بررسی جهش‌های اگزون‌های ۸ و ۱۷ ژن C-KIT در مبتلایان به لوسمی میلوئیدی حاد در ایران

*دکتر فرهاد ذاکر I
محمد محمدزاده II
دکتر مهناز آقائی‌پور III
دکتر قاسم رستگار لاری IV

چکیده

زمینه و هدف: جهش در ژن C-KIT منجر به تکثیر بدون کنترل سلولهای لوسمیک شده و یک پیش‌آگهی بد را به همراه دارد. وجود حذف و اضافه شدن(deletion and insertion) اگزون ۸ که پنجمین دومن ایمونوگلوبولینی C-KIT را کد می‌کند و همچنین جهش نقطه‌ای(Point mutation) در اگزون ۱۷ که ناحیه تیروزین کینازی C-KIT را کد می‌کند، در لوسمی حاد میلوئیدی مورد اهمیت قرار دارند. هدف از این مطالعه، اجرائی کردن آزمایشات مولکولار برای تشخیص و غربالگری این جهش‌ها در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد بود.

روش بررسی: ۲۱۲ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد از نظر جهش در ژن C-KIT مورد مطالعه مشاهده‌ای توصیفی قرار گرفتند و درصد بروز جهش گزارش شد. جهش اگزون ۸ در ژن C-KIT با انجام PCR(polymerase chain reaction) و با استفاده از پرایمرهای طراحی شده انجام شد و بعد از حرکت باند حاصل از PCR روی ژل CSGE، وجود جهش بر روی این ژن بررسی گردید. در مورد جهش نقطه‌ای در اگزون ۱۷، ژن C-KIT، بعد از PCR روی DNA ژنومیک این بیماران، محصولات بیماران PCR شده با استفاده از آنزیم محدودالاثر ArtII و تکنیک RFLP مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: جهش اگزون ۸ در ۱/۴٪ مبتلایان به لوسمی میلوئیدی حاد مورد مطالعه، مشاهده گردید که برای زیر گروه‌های مختلف، این نتایج متفاوت بود. همچنین ۴/۷٪ از بیماران مورد مطالعه هم، جهش نقطه‌ای D816 در اگزون ۱۷ را داشتند که توزیع آنها در زیر گروه‌های لوسمی میلوئیدی حاد یکسان نبود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که جهش‌های ژن C-KIT، درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد(زیر گروه‌های M2، M4) در ایران را شامل می‌شود که می‌توان با تشخیص مولکولی این جهش‌ها، در مورد پروتکل درمانی صحیح تصمیم گرفت.

کلیدواژه‌ها: ۱ – لوسمی میلوئیدی حاد ۲ – موتاسیون‌های سی ـ کیت ۳ – واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز ۴– پلی‌مورفیسم محدود طولی قطعات

مقدمه

پروتئین C-KIT، پذیرنده فاکتور سلول بنیادی (stem cell factor-Receptor = SCF-R) می‌باشد که توزیع وسیعی بر روی سلولهای پیش‌ساز خونسازی، ماست‌سل‌ها، ملانوسیت‌ها، سلولهای زایا و سلولهای پیش‌ساز دستگاه گوارش و نیز سایر بافتها دارد.

C-KIT گلیکوپروتئینی با ۱۴۵ کیلودالتون وزن، جزء خانواده III رسپتورهای تیروزین کیناز بوده و همانند سایر اعضای این خانواده دارای ۳ بخش مشخص است که شامل ۵ قطعه شبیه ایمونوگلوبولین در خارج سلول، قطعه کوتاه خلال غشایی و دومن سیتوپلاسمی با فعالیت تیروزین کینازی می‌باشد.[۱-۳] ژن C-KIT در بازوی بلند کروموزوم ۴، ناحیه ۱ و باندهای ۲ و ۱(4q11-q12) انسانی و در کروموزوم ۵ موشی قرار گرفته است. این ژن دارای ۲۱ اگزون و از بزرگترین ژنهای موجود در ژنوم انسان می‌باشد.[۴و ۵]

I) دانشیار و PhD هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).
II) کارشناس ارشد هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.
III) استادیار و متخصص پاتولوژی، سازمان انتقال خون ایران، تهران، ایران.
IV) استادیار و PhD هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.