) ، فارس، کرد و لر IVSII-1 (G>A) (به ترتیب ۱۷ ، ۸ و ۲۸ نفر) بودند. شیوع جهش‌های ایجاد کننده بتا تالاسمی در استان خوزستان بسیار متنوع بوده اما نزدیکی و شباهت فراوانی در برخی اقوام نشان می‌دهد واین امر به دلیل تفاوتهای وقرابت‌های ژنتیکی در اقوام مختلف می‌باشد. باتوجه به افزایش ارتباط اقوام با یکدیگر نتایج بدست آمده از این مطالعه در پیش بینی احتمالی جهش‌ها و نیز تشخیص پیش از تولد و برنامه‌های غربالگری کاربرد بسیاری خواهد داشت .

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی؛ جهش؛ خوزستان

مقدمه

بتا تالاسمی، اختلال رایج با توارث اتوزومی مغلوب می‌باشد که در اثر بیش از ۲۰۰ نوع جهش مختلف در ژن بتا گلوبین که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارد، ایجاد و منجربه کاهش تولید زنجیره بتا گلوبین (β+ تالاسمی) یا عدم تولید آن (β0 تالاسمی) می‌شوند. (۱-۴).این اختلال در حوزه دریای مدیترانه، منطقه استوا و نزدیک آن در آسیا و افریقا بسیار شایع است(۵) ایران نیز یکی از کشورهای بزرگ خاورمیانه است و دارای تعداد زیادی بیمار مبتلا به بتا تالاسمی می‌باشد و با توجه به اینکه پراکندگی جهش‌های بتا تالاسمی در جهان تصادفی نیست و هر جمعیت و قوم ، الل‌های و پراکندگی جهش‌های ویژه ی خود را دارند. (۳, ۴, ۶) در ایران نیز با وجود قومیت‌های مختلف این تنوع می‌بایست وجود داشته باشد. استان خوزستان یکی از استان‌های بزرگ ایران است که به دلیل وجود

* محمد علی جلالی فر، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی،
کدپستی ۶۱۳۵۷-۱۵۷۹۴
تلفن: ۰۶۱۱۳۷۳۸۳۱۷ نمابر: ۰۶۱۱۳۷۳۸۳۳۰
پست الکترونیک : alijalilfar@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۸/۱۰ تاریخ پذیرش:۹۱/۰۹/۲۱

Archive of SID

www.SID.ir

منابع مختلف و شرایط جغرافیایی خاص همواره محلی برای مهاجرت افراد از قومیت‌های مختلف بوده و بنابراین دارای تنوع بالایی از جهش‌های است که منجر به بتا تالاسمی می‌شوند. باتوجه به وجود قومیت‌های مختلف در این منطقه می‌توان نتیجه گرفت که تنوع جهش‌های ایجاد کننده بتا تالاسمی نیز در اینجا بالاست. بدین منظور در این مطالعه سعی بر آن شده است که جهش‌های‌های شایع در افراد دچار بتا تالاسمی مینور مراجعه کننده به آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان اهواز شناسایی شوند که می‌توان از آن در برنامه‌های پیشگیرانه و نیز درمانی برای ناقلینی با ژنوتیپ‌های خاص بهره برد.

مواد وروش‌ها:

در این مطالعه توصیفی و مقطعی گذشته نگر وبر اساس اطلاعات موجود از افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفا شهر اهواز جهت تشخیص بیماری تالاسمی در سال ۱۳۸۹ مورد بررسی قرار گرفته است. در این روش برای تشخیص جهش‌های حذفی از RFLP و به منظور تشخیص جهش‌های جابه جایی از ARMS-PCR استفاده شده است. تالاسمی بودن مراجعین مورد مطالعه ما قبلا با روشهای روتین غربالگری در مراکز بهداشتی و مراکز تخصصی ثابت شده بود. دسته دیگری از اطلاعات مربوط به این مراجعین، والدینی بود که برای تشخیص قبل از تولد تالاسمی جنین خود توسط پزشک متخصص به آزمایشگاه ژنتیک در طی یک سال (سال ۱۳۸۹)مراجعه نموده بودند.نحوه انتخاب نمونه به صورت سرشماری بوده و تمامی افراد تالاسمی مینور مراجعه کننده را در برمیگرفت. پرایمرهای مورد استفاده بر اساس شایعترین موتاسیونهای موجود در ایران و جهان انتخاب شده بودند. اطلاعات در نرم افزار SPSS نسخه ۱۶وارد و تجزیه و تحلیل شده و تسهای آماری توصیفی در این خصوص برای آنها انجام شد.

یافته‌ها:

در این مطالعه ۷۰۷ بیمار و جنین دچار بتا تالاسمی مینور که اکثرا جهت ازدواج و تشخیص پیش از تولد به آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفای شهر اهواز مراجعه کرده بودند از نظر جهش‌های به وقوع پیوسته در اگزون‌های ژن کد کننده زنجیره بتا گلبولین مورد بررسی قرار گرفته شد (جدول۱و۲). عمده ترین جهش‌های شناسایی شده در این مطالعه به ترتیب جهش Cd36-37(-T) با 156 مورد گزارش و پس از آن جهش‌های IVSII-1 (G>A) با 129 و IVSI-110(G>A) با ۶۶ مورد گزارش، بودند. از این تعداد افراد ۳۱۶ نفر مرد، ۳۰۷ نفر زن و ۹۰ نفر جنین و بر اساس قومیت نیز ۳۶۱ نفر عرب، ۱۶۴ نفر بختیاری، ۷۷ نفر فارس، ۲۰ نفر کرد، ۸۸ نفر لر و ۳ نفر سایر قومیت‌ها را شامل می‌شدند. در این مطالعه بر اساس اطلاعات بدست آمده ۴۱ جهش مختلف بر روی دو ناحیه ژنتیکی موجود بر روی کروموزوم ۱۱ که مربوط به بیماری تالاسمی می‌باشند شناسایی شد که پراکندگی این جهش‌ها در قومیت‌های مختلف در جدول ۱ و ۲ نشان داده شده است. که بر اساس همین اطلاعات شایعترین جهش در قوم عرب جهش Cd36-37(-T)(۶۶ مورد) در قوم بختیاری Cd36-37(-T) (۷۱ مورد) در قوم فارس IVSII-1 (G>A) (۱۷ مورد) در قوم کردIVSII-1 (G>A) (۸ مورد) در قوم لر IVSII-1 (G>A) (۲۸ مورد) بود. به طور کلی نیز جهش‌های شناسایی شده در این مطالعه به ترتیب جهش Cd36-37(-T) با ۱۵۶ مورد گزارش و پس از آن جهش‌هایIVSII-1 (G>A) با ۱۲۹ و IVSI-110(G>A) با ۶۶ مورد گزارش، بودند.

بحث:

بتا تالاسمی یکی از شایعترین بیماری‌های ژنتیکی در ایران است، بطوریکه بیش از دو میلیون حامل بتا در ایران وجود دارد.(۴) در دهه اخیر جهش‌های ژن بتا گلوبین در مناطق مختلفی از کشور گزارش شده است.(۷, ۸) که نشان می‌دهد هر جمعیت و قوم الل‌ها و پراکندگی جهش‌های ویژه خود را دارد.(۳, ۴)

در مطالعه حاضر جهش‌های به وقوع پیوسته ژن بتا گلوبین در استان خوزستان را مورد بررسی قرار داده است، ۳۹ جهش محتلف شناسایی شده که جهش در کدون cd ۳۶-۳۷(-T) شایعترین جهش در این منطقه می‌باشد و پس از آن به ترتیب جهش‌های،IVSII-1 (G>A) IVSI-5(G>C) ، cd8 (-AA)، IVSI-110(G>A) و ... دارای شیوع بیشتری است.

جهش در کدون cd 36-37(-T) یک جهش ایرانی کردی است.(۳, ۵, ۸-۱۲) که شیوع بالایی در جنوب غرب ایران دارد.(۸) و در استان لرستان نیز بیشترین شیوع را به خود اختصاص داده است.(۱۱) فراوانی این جهش بیش از سایر مناطق در استان خوزستان گزارش شده است.(۸, ۱۳) که با مطالعه ما هم خوانی دارد.

در مطالعه حاضر جهش IVSII-1 (G>A) دومین جهش شایع و به تفکیک قومیتی شایع ترین جهش در بین اقوام کرد، لر و فارس است. جهش IVSII-1 (G>A) یک جهش ایرانی است.(۳, ۵, ۸-۱۲) این جهش در مطالعه ای در سال ۱۳۸۷ شایعترین جهش در استان خوزستان گزارش شده است.(۱۴) همچنین این جهش شایعترین جهش در استان‌های شمال شمال غرب ایران (۱۰, ۱۵) استان کردستان(۵) استان فارس(۱۶) نیز می‌باشد بنابر این بطورکلی جهش یاد شده شایعترین جهش در ایران است و شیب کاهش شرق به غرب آن

Archive of SID

www.SID.ir

جدول۱: موتاسیون‌ها و حذف‌های یافت‌شده در اگزون شماره ۱ زنجیره بتا گلوبین در قومیت‌های مختلف

Mutation Exon I beta	Race					Total
	Arab	Bakhtiary	Fars	Kurd	Lur	
cd 36-37(-T)	66	71	9	3	7	156
IVSII-1 (G>A)	47	29	17	8	28	129
IVSI-110(G>A)	45	8	2	1	10	66
cd8 (-AA)	24	6	6	0	2	38
IVSI-5(G>C)	22	1	7	0	1	31
IVSI-1(G>A)	16	2	4	0	6	28
cd8-9(+G)	12	1	1	4	3	21
IVSI-6 (T>C)	19	0	2	0	0	21
cd44(-C)	3	6	3	0	8	20
cd5(-CT)	16	1	3	0	0	20
cd82-83(-G)	5	8	3	2	0	18
-88(C>A)	4	4	1	0	7	16
cd39 (C>T)	11	1	2	0	0	14
-28(A>C)	8	3	0	0	1	12
IVSI del24 nt	7	0	4	0	0	11
IVSI(-del25nt)	7	3	0	0	0	10
cd15(G>A)	2	0	2	0	4	8
cd22-23-24(-AAGTTGG)	6	0	0	0	1	7
-110(C>T)	3	2	1	0	1	7
IVSI(-del17nt)	2	0	4	0	0	6
5UTR+20(C>T)	2	0	1	0	2	5
IVSI-128(T>G)	1	0	0	2	2	5
20UTR (C>T)	0	4	0	0	0	4
cd 17 (AAG>TAG)	4	0	0	0	0	4
init cd (T>C)	0	1	2	0	1	4
cd30(G>C)	2	1	0	0	0	3
cd8 (+G)	1	0	2	0	0	3
IVSI- 17 pb	3	0	0	0	0	3
cd54(-T)	2	0	0	0	0	2
IVSI-108 (T>C)	1	0	1	0	0	2
IVSI-130(G>C)	1	1	0	0	0	2
-56(G>C)	0	0	0	0	1	1
cd (ATG>ACG)	0	1	0	0	0	1
cd 78 (CTG>GTG)	1	0	0	0	0	1
cd 8(-AA)	1	0	0	0	0	1
cd41-42(-CTTT)	1	0	0	0	0	1
cd42	1	0	0	0	0	1
Mutation in EXON II	358	10	0	0	3	25
Total	358	164	77	20	88	707

www.SID.ir

جدول۱: موتاسیون‌های یافت‌شده در اگزون شماره ۲ زنجیره بتا گلوبین در قومیت‌های مختلف

Mutation Exon II beta	race					Total
	Arab	bakhtiary	Fars	Kurd	lor	
IVS II-745(C>G)	4	10	0	0	4	18
IVSII-848(C>A)	8	0	0	0	0	8
Mutation in EXON I	346	154	77	20	84	681
Total	358	164	77	20	88	707

پیشنهاد می‌کند که ایران منشا این جهش است.

سومین جهش شـایع در این پژوهش جهش IVSI-110(G>A) است که یک جهش مدیترانه‌ای است. (۳, ۵, ۸-۱۲) و فراوانی آن از شرق به غرب ایران افزایش می‌یابد.(۱۶) این جهش یکی از شایعترین آلل‌های بتا تالاسمی در کشورهای مدیترانه ای ست و فراوانی بالایی در جمعیت‌های آذری در شمال غرب ایران دارد(۳) اما در میان کردهای اسـتان کردستان و استان آذربایجان غربی این جهش نادر است که می‌تواند نشـان‌دهنده طیف جهش‌های خاص هر جمعیت و هر قومیت باشـد(۵) در مطالعه حاضر نیز جهش - در میان قومیت کرد زبان از شیوع پایینی برخوردار بوده و نادر است.

در بررسـی‌های که از این پژوهش انجام شد جهشهای و cd8 (-AA) IVSI-5(G>C)در رتبه‌های چهارم و پنجم قرار دارند و به ترتیب جز جهش‌های آذربایجانی و هندی-آسـیایی هستند.(۳, ۵, ۸-۱۲) جهش cd۸ (-AA) اولین بار در یک بیمار ترکیه‌ای گزارش شد(۱۷-۱۹) و در کشورهای جمهوری آذربایجان و روسیه و همچنین شمال‌غرب کشور شایع هستند. (۷, ۱۸)

همانطوری که گفته شـد جهش IVSI-5(G>C) پنجمین جهش شایع در مطالعه ما می‌باشد که در برخی مطالعات از آن به عنوان دومین جهش شایع در کل کشور یاد می‌شود. (۸) فراوانی این جهش از شمال به جنوب افزایش واز شرق به غرب کاهش می‌یابد.(۱۳) و گفته می‌شـود که در استان‌های جنوب شرقی ایران (سیستان و بلوچستان و کرمـان)(۲۰) و همچنین در خاورمیانه، هند، جنوب و جنوب شرق آسیا شـایع ترین جهش در ژن بتا گلوبین است(۲۱-۲۵) با این وجود هرچند در برخی از مطالعات این جهش به‌عنوان شایعترین جهش در جنوب ایران گزار ش شده است(۸) اما به دلیل اینکه این مطالعات ظیف گسـترده ای از بیماران و استان‌های جنوبی را بخوبی پوشش نمی دهند و تنها به طور مقطعی و منطقه‌ای در برخی از استان‌های جنوبی انجام می‌گیرند نمی توان بدان استناد کرد.

بجز ۵ جهش نامبرده شـده جهش‌های دیگری نیز در تحقیق حاضر مورد شناسـایی قرار گرفته اند که به ترتیب فراوانی و به تفکیک قومیتی در جدول شماره ۱ و ۲ آورده شده‌اند.

نتیجه‌گیری:

در مطالعه انجام شـده به طور کلی جهش Cd36-37(-T) شایعترین جهش مورد شناسایی در استان خوزستان بود.این جهش در دو قومیت عرب و بختیاری که از پرجمعیت‌ترین اقوام در استان خوزستان می‌باشند شایعترین جهش محسوب می‌شود. این مطالعه می‌تواند در تشخیص جهش‌های بتا تالاسمی که در مشاوره و تشخیص پیش از تولد در این منطقه بسیار مهم و ضروری است، سودمند باشد.

تقدیر وتشکر:

نویسندگان این مقاله از تمام بیماران و خانواده ایشان جهت همکاری در این پژوهش تشکر می نمایند. همچنین از همکاری کارکنان آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفا نیز نهایت تشکر و سپاس را دارند.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع/ References

1. Muncie HL, Jr., Campbell J. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. [Review]. 2009 Aug 15;80(4):339-44.
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 21;5.
3. Hosseinpour Feizi MA, Hosseinpour Feizi AA, Pouladi N, Haghi M, Azarfam P. Molecular spectrum of beta-thalassemia mutations in Northwestern Iran. Hemoglobin. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;32(3):255-61.
4. Haghi H, Poladi N, Hoseinpoor Feizi M, Hoseinpoor Feizi A. Beta thalassemia in Iran. Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences. 2010;18(2):127-33.
5. Haghi M, Khorshidi S, Feizi MAH, Pouladi N, Feizi AAH. -Thalassemia Mutations in the Iranian Kurdish Population of Kurdistan and West Azerbaijan Provinces. Hemoglobin. 2009;33(2):109-14.
6. Saki N, Kaviani S, Jalali Far MA, Mousavi SH, Al–Ali K, Rahim F. Beta thalasemia: Epidemiology, diagnostic and treatment approach in Iran. Genetics in the 3rd millennium. 2012;10(1):10-44.
7. Merat A, Haghshenas M, Pour ZM, et al. Beta-thalassemia in southwestern Iran. Hemoglobin. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 1993 Oct;17(5):427-37.
8. Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Sahebjam S, et al. The beta-thalassemia mutation spectrum in the Iranian population. Hemoglobin. 2001 Aug;25(3):285-96.
9. Yavarian M, Harteveld CL, Batelaan D, Bernini LF, Giordano PC. Molecular spectrum of beta-thalassemia in the Iranian Province of Hormozgan. Hemoglobin. [Comparative Study]. 2001 Feb;25(1):35-43.
10. Derakhshandeh-Peykar P, Akhavan-Niaki H, Tamaddoni A, et al. Distribution of beta-thalassemia mutations in the northern provinces of Iran. Hemoglobin. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007;31(3):351-6.
11. Kiani AA, Mortazavi Y, Zeinali S, Shirkhani Y. The molecular analysis of beta-thalassemia mutations in Lorestan Province, Iran. Hemoglobin. 2007;31(3):343-9.
12. Rahimi F, Keikhani B, Aberumand M. Prenatal diagnosis (PND) of β-thalassemia in the Khuzestan province, Iran. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2007;1(6):454-9.
13. Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, Haghshenas M. Thalassemia in Iran; an overview. Arch Irn Med. 1998;1(1):27-33.
14. Galedari H, Babaahmadi M, Andashti B, Pedram M, Zandian K. Mutation frequency of β-globin gene amon β-thalassemia major patients referred to the Shafa hospital of Ahvaz. Scientific Medical Journal (AJUMS). 2009;7(4):Pe495-Pe502, En57.
15. ModjtahedZadeh F. Beta Thalassemia gene mutations in Thalassemic patients referred to Boo Ali Sina Hospital of Sari the year 1994. J Mazand Univ Med Sci 1999;9(22-23):32-7.
16. Karimi M, Yarmohammadi H, Farjadian S, et al. Beta-thalassemia intermedia from southern Iran: IVS-II-1 (G-->A) is the prevalent thalassemia intermedia allele. Hemoglobin. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2002 May;26(2):147-54.
17. Treisman R, Proudfoot NJ, Shander M, Maniatis T. A single-base change at a splice site in a beta 0-thalassemic gene causes abnormal RNA splicing. Cell. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1982 Jul;29(3):903-11.
18. Benito A, Villegas A, Perez-Cano R, Bernal R. Beta-thalassaemia in south-western Spain: high frequency of G-->A (IVS I-1) mutation. Br J Haematol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Feb;92(2):336-8.
19. Orkin SH, Goff SC. Nonsense and frameshift mutations in beta 0-thalassemia detected in cloned beta-globin genes. J Biol Chem. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1981 Oct 10;256(19):9782-4.
20. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, et al. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(4):233-8.
21. Beris P, Darbellay R, Extermann P. Prevention of beta-thalassemia major and Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. Semin Hematol. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1995 Oct;32(4):244-61.
22. Quaife R, al-Gazali L, Abbes S, et al. The spectrum of beta thalassaemia mutations in the UAE national population. J Med Genet. 1994 Jan;31(1):59-61.
23. Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects: WB Saunders Company Philadelphia; 1986.
24. Verma IC, Saxena R, Thomas E, Jain PK. Regional distribution of β-thalassemia mutations in India. Hum Genet. 1997;100(1):109-13.
25. Dastider DG, Dutta RN, Gupta P. Hemoglobin Detection of betha-thalassemia mutation in eastern Indian population by PCR. Ind J Med Res 1994;100:11-4.

Archive of SID

www.SID.ir