

تشخیص جهش‌های گیرنده FLT3 شامل تضاعف توالی داخلی و جهش نقطه‌ای

اسید آسپارتیک D835 در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد

چکیده

زمینه و هدف: اساس مولکولی لوسمی میلوئیدی حاد (Acute Myeloid Leukemia - AML)، موتاسیون در ژن‌های تنظیم‌کننده تکثیر و تمایز سلولی می‌باشد. جهش در ژن گیرنده تیروزین کینازی FLT3 از شایع‌ترین جهش‌های ایجادشده در AML می‌باشد که موجب تکثیر و بقاء غیرطبیعی سلول‌های لوکمیک می‌شود. وجود جهش تضاعف توالی داخلی (Internal Tandem duplication) ITD و همچنین جهش نقطه‌ای D835 FLT3 یک پیش‌آگهی بد را به همراه دارند. هدف از این مطالعه تشخیص و تعیین فرکانس این جهش‌ها در بیماران مبتلا به AML بود.

روش بررسی: ۱۰۱ بیمار مبتلا به AML با روش مشاهده‌ای-توصیفی از نظر جهش ITD در اگزون ۱۱ و ۱۲ و ایترون ۱۱ و جهش نقطه‌ای D835 در اگزون ۲۰ ژن گیرنده FLT3 با استفاده از تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) مورد مطالعه قرار گرفتند. جهش ITD بعد از حرکت باندها حاصل از PCR ژن گیرنده FLT3 روی ژل آکرلامید ۸٪، و مقایسه با مارکر بر روی این ژن مشخص گردید. در مورد جهش نقطه‌ای D835، بعد از PCR روی DNA ژنومیک این بیماران، محصولات به دست آمده با استفاده از آنزیم محدودالایر ECORV و تکنیک RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: جهش ITD در ۱۸٪ مبتلایان به AML مورد مطالعه، مشاهده گردید که برای زیرگروه‌های مختلف طبقه‌بندی FAB این نتایج متفاوت بود. ۶٪ هم، جهش نقطه‌ای D835 داشتند که توزیع آن‌ها در زیرگروه‌های مختلف FAB یکسان نبود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که جهش‌های ژن گیرنده FLT3، درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد را شامل می‌شود که می‌توان با تشخیص مولکولی این جهش‌ها قبل از شروع درمان، در مورد پروتکل درمانی صحیح تصمیم گرفت.

کلیدواژه‌ها: ۱- لوسمی میلوئیدی حاد، ۲- ژن گیرنده تیروزین کینازی FLT3، ۳- تضاعف توالی داخلی ۴- اسید آسپارتیک (D835)، ۵- واکنش زنجیره‌ای پلیمرز

*دکتر فرهاد ذاکر I

محمد حسین محمدی II

دکتر احمد کاظمی III

معصومه بخشایش IV

مقدمه

لوسمی میلوئیدی حاد با افزایش تعداد میلو بلاست‌ها و سلول‌های نارس در مغز استخوان و خون محیطی همراه است و عوامل مختلفی در ایجاد آن دخیل هستند که جهش‌های تأثیرگذار در تکثیر و تمایز سلولی از مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد. ژن گیرنده FLT3 (گیرنده تیروزین کینازی شبه FMS - که اغلب تحت عنوان flk-2 (کیناز کبدی جنینی-2) شناخته می‌شود، از گیرنده‌های خارج سلولی پیش‌سازهای خونی و متعلق به خانواده گیرنده‌های تیروزین کینازی کلاس III (RTKIII) می‌باشد که از ۵ ناحیه شبه ایمنوگلوبولین در قسمت خارج سلولی و یک ناحیه کینازی در قسمت داخل سلولی تشکیل شده و این دو قسمت توسط ناحیه غشا گذر به هم متصل می‌شود^(۱). این ژن، در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۳ (13q12,2) قرار گرفته و در سلول‌های خونساز نابالغ، جفت، گندها و مغز بیان می‌شود^(۲). این گیرنده با سایر تیروزین کینازها از قبیل KIT و PDGFR مشابهت دارد.^(۳) بروز زیاد ژن گیرنده FLT3 در حدود ۷۰٪ تا ۱۰۰٪ از موارد AML و

لوسمی میلوئیدی حاد با افزایش تعداد میلو بلاست‌ها و سلول‌های نارس در مغز استخوان و خون محیطی همراه است و عوامل مختلفی در ایجاد آن دخیل هستند که جهش‌های تأثیرگذار در تکثیر و تمایز سلولی از مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد. ژن گیرنده FLT3 (گیرنده تیروزین کینازی شبه FMS - که اغلب تحت عنوان flk-2 (کیناز کبدی جنینی-2) شناخته می‌شود، از گیرنده‌های خارج سلولی پیش‌سازهای خونی و متعلق به خانواده گیرنده‌های تیروزین کینازی کلاس III

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه آقای محمدحسین محمدی جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد هماتولوژی با راهنمایی دکتر فرهاد ذاکر و مشاوره دکتر احمد کاظمی، سال ۱۳۸۵.

(I) دانشیار و متخصص هماتولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، تقاطع بزرگراه‌های شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول)

(II) کارشناس ارشد هماتولوژی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

(III) دانشیار و متخصص هماتولوژی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

(IV) کارشناس ارشد انگل‌شناسی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران