مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۲، تابستان ۸۹، صفحات ۷۶ تا ۸۲

Original Article

بررسی مولکولی جهش‌های ژن MEFV در مبتلایان به تب مدیترانه‌ای فامیلی مراجعه کننده به بیمارستان آیت‌الله طالقانی تهران طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۵

سیدرضا محبی[۱]، مهدی منتظرحقیقی[۲]، بهزاد دماوند[۳]، سجاد مجیدی‌زاده بزرگی[۳]، سیدرضا فاطمی[۴]، علی تهامی[۵]، پروین رستمی[۶]، محمد رضا زالی[۷]

[۱] پژوهشگر، دکترای ویروس شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] پژوهشگر، دانشجوی دکترای ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] پژوهشگر، کارشناس زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] استادیار، فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۵] کارشناس میکروبیولوژی ، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۶] پژوهشگر، کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۷] استاد، فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *تب مدیترانه‌ای فامیلی (FMF) یک بیماری ارثی اتوزومال مغلوب با علایم تب‌های حاد خود محدودشونده و التهاب غشاءهای سروزی است. ژن MEFV تنها ژن مرتبط با این بیماری است که در این مطالعه به منظور یافتن جهش‌های احتمالی مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این مطالعه بنیادی، ۵۱ فرد مبتلا به FMF که توسط پزشک به این مرکز ارجاع شده بودند، بررسی شدند. در ابتدا DNA ژنومیک استخراج گردید، سپس به منظورتکثیر قطعات مورد نظر و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی طراحی شده برای ۱۰ اگزون (نواحی کد کننده) ژن MEFV، PCR انجام گرفت .پس از آن توالی‌یابی اگزون‌ها انجام شد و در نهایت آنالیز توالی‌های تکثیر شده صورت گرفت.*

یافته‌ها: *۲۴ نفر (۴۷/۰۵ درصد) دارای جهش بودند. ۱۴ بیمار (۵۸/۳ درصد) جهش شایع M694V را در اگزون ۱۰ نشان دادند که شامل ۴ موتاسیون هموزیگوت و ۸ جهش هتروزیگوت و ۲ موتاسیون هتروزیگوت مرکب بود. ۶ بیمار (۲۵ درصد) جهش از نوع M680I دراگزون ۱۰ نشان دادند و ۲ فرد نیز (۸/۳ درصد) دارای جهش از نوع V726I بودند. یک بیمار جهش هتروزیگوت E148Q در اگزون ۲ را نشان داد.*

نتیجه‌گیری: *این تحقیق، نتایج مطالعات دیگر مبنی بر اینکه جهش M694V شایع‌ترین موتاسیون در جمعیت‌های مختلف است را تایید می‌کند.*

واژگان کلیدی: *تب مدیترانه‌ای فامیلی، جهش، ژن MEFV*

مقدمه

تب مدیترانه‌ای فامیلی یا Familial Mediterranean Fever (FMF) یک بیماری التهابی و عودکننده ارثی است که الگوی توارثی اتوزومال مغلوب دارد (۱). این بیماری با تب‌های عودکننده خود محدود شونده و درد در غشاءهای سروزی، ذات الجنب (Pleurtis)، ورم مفاصل (Arthritis) و یا اریتم مشخص می‌گردد (۱، ۲). مهم‌ترین عارضه بیماری FMF پیشرفت آمیلوییدوز است که در نهایت به از کارافتادن کلیه‌ها منجر می‌گردد (۲).

علایم این بیماری می‌تواند در ۱۰ سال اول زندگی بروز کند و بر اساس آخرین آمارها بیش از ۸۰ درصد بیماران، علایم این بیماری را در دوران کودکی و نوجوانی نشان می‌دهند (۱).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مهدی منتظرحقیقی (email: mah_haghighi@hotmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۳۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۱/۲۸

Archive of SID
www.SID.ir

علایم بیماری در زمان عود شامل تب و دردهای شکمی شدید می‌باشد که معمولا یک تا سه روز به طول می‌انجامد و به طور خودبخودی فروکش می‌کند (۱). در مدت زمان بین حملات بیماری، معمولا هیچ‌گونه علایمی وجود ندارد. بهبود حملات به طور خودبخودی رخ داده و تناوب و فواصل حملات در افراد مختلف و حتی در یک بیمار نیز متغیر است (۲). علت مشخص و واحدی برای این حملات شناخته نشده است (۲). ولی فعالیت شدید فیزیکی، تماس با سرما، استرس روحی، قاعدگی و بیماری‌های ویروسی ممکن است شروع کننده حملات باشند (۲، ۳). حملات با پیش‌درآمدی شبیه سرماخوردگی با علایمی مانند بی‌حالی و خستگی شروع شده و سپس تب خیلی سریع بالا می‌رود و حمله بیماری شروع می‌شود. مدت، تناوب، تکرار و فواصل حملات در افراد مختلف و حتی در یک بیمار نیز متفاوت است، ولی تیپ حملات و محرک‌های شروع کننده آن در یک بیمار معمولا یکسان است (۲).

بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی غالبا در میان مردمان حوزه مدیترانه تظاهر می‌یابد (۳). این بیماری اکثرا در میان نژاد ترک و عرب خاورمیانه، ارمنی‌ها و یهودیان سفرادیک مشاهده می‌گردد (۴). اگرچه اخیراً انتشار این بیماری در میان دیگر جمعیت‌ها و نژادهای اروپایی نظیر انگلیسی‌ها، فرانسوی‌ها، بلژیکی‌ها، آلمانی‌ها، هلندی‌ها و پرتغالی‌ها نیز گزارش شده است (۵، ۶) .

ژن مرتبط با این بیماری ژن (Mediterranean FeVer) MEFV می‌باشد که اولین بار در سال ۱۹۹۷ از بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ (16p13) جدا گردید .این ژن دارای ۱۰ اگزون است که پروتئینی ۷۸۱ آمینواسیدی به نام Pyrin یا Marenostrin با وزن مولکولی ۸۶۰۰۰ دالتون را کد می‌کند. این پروتئین به طور عمده در گرانولوسیت‌ها بیان می‌گردد و تصور می‌شود که در آپوپتوزیس دخالت داشته باشد. هم‌چنین نقش یک تنظیم کننده منفی را در واکنش‌های التهابی بدن بر عهده دارد (۷، ۸). تشخیص اولیه بیماری FMF عمدتاً بر اساس تظاهرات بالینی، قومیت، سابقه فامیلی و پاسخ به کلشی‌سین می‌باشد (۹). در حالی که تشخیص قطعی این بیماری با بررسی ژن MEFV و شناسایی موتاسیون در اگزون‌های ژن MEFV تعیین می‌گردد. موتاسیون در ژن MEFV در ۸۰-۵۰ درصد موارد قابل شناسایی است، ولی تمام موتاسیون‌های موجود در حال حاضر قابل بررسی نیستند و موتاسیون‌های شناخته شده و شایع در ۸۰ درصد بیماران وجود دارد. اگر چه تابلوی بالینی بیماری مشخص و تیپیک است و برای تشخیص بیماری حساسیت و ویژگی دارد، ولی با این وصف تست ژنتیکی روشی غیرتهاجمی و اختصاصی است که در ۱۰۰ درصد موارد فایده تشخیصی دارد. البته باید در نظر داشت که عدم یافتن موتاسیون در ژن MEFV، امکان وجود بیماری را رد نمی‌کند (۱۰). تاکنون حدود ۵۰ جهش در ژن MEFV در ارتباط با بیماری FMF مشخص شده است که در بین آنها جهش‌های M694V، V726A، M694I و M680I در اگزون ۱۰ و E148Q در اگزون ۲ بالاترین فراوانی را در مقایسه با سایر جهش‌ها دارند و در این میان، جهش M694V در ارتباط با بیماریFMF حاد، بالاترین فراوانی را دارد (۱۱، ۱۲). البته باید در نظر داشت که نفوذ ناقص، تغییر بیان MEFV و احتمال حضور سایر فاکتورهای احتمالی ژنتیکی می‌تواند بر روی بیان این ژن در بیماری اثر بگذارد.

به نظر می‌رسد که یافته‌های حاصل از بررسی این بیماری در میان نژادهای مختلف جمعیت ایرانی می‌تواند نقش موثری در تشخیص و پیش‌آگهی این بیماری داشته باشد. زیرا با استفاده از روش تشخیص ژنتیکی، امکان شناسایی افرادی از خانواده که در معرض بروز بیماری قرار دارند، ولی علایم بالینی در آنها به طور کامل بروز نکرده‌اند را فراهم می‌کند. علاوه بر این، موقعیت ایران باستان در جاده ابریشم و مهاجرت اقوام دیگر با منابع ژنتیکی متنوع ازکشورهای همسایه، به خصوص گروه‌های نژادی مدیترانه‌ای، به ایران سبب شده که جمعیت ما از نظر منابع ژنتیکی متعدد یکی از بهترین جوامع برای مطالعه این بیماری باشد (۱۳، ۱۴).

با توجه به مطالب ارایه شده برآن شدیم که به مطالعه و بررسی دقیق جهش‌های شایع در ژن MEFV بپردازیم وتوزیع و فراوانی آنها را مطالعه کنیم.

مواد و روشها

در این مطالعه بنیادی، ۵۱ فرد مبتلا به بیماری تب مدیترانه-ای فامیلی (FMF) که به مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان آیت‌الله طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۷ ارجاع شده بودند و شاخص‌های بالینی این بیماری را نشان می‌دادند، مورد بررسی قرار گرفتند.

به کلیه بیماران، در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن حق شرکت یا عدم شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و از داوطلبین شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. فرم رضایت‌نامه اخلاقی، توسط کمیته اخلاق مرکز

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱- توالی پرایمرهای اختصاصی برای اگزون‌های ژن MEFV

Exon	پرایمر Forward	پرایمر Reverse	دمای Annealing
۱	5- CCTACCAGAAGCCAGACAGC -3	5- GGTAGACCTGAGACTCCCAATC -3	63
۲	5- TCTCTCCTCTGCCCTGAATC -3	5- GTCTCACTACATTCACCAGGC -3	61
۳ و ۴	5- AGCTAGGAAGTGGGCAGAGTC -3	5- CTTGGCTGCTGGTTACCCTC -3	65
۵	5- GAATCCAGAGGCTCAGAGG-3	5- GGGTAACCAGCAGCCAAG -3	61
۶	5- CCCGTGGTTAGAATTAGACTTG -3	5- AAAGGAGGAGTCTGGAATCAC -3	62
۷ و ۸ و ۹	5- GTGCCCTGTGGAGAATGTAG -3	5- AGGAAACAGGGACAGGGTAG -3	62
۱۰	5- TAGTTCCGGAGCTGATTGG-3	5- GTGAATGCAAGATACAAGGC -3	60

تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تصویب و مورد استفاده قرار گرفت. کلیه بیماران توسط پزشکان آموزش‌دیده، مشاوره شدند و اطلاعات بالینی آنان کسب گردید و همراه با اطلاعات دموگرافیک در فرم‌های اطلاعاتی مربوطه وارد شد.

در مرحله بعد، از هر یک افراد، نمونه خون محیطی به میزان ده سی‌سی جهت انجام آزمایشات ژنتیکی اخذ شد و DNA ژنومیک با استفاده ازروش استاندارد فنل کلروفرم استخراج گردید. برای بررسی جهش‌های ذکر شده، محل جهش‌ها توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر شدند (جدول ۱). این پرایمرها با استفاده از نرم‌افزارهای primer3 و Gene runner طراحی شدند.

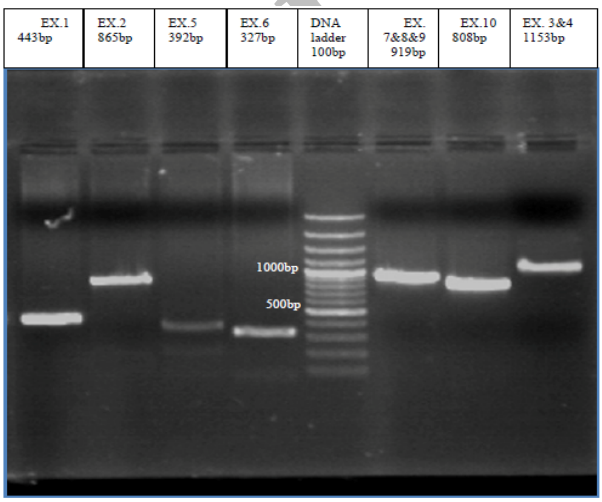
برای انجام واکنش PCR، از ۱۰۰ نانوگرم DNA الگو، ۲/۵ µl بافر 10X، یک واحد آنزیم Taq پلیمراز (Fermentas)، ۰/۷۵µl کلرید منیزیم ۵۰ mM، ۲۰۰ µM داکسی نوکلئوتید تری‌فسفات (dNTP) و ۴۰۰ nM/L از پرایمرهای Forward و Reverse استفاده گردید. حجم نهایی به ۲۵ µl رسانده شد. واکنش PCR با دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه آغاز گردید و مراحل بعدی PCR به ترتیب با ۹۵ درجه (۳۰ ثانیه)، ۵۵ درجه (۶۰ ثانیه)، ۷۲ درجه (۳۰ ثانیه) و ۷۲ درجه (۵ دقیقه) انجام پذیرفت. به منظورکنترل و تایید صحت انجام هر تست PCR از نمونه‌های کنترل منفی و مثبت استفاده گردید.

در مرحله بعد ۵ µl از محصول PCR، بر روی ژل آگاروز ۱ درصد قرارداده شد و الکتروفورز با ولتاژ ۸۵ ولت انجام گرفت و جهت مشاهده قطعات از اتیدیوم بروماید (۰/۵µg) جهت رنگ‌آمیزی ژل استفاده شد (شکل ۱).

پس از تکثیر قطعات DNA مورد نظربرای بررسی وجود یا عدم وجود جهش بر روی ۱۰ اگزون ژن MEFV از توالی‌یابی ژنی بوسیله دستگاه Gene Analyzer 3130xl استفاده گردید و در نهایت آنالیز توالی‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای Laser gene ver.6 و Bioedite انجام شد.

یافته‌ها

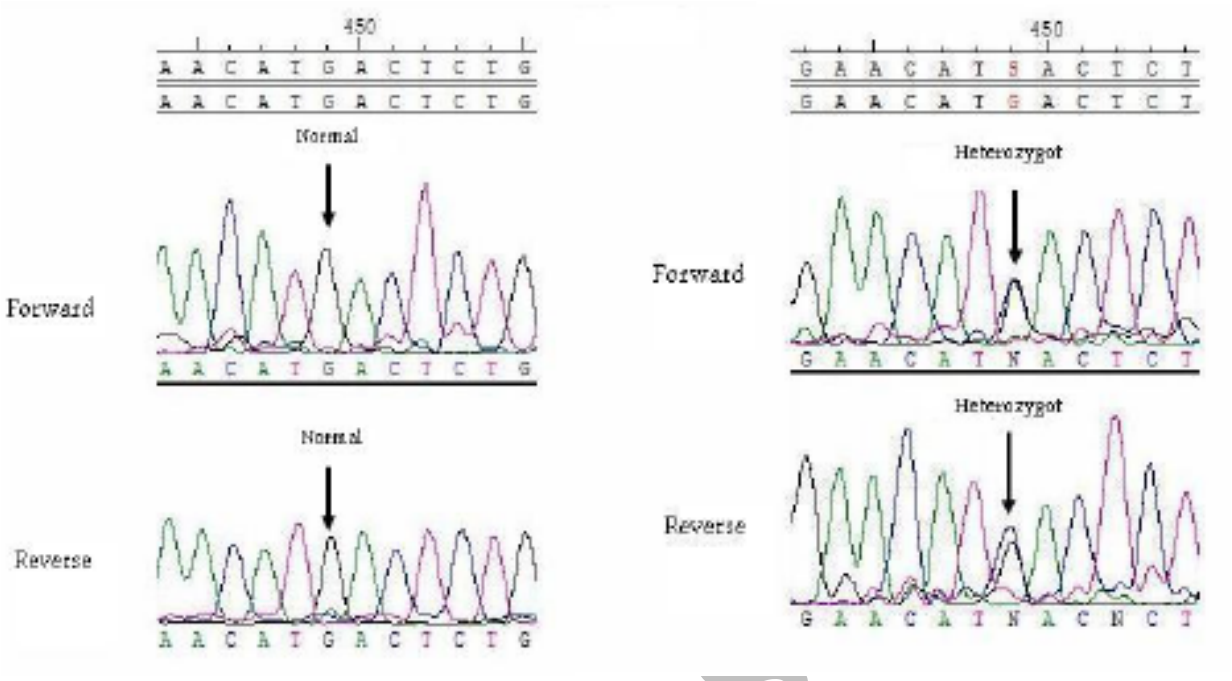
۵۱ بیمار مبتلا به FMF با میانگین سنی ۲۴ سال مورد بررسی قرار گرفتند. کمترین سن مربوط به یک دختر ۸ ساله و بالاترین سن مربوط به یک مرد ۵۴ ساله بود. ۳۲ بیمار (۶۲ درصد) مرد و ۱۹ نفر (۳۸ درصد) زن بودند.



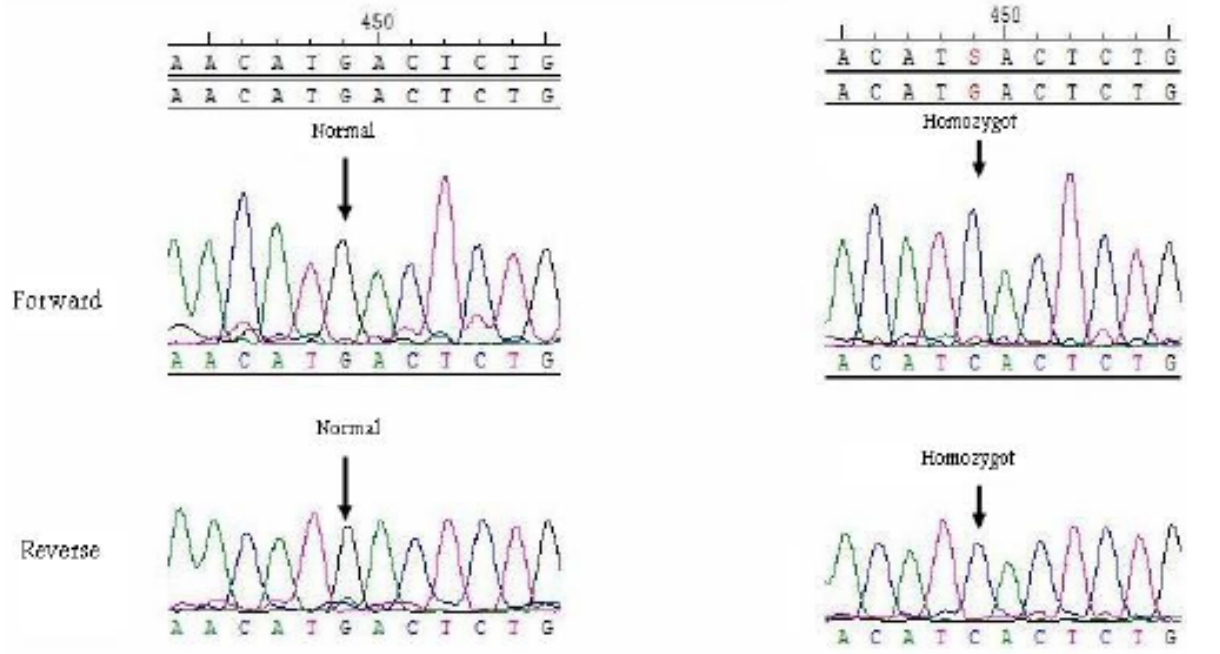
شکل ۱- عکس ژل محصولات PCR با پرایمرهای اختصاصی و DNA Ladder 100bp

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۲- محل جهش هتروزیگوت M694V در اگزون ۱۰ و مقایسه آن با توالی نرمال



شکل ۳- محل جهش هموزیگوت M694V در اگزون ۱۰ و مقایسه آن با توالی نرمال

از ۵۱ فرد با علائم بالینی مشکوک به بیماری FMF، ۲۴ نفر (۴۷/۰۵ درصد) دارای یک یا دو جهش بودند. ۱۴ نفر (۵۸/۳ درصد) برای جهش M694V مثبت بودند که در این بین ۴ نفر هموزیگوت (شکل ۱)، ۸ نفر هتروزیگوت (شکل ۲) و ۲ نفر هتروزیگوت مرکب بودند. ۶ فرد (۲۵ درصد) دارای جهش از نوع M680I بودند که دراین بین، ۲ نفر بصورت هموزیگوت و ۴ نفر بصورت هتروزیگوت مرکب بودند. ۲ بیمار (۸/۳ درصد) دارای جهش از نوع V726A به صورت هموزیگوت بودند و یک بیمار (۴/۱ درصد) نیز برای جهش R761H به صورت هموزیگوت، مثبت بود. (جدول ۲). در مجموع، ۲۳ فرد در اگزون ۱۰ جهش داشتند و یک بیمار نیز جهش هتروزیگوت E148Q در اگزون ۲ را نشان داد.

www.SID.ir

بیشترین افراد مبتلا (۹ نفر [۶۲ درصد])، از نژاد ترک بودند. هم‌چنین مشخص شد که ۵ نفر از افراد حامل موتاسیون از نژاد فارس (۲۰/۸ درصد) بودند. سابقه فامیلی بیماری در ۹ نفر (۱۷/۶ درصد) گزارش شد. آنالیز مشخصات بالینی، الگوی کلاسیک بیماری را نشان می‌داد. اکثر بیماران دارای تب و دردهای شکمی در زمان حملات بودند و کمتر آرتریت داشتند و به ندرت مبتلا به آمیلوییدوز بودند. در ضمن هیچ عارضه پوستی درآنها گزارش نشد.

جدول ۲ – توزیع جهش‌های ژن MEFV در بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران

نام جهش	شماره اگزون	هتروزیگوت مرکب	هتروزیگوت	هموزیگوت	تعداد کل جهشها(درصد)
M694V	۱۰	۲	۸	۴	۱۴(۵۸/۳)
M680I	۱۰	۴	۲	-	۶ (۲۵)
R761H	۱۰	-	۱	-	۱(۴/۲)
V726A	۱۰	-	-	۲	۲ (۸/۳)
E148Q	۲	-	۱	-	۱(۴/۲)

بحث

بیماری FMF شایع‌ترین سندرم تب دوره‌ای است که بیش از ۱۰۰۰۰ نفر در جهان از آن رنج می‌برند (۱۵). از آنجایی که FMF یک بیماری اتوزومال مغلوب است، لذا دو موتاسیون در ژن MEFV موجب این بیماری می‌شود. با این وجود، ژنوتایپ بعضی از خانواده‌ها الگوی توارث غالب FMF را نشان می‌دهد و این‌چنین بیمارانی با موتاسیون M694V یا M694I مرتبط هستند (۱۶). بنابراین، این مشاهدات، یک نقش اصلی برای اسید آمینه متیونین در موقعیت ۶۹۴ را در عملکرد بیولوژیکی محصول ژن یعنی پروتیئن پیرین (pyrin) یا Marenostrin در نظر می‌گیرند.

ژن MEFV در سلول‌های میلوئید بیان می‌گردد و در تمایز این سلول‌ها دارای نقش تنظیم‌کننده‌ای است (۱۵، ۱۶). واسطه‌های التهابی مانند اینترفرون G و TNFα نیز در این فرایند موثر می‌باشند (۱۵). با توجه به اینکه این پروتئین بطور عمده در سیتوپلاسم نوتروفیل‌های بالغ و مونوسیت‌ها بیان می‌گردد، به نظر می‌رسد با ایجاد جهش در ژن MEFV، عملکرد پروتئین پیرین که تنظیم کننده واسطه‌های التهابی است، دچار اختلال می‌گردد و در نهایت منجر به ایجاد علایم اولیه بیماری می‌شود.

فراوانی این بیماری در گروه مردان (۶۲/۷ درصد) در مقایسه با زنان (۳۷/۳ درصد) میزان بیشتری را نشان می‌دهد که این یافته با اطلاعات بدست آمده از مطالعات قبلی سازگار می‌باشد. طیف سنی مراجعه‌کنندگان که دارای علائم بالینی مشکوک به این بیماری بدند، بین ۷ تا ۵۵ سال با میانگین سنی ۲۴ سال بود.

دراین مطالعه، از ۵۱ فرد مورد مطالعه، فقط ۹ بیمار (۱۷/۶ درصد) دارای سابقه فامیلی مثبت بودند، در صورتی‌که در تحقیقی مشابه، وجود سابقه فامیلی در بین مبتلایان به این بیماری ۵۰ درصد گزارش شده است (۱۶).

در مطالعه حاضر، ۲۴ جهش مختلف در ژن MEFV مشخص شد که اکثر آنها (۲۳ جهش) دراگزون ۱۰ اتفاق افتاده بودند (جدول ۲). جهش M694V، بیشترین فراوانی را در مقایسه با سایر جهش‌ها دارا بود که با نتایج مطالعات قبلی مطابقت دارد (۲، ۳).

در این مطالعه، بیمارانی که دارای جهش در کدون ۶۹۴ اگزون ۱۰ بودند، علایم شدیدتری را در مقایسه با سایر جهش‌ها نشان می‌دادند و شدت این علایم در نوع هموزیگوت این جهش (M694V) بیشتر از نوع هتروزیگوت آن بود. مطالعات دیگری که در این زمینه انجام پذیرفته نیز این ارتباط را تایید می‌کنند(شکل ۲ و ۳) (۱۵، ۱۶).

تظاهرات FMF نه تنها در نژادها و جمعیت‌های مختلف متفاوت است، بلکه میان گروه‌های منطقه‌ای در یک نژاد هم تفاوت دارد. آنچه این تفاوت‌ها را افزایش می‌دهد، وجود ژن‌های واسطه‌ای (Modifier) و عوامل محیطی و اختصاصی آن جمعیت می‌باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود این عوامل در مطالعات بعدی مشابه مورد توجه قرارگیرند (۱۷).

در این تحقیق مشخص شد که ۱۴ نفر (۵۸/۳ درصد) دارای موتاسیون هتروزیگوت بودند، در مقابل فقط ۱۰ نفر (۴۱/۷ درصد) دارای جهش هموزیگوت بودند. فراوانی بیشتر و غالبیت انتخابی درموتاسیون‌های هتروزیگوت ژن MEFV به عنوان یک فرضیه جالب مطرح می‌باشد و افزایش یکنواخت فراوانی این موتاسیون‌های هتروزیگوت این تفکر را ایجاد کرده است که احتمالا هتروزیگوت‌ها دارای بعضی مزیت‌های انتخابی هستند که احتمالا باعث افزایش مقاومت افراد به یک عامل عفونی می‌شود که هنوز شناخته نشده است. علاوه بر این یافته‌های اخیر بیان می‌کند که بقاء (survival) مزیتی است برای حاملین موتاسیون هتروزیگوت در ژن MEFV که ممکن است از پاسخ ایمنی ذاتی به یک کلاس وسیع از پاتوژن‌های باکتریایی مشتق شده باشد. با پذیرش این فرضیه، انتظار داریم

Archive of SID
www.SID.ir

که میزان بیماری حاصل از عوامل عفونی در جنین‌هایی که دو یا چند موتاسیون دارند، پایین باشد. ولی نتایج مطالعه‌ای که اخیرا انجام شده، خلاف این فرضیه را نشان می‌دهد، زیرا این تحقیق ارتباط افزایش مرگ جنینی یا زیگوت‌ها را با دو موتاسیون جدیدنشان داد (۱۷، ۱۸).

مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که وجود موتاسیون‌های MEFV در جمعیت‌های شرقی ممکن است بتواند به عنوان یک پلی‌مورفیسم محافظت‌کننده در مقابل بروسلوز عمل کند. این یافته احتمالا می‌تواند مشابه وجود تعداد زیاد افراد مبتلا به آنمی داسی شکل درجمعیت‌های آفریقایی به عنوان یک اثر محافظتی در برابر مالاریا باشد (۱۷، ۱۸). این فرضیه باید در مطالعه مورد- شاهدی آزمایش شود و شیوع موتاسیون‌های MEFV در جمعیت مبتلا به بروسلوز و افراد سالم فاقد بروسلوز بررسی شود.

شناسایی جهش‌های شایع ژن MEFV، یک تست مولکولی غیرتهاجمی و حساس برای تشخیص دقیق این بیماری می‌باشد که می‌تواند کمک بزرگی برای مشاوره پزشکی، درمان بیماران FMF و خانواده‌های آنها باشد. بنابراین بررسی کامل اگزون‌های ژن MEFV در تمامی بیماران مشکوک به این بیماری پیشنهاد می‌گردد. البته با توجه به اینکه نتایج نشان دادند که بیشترین موتاسیون‌ها در اگزون ۱۰ این ژن رخ می‌دهد و موتاسیون‌ها در این اگزون با علایم بالینی شدیدتری همراه است، لذا پیشنهاد می‌شود به منظور بررسی مولکولی این بیماران، غربالگری ژنی به منظور یافتن موتاسیون‌ها از اگزون ۱۰ آغاز شود که این امر می‌تواند سبب تسریع در زمان پاسخ‌دهی به بیماران و هم‌چنین کاهش هزینه‌ها شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از بیمارانی که در انجام این تحقیق همکاری کردند، صمیمانه تشکر می‌کنند. هم‌چنین ازمسوولین محترم مرکز تحقیقات گوارش و کبد که هزینه و امکانات انجام این تحقیق را فراهم نمودند، سپاسگذاری و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Farajnia S, Nakhlband A, Rafeey M, Sakha K. Early age onset familial Mediterranean fever associated with compound heterozygote M680I/M694V mutation. Afr J Biotechnol 2006; 19: 1713-16.
2. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Gucer S, Ozen S, Topaloglu R, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1921-23.
3. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. Eur J Med Genet 2006; 49: 481-86.
4. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003; 18: 583-89.
5. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001; 9: 473-83.
6. Onen F. Familil Mediterranean fever. Rheumatol Int 2005; 26: 489-96.
7. Medlej-Hashim M, Salem N, Chouery E, Rawashdeh M, Delague V, Haffar M, et al. A familial Mediterranean fever: the potential for misdiagnosis of E148V using the E148Q usual RFLP detection method. Clin Genet 2002; 61: 71-73.
8. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations-is it familial Mediterranean fever only? Rheumatology 2009; 48: 1455-59.
9. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups Eur J Hum Genet 2000; 8: 307-10.
10. Yalçinkaya F, Ozçakar ZB, Kasapçopur O, Oztürk A, Akar N, Bakkaloğlu A, et al. Prevalence of the MEFV gene mutations in childhood polyarteritis nodosa. J Pediatr 2007; 151: 675-78.
11. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1999; 65: 88-97.
12. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, Guçer S, Ozen S, Topaloğlu R, et al.MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1921-23.
13. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D, et al. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 813-18.

Archive of SID

www.SID.ir

14. Sarkisian T, Ajrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular study of FMF patients in Armenia. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4: 113-16.

15. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 57-64.

16. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients. Clin Rheumatol 2007; 26: 2059-62.

17. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, Igarashi YHT, Kawamoto M, Takagi K, et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. Mod Rheumatol 2008; 18: 57-59.

18. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. Eur J Hum Genet 2007; 15: 911-16.

Archive of SID

www.SID.ir