

مقاله آموزشی

جهش‌های ژن نوکلئوفسمین در لوکمی میلویید حاد

پریسا ایمانی راد*، لیدا یکتا مرام، پروین رستمی، الهام شیروانی، هاشم ایمانیان، حسین نجم آبادی
مرکز ژنتیک و پاتولوژی کریمی نژاد-نجم آبادی، تهران، ایران

چکیده

جهش هتروزیگوت ژن نوکلئوفسمین (NPM1) اخیراً یکی از شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی در لوکمی میلویید حاد (AML) است. جهش‌های ژن NPM1 در زنان شایع‌تر و با تعداد بالای گلبول‌های سفید همراه است و بروز آن به سن بستگی ندارد. در لوکمی میلویید حاد (AML)، جهش در NPM1 با تمایز مونوسیتیک (M5a در تقسیم‌بندی FAB)، کمبود CD34، یافته‌های سیتوزنتیک طبیعی، نرمال، جهش‌های ژن FLT3 و پیش‌آگهی خوب، خصوصاً در بیماران فاقد جهش FLT3 همراه است. جهش‌های ژن NPM1 سبب ایجاد یک چهارچوب در پایانه C اگزون ۱۲ می‌شود که به اختلال در پیام‌رسانی و جهش‌های دیگر در هسته یا ایجاد موتیف غنی از لوسین خارج‌کننده از هسته و نهایتاً تجمع غیرطبیعی NPM1 در سیتوپلاسم می‌انجامد. شناسایی جهش‌های ژن NPM1 ممکن است گروه‌های ناهمگون AML با کاربوتایپ طبیعی را به زیرگروه‌های متفاوت از لحاظ پیش‌آگهی تقسیم کند. شناخت روند سرطان‌زایی NPM1 جهش‌یافته بینش جدیدی در درک آسیب‌زایی AML و طراحی عوامل جدید شیمی‌درمانی ایجاد می‌کند. واژه‌های کلیدی: سرطان‌زا؛ نوکلئوفسمین (NPM1)؛ لوسمی میلویید حاد (AML)؛ پروتئین FLT3.

مقدمه

لوکمی میلویید حاد (AML)^۱ به‌علت تکثیر خودمختار و تمایز معیوب سلول‌های بنیادی خونی ایجاد می‌شود. تغییرات ژنتیکی متعددی، مانند جهش‌های نقطه‌ای، بازآرایی ژن‌ها و جابه‌جایی‌های کروموزومی در ایجاد این لوکمی نقش دارند (۱). AML یک گروه ناهمگون از بیماری‌های سلول‌های بنیادی خونی است که بر اساس گروه‌بندی سازمان جهانی بهداشت (WHO) شامل چهار گروه است: AML با ناهنجاری ژنتیکی، AML با دیسپلازی چندرده‌ای، AML وابسته به درمان و AML گروه‌بندی‌نشده. در گروه اول، پیش‌آگهی به یافته‌های سیتوزنتیک بستگی دارد. برای مثال، جابه‌جایی‌های کروموزومی t(8;11)، t(15;21) و inv(16) با پیش‌آگهی خوب همراهند اما ناهنجاریهای کروموزومی دیگری، مانند ناهنجاری‌های 11q23، پیش‌آگهی متوسط یا بد را نشان می‌دهند در گروه آخر هیچ ناهنجاری کروموزومی با روش‌های رایج تعیین کاربوتایپ

مشخص نمی‌شود. این موارد ۵۰-۴۰٪ موارد AML را تشکیل می‌دهند این گروه پیش‌آگهی متوسط دارند اگرچه این نکته در تمام موارد صادق نیست (۲). تحلیل ملکولی جهش‌های جدیدی را نشان می‌دهد که مارکرهای مهمی در تعیین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به AML هستند مثلاً بیماران دچار جهش ژن FLT3 از نوع ITD^۳ پیش‌آگهی ضعیفی دارند. اخیراً جهش‌های هتروزیگوت در ژن نوکلئوفسمین (NPM1)^۴ در ۳۵٪ بیماران بزرگسال و ۵-۶٪ کودکان مبتلا به AML مشخص شده است. در افراد بزرگسال، جهش‌های ژن NPM1 در ۶۰-۵۰٪ موارد AML با کاربوتایپ طبیعی دیده می‌شود و به این ترتیب، جهش‌های NPM1 یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های ژنتیکی در AML است (۳۱).

ژن NPM1 و نقش فیزیولوژیک پروتئین NPM1

ژن NPM1 در منطقه کروموزومی 5q35 واقع است و به نام‌های B25،

* پریسا ایمانی راد، MS

تهران، شهرک قدس (غرب)، خیابان حسن سیف، کوچه چهارم، پلاک ۱۱۴۳، مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد-نجم آبادی تلفن: ۵-۸۸۳۶۳۹۵۲

1- Acute Myeloid Leukemia
3-Internal Tandem Duplication

2-FMS-like Tyrosine Kinase 3
4-Nucleophosmin