

مقاله مروری

بیماری فیروز کیستیک و پراکندگی و آنالیز جهش‌های ژن CFTR در بیماران ایرانی

محمد رضا هواسیان^۱ (M.Sc)، جعفر پناهی^۱ (M.Sc)، نجات مهدیه^{۲*} (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی ایلام، کمیته تحقیقات دانشجویی

۲- معاونت تحقیقات و فناوری، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

چکیده

سابقه و هدف: بیماری فیروز کیستیک (Cystic fibrosis, CF) یکی از کشنده‌ترین اختلالات چندسیستمی و شایع‌ترین بیماری مغلوب اتوزومی در سفیدپوستان است. علت اصلی این بیماری، جهش در ژن پروتئینی به نام CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductive regulator) است. جهش‌های متعددی در ژن CFTR گزارش شده است که منجر به کاهش کارکرد پروتئین CFTR و بروز فنوتیپ بیماری می‌شود. شایع‌ترین جهش، $\Delta F508$ ، یا حذف فنیل آلانین در موقعیت شماره ۵۰۸ پروتئین، است. در این جا، ابتدا ویژگی‌های بالینی، راه‌های تشخیص بیماری ارائه شده و سپس ژنتیک بیماری و جهش‌های مربوطه و همین‌طور مطالعات ژنتیکی ایران مرور می‌شود. تاکنون، در مجموع ۵۶ جهش در بیماران ایرانی گزارش شده است که هشت مورد آن برای اولین بار گزارش شده‌اند. هفت جهش شایع ایران به ترتیب فراوانی شامل $p.F508del$ (۳۳/۳۳٪)، $c.1677delTA$ (۷/۴۱٪)، $c.2183_2184delAAinsG$ (۵/۵۶٪)، $p.N1303K$ (۴/۸۱٪)، $c.2789+5G>A$ (۴/۴۴٪)، $p.S466X$ (۴/۴۴٪) و $p.G542X$ (۴/۰۷٪) هستند.

واژه‌های کلیدی: فیروز کیستیک، CFTR، جمعیت ایران.

مقدمه

در ۱۲ تا ۱۵ هزار گزارش کرده است [۱-۴]. این بیماری به دلیل نقل و انتقال غیر طبیعیون کلرید در سراسر غشاء رأسی (Apical) سلول‌های اپیتلیال پدید می‌آید. پروتئین درگیر در این بیماری CFTR نام دارد که در سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شود و در خون نیز وجود دارد. کارکرد اصلی این پروتئین به عنوان کانال یون کلر است CFTR پروتئین کمپلکسی است که در سطح غشاء سلول‌های طیف گسترده‌ای از بافت‌ها یافت می‌شود و به عنوان کانال تنظیمیون کلر نقش ایفا می‌کند. در ریه، CFTR در غشاء آپیکال سلول‌های دیواره راه‌های هوایی قرار دارد. با هیدرولیز ATP و با فسفوریلاسیون وابسته به

فیروز کیستیک (Cystic fibrosis, CF) یکی از کشنده‌ترین اختلالات چندسیستمی است. این اختلال، شایع‌ترین بیماری مغلوب اتوزومی در سفیدپوستان با بروز ۱ نوزاد در ۲ تا ۳ هزار تولد زنده در جهان است، فراوانی حاملی آن ۴٪ گزارش شده است. اگرچه از CF اساساً به عنوان میراث جمعیت قفقازی شمال اروپا یاد می‌شود، بیماری در تمام گروه‌های نژادی و قومی رخ می‌دهد (جدول ۱)؛ تاکنون آمار دقیقی در مورد بروز بیماری در کشور ارائه نشده است تنها یک مطالعه در جمعیت آذربایجان شرقی بروز بیماری را در حدود ۱ مورد

cAMP، کانال متحمل یک تغییر کنفورماسیونی می‌شود و باز می‌گردد [۵]. در این زمان، یون‌های کلرید از داخل سلول به لومن راه هوایی حرکت می‌کنند.

جدول ۱. شیوع تولد فیبروز کیستی در نژادهای مختلف و گروه‌های قومی [۸۰۳]

گروه نژادی / قومی	بروز
آسیایی	۱ مورد در ۱۰۰۰۰۰
اسپانیایی	۱ مورد در ۱۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰
غیر اسپانیایی سفید	۱ مورد در ۲۵۰۰ تا ۳۵۰۰
آمریکایی‌های آفریقایی تبار	۱ مورد در ۲۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰
ایران (آذربایجان شرقی)	۷/۹۸ مورد در ۱۰۰,۰۰۰ نفر

جهش‌های متعددی در ژن CFTR گزارش شده است که منجر به کاهش کارکرد پروتئین CFTR و بروز فنوتیپ بیماری می‌شود [۷,۶]. شایع‌ترین جهش، $\Delta F508$ ، یا حذف فنیل‌آلانین در موقعیت شماره ۵۰۸ پروتئین، منجر به نقص پردازش و تخریب در دستگاه گلژی می‌شود. در آمریکا، ۱/۴۹٪ از بیماران جهش $\Delta F508$ را به صورت هموزیگوت و ۳/۳۸٪ به صورت هتروزیگوت نشان می‌دهند [۸]. در کشور ما نیز چندین مطالعه بر روی بیماران CF گزارش شده است. در این‌جا، ابتدا ویژگی‌های بالینی، راه‌های تشخیص بیماری ارائه شده و سپس ژنتیک بیماری و جهش‌های مربوطه و همین‌طور مطالعات ژنتیکی ایران مرور می‌شود.

ویژگی‌های بالینی. هر چند موجودیت بالینی CF در قصه‌های عامیانه قرون وسطایی اروپا شناخته شده است و گزارش موردی در قرن نوزدهم وجود دارد، اما شرح کامل پاتولوژیک آن نخست توسط آندرسن در سال ۱۹۳۸ گزارش شد [۱۰,۹]. اولین نشانه‌های بیماری معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد و تنها ۱۳٪ از بیماران بیش از ۳۰ سال سن دارند [۱۱-۱۳]. علائم بالینی عمدتاً به دلیل نقص در سیستم اپیتلیال نمایان می‌گردد؛ در صورتی که در هر دو آلل ژن کدکننده CFTR جهشی رخ بدهد پروتئین مربوطه در سیستم اپیتلیال کارکرد طبیعی خود را از دست می‌دهد. در نتیجه، ویسکوزیته ترشح مخاطی در راه‌های هوایی، لوزالمعده، کبد، مجاری

دفران و روده افزایش می‌یابد، البته این امر بیش‌تر سیستم تنفسی و دستگاه گوارش (GI) را متاثر می‌سازد (جدول ۲) [۱۱,۱۴]. موکوس اضافی در سیستم تنفسی بیماران سبب پدید آمدن عفونت‌های باکتریایی مزمن و ناتوانی در تنفس می‌شود که علت اصلی مرگ و میر است. بیش‌تر بیماران نمی‌توانند آنزیم‌های گوارشی در پانکراس بسازند که به علت نارسایی لوزالمعده می‌باشد و بدین ترتیب، امید به زندگی کم می‌شود [۱۵-۱۷]. غدد عرق در CF نسبتاً نفوذناپذیر به یون کلرید شده و در نتیجه غلظت کلرید در عرق سطح پوست افزایش می‌یابد. برای حفظ تعادل خنثی بودن، بازجذب یون‌های سدیم توسط غدد عرق نیز کاهش می‌یابد، در نتیجه افزایش غلظت سدیم در عرق مشاهده می‌شود [۱۸]. بنابراین، نقص در نقل و انتقال کلرید و یون‌های سدیم مشخصه بافت‌های آسیب‌دیده در CF است. کاهش ترشح یون‌های بی‌کربنات در سراسر سلول‌های اپیتلیال در برخی از موارد CF گزارش شده است. بی‌کربنات، بافر اصلی بدن، حفظ‌کننده pH کلیایی در سلول‌های اپیتلیال است کاهش ترشح بی‌کربنات، یک محیط اسیدی فراهم می‌آورد که به رسوب موسین‌ها و بسته شدن سیستم‌های داکتال منجر می‌گردد [۱۹]. جنبش نمکیا یون نیروی پیش‌برنده اسمزی را برای حرکت آب در درون بافت‌ها برقرار می‌کند. نقل و انتقال غیرطبیعیون در CF، حالت هیدراتاسیون ترشحات در اپیتلیال لومن را به هم می‌زند چراکه ترشحات دهیدراته شده، ضخیم و چسبناک می‌گردند [۲۰]. این امر در نهایت، منجر به متصل شدن ترشحات مخاطی در مجاری تراوش‌کننده غدد تنفسی، پانکراس، روده، صفراوی و دستگاه تناسلی مردان می‌شود [۲۱]. فقدان مادرزادی دو طرفه مجرای دفران (Congenital bilateral absence of the vas deferens CBAVD) یک شکل فیروز کیستیک (که علائم آن در مجاری تناسلی دیده می‌شود) است که مسئول ۲-۶٪ از موارد ناباروری در مردان می‌باشد. با توجه به این‌که بروز CF در جوامع مختلف متفاوت است بروز CBAVD هم در جمعیت‌های مختلف، فرق دارد [۲۲,۴].

جدول ۲. ویژگی‌های فنوتیپی برای تشخیص CF [۲۲]

علائم بالینی
<p>۱. بیماری مزمن Sinopulmonary که با علائم زیر مشخص میشود: الف) استقرار مداوم/عفونت با پاتوژنهای معمول CF از جمله استافیلوکوک اورئوس، هموفیلوس آنفولانزا nontypeable، سودوموناس مخاطی و غیرمخاطی و بورخولدریاسپاسی ب. سرفه مزمن و تولید خلط پ. ناهنجاری های مداوم رادیوگرافی قفسه سینه (به عنوان مثال، برونشکتازی، آتلکتازی، ارتشاح، تورم) ج. انسداد راه هوایی آشکار خس خس کردن و به دام انداختن هوا د. پولیپ بینی، رادیوگرافی یا اسکن توموگرافیک غیرنرمال سینوسهای پاراناژال ه. چماقی شدن دیجیتال</p>
<p>۲. اختلالات گوارشی و تغذیه ای غیرنرمال شامل: الف) روده: انسداد مکنونوم، سندرم انسداد انتهای روده، پرولاپس مقعدی ب) پانکراس: نارسایی پانکراس، پانکراتیت عودکننده ج) کبدی: بیماری مزمن کبدی آشکار شده با شواهد بالینی یا هیستولوژیک با سیروز صغراوی کانونیاسیروز Multilobular د) تغذیه: عدم رشد (سوء تغذیه پروتئین و کالری)، کاهش پروتئین و ادم و عوارض نانونیه به علت کمبود ویتامینهای محلول در چربی</p>
<p>۳. سندرم ازدست دادن نمک: کاهش حاد نمک، آلکالوز متابولیک مزمن</p>
<p>۴. اختلالات دستگاه ادراری و تناسلی مردان منجر به آواسیرمی انسدادی (CBAVD)</p>

۳۹ میلی مول بر لیتر یا کم تر، احتمال CF کم است. آزمایش به فواصل زمانی ۶ تا ۱۲ ماه مناسب پیگیری و تکرار می شود تا زمانی که تشخیص قطعی به دست آید [۲۳]. در حالی که بسیاری از افراد مبتلا به CF، نتایج آزمون کلرید مثبت دارند مواردی نیز به خصوص با CF غیر معمول دیده شده است که افراد مبتلا با ۲ جهش ژنتیکی، نتیجه آزمون عرق کلرید برای CF منفی است [۲۴، ۲۵، ۲۶]. در بیماران مبتلا به CF غیر معمول، نتایج آزمون NPD ممکن است با CF مثبت و یا مقادیر بینابینی باشد (جدول ۳) [۲۷]. به طور کلی، با وجود یک یا چند مورد از ویژگی های زیر تشخیص CF امکان پذیر است: الف) ناهنجاری CFTR به دلیل وجود دو جهش در ژن CFTR، مقادیر کلرید عرق Quantitative (QPI) یا NPD 60 mEq/L ، یا ویژه CF ب) در بیمار جوانی که ممکن است علائم بیماری را نشان نداده اما یکی از بستگان درجه یک او مبتلاست و دو جهش در ژن CFTR دارد یا اندازه گیری کلر عرق بیش تر از 60 mEq/L دارد ج) در برنامه غربالگری نوزادان، بر اساس غلظت های سرمی بالابالا (Immunoreactive trypsin IRT) (تریپسینوژن فعال ایمنی) و وجود دو جهش در ژن CFTR یا مقادیر ناهنجار کلرید عرق د) در رحم، با وجود دو جهش در ژن CFTR.

در حال حاضر، بیش از ۱۸۰۰ جهش در ژن کدکننده CFTR گزارش شده است، اما بیش تر این ها با بیماری هم راه نیستند [۲۳]. تاکنون بیست و سه آلل شناسایی شده است که اختلال کارکردی در هر کدام می تواند سبب علائم بالینی CF گردد و ۲ مورد از این ها در حدود ۸۵٪ از افراد مبتلا به این اختلال قابل شناسایی است. به این معنی که تجزیه و تحلیل ژنتیکی ممکن است در حدود ۱۵٪ از بیماران مبتلا به CF تشخیص قطعی را فراهم نسازد [۲۳]. بنابراین، تست کلرید عرق، NPD و تجزیه و تحلیل ژنتیکی به صورت ترکیبی می تواند برای کمک به تایید یا رد تشخیص در برخی از موارد مفید باشد [۲۲]. تشخیص CF برای بیماران و خانواده های آنها مهم است، اما خوش خیم نیست. افراد و خانواده ها ممکن است

تشخیص بیماری. افراد مبتلا به CF معمولاً به یکی از راه های زیر شناسایی می شوند: ۱) غربالگری نوزاد، ۲) شک بالینی بر اساس علائم، یا ۳) غربالگری اعضای خانواده افرادی که تشخیص داده شده اند. در موارد مشکوک، شناسایی بیماری با یک تست عرق کلرید در یک مرکز مرجع CF آغاز خواهد شد و پس از تجزیه و تحلیل ژنتیکی و یا تست اختلاف پتانسیل بینی (Nasal potential difference, NPD)، در صورت نیاز، تشخیص داده خواهد شد [۲۲]. زمانی که سطح کلرید بزرگ تر یا برابر ۶۰ میلی مول بر لیتر باشد نتایج آزمایش کلرید عرق در بالغین از نظر CF مثبت می باشد [۲۳، ۸]. در سطح ۷۰ میلی مول بر لیتر یا بیش تر، حساسیت و اختصاصی بودن آزمون در ۱۰۰٪ است [۲۴]. سطح کلرید بین ۴۰ و ۵۹ میلی مول بر لیتر، به عنوان نتیجه متوسط و در مقادیر

هزینه‌ها پیشنهاد می‌شود در گام اول، جهش‌های شایع این ژن که در ادامه ذکر شده‌اند به کمک روش‌هایی مانند multiplex PCR، ARMS PCR و ... شناسایی شوند [۲۹-۳۱] و در گام بعدی در صورتی که هیچ‌کدام از جهش‌های شایع وجود نداشت آگزون‌های این ژن تعیین توالی شوند.

واکنش‌های متفاوتی نشان بدهند اعم از نیاز به امداد و توضیح [۲۸]، علائم خشم، استرس خانواده و نگرانی در مورد عواقب بالقوه اقتصادی. تشخیص دیر هنگام می‌تواند سبب مرگ و میر و بستری شدن در بیمارستان گردد.

برای تشخیص مولکولی بیماری CF باید ژن CFTR را بررسی کرد. در کشور ما، برای صرفه‌جویی و کم شدن

جدول ۳. آزمایش‌های تشخیصی در CF

مزیت‌ها و ضعف‌ها		نتایج مثبت برای CF	آزمایش
ضعف	مزیت		
ممکن است CF با سطوح متوسط و یا پایین کلرید عرق باشد؛ سطوح بینابینی در موارد غیر معمول نیاز به تکرار تست کلرید عرق یا تست بیشتر NPD یا آنالیز ژنتیکی دارد	سطح بالای کلرید عرق شواهدی قوی برای CF است	$60 \leq$ میلی مول در لیتر، نشان‌دهنده CF $39 \geq$ میلی مول در لیتر، بعدی بودن CF ۴۰-۵۹ میلی مول در لیتر، متوسط	سطح کلرید عرق
با توجه به همپوشانی بین مقادیر نرمال و مقادیر CF، تنها دلیل قطعی برای تشخیص نیست	می‌تواند به تشخیص CF غیر معمول یا به رد CF کمک کند	$30 \text{ mV} \leq$ پیشنهاد دهنده CF است پاسخ مربوط به کلرید- صفر، تزریق با isoproterenol ممکن است به رد CF کمک کند	NPD
تا ۱۵٪ از افراد CF جهش‌های نادر یا ناشناخته دارند	شناسایی ۲ جهش شناخته شده قدرت تشخیص را افزایش می‌دهد	وجود ۲ ژن جهش CFTR شناخته شده مسبب بیماری بر روی ۲ کروموزوم (نه دو جهش بر روی یک کروموزوم)	آنالیز ژنتیکی

دومین‌های NBD یک دایمر سر به هم می‌سازند [۳۵]. فسفریلاسیون بسیاری از ریشه‌های سرین دومین R پیش شرط کارکرد پروتئین CFTR است [۳۶]. به محض اتصال ATP به دومین‌های NBD، این دو دومین به هم نزدیک شده و دو ATP را به صورت ساندویچی در بر می‌گیرند. سپس پیغامی از طریق نواحی سیتوپلاسمی فرستاده می‌شود تا ناحیه گذرنده غشایی دریچه کانال را باز کند [۳۷]. عملکرد CFTR نه تنها برای حمل و نقل کلرید مهم است بلکه این کانال می‌تواند با دیگر ترانسپورتهایی که بازدارنده تعاملگر با آنهاست میان‌کنش داشته باشد. جهش در هر کدام از این دومین‌ها می‌تواند پیامدهای فنوتیپی ویژه خود را داشته باشد، البته جهش‌های CFTR به دو طریق مختلف دسته‌بندی می‌شوند یا بر اساس اثرات خود بر عملکرد CFTR یا نقص اساسی مولکولی (شکل ۱) [۳۸].

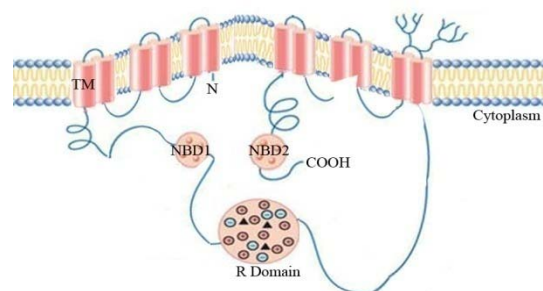
ساختار و کارکرد پروتئین CFTR. CFTR یکی از چند عضو از پروتئین‌های ABC است که به عنوان یک ناقل فعال عمل نمی‌کند بلکه به عنوان کانال کلرید کار می‌کند [۳۲]. ژن CFTR بر روی کروموزوم ۷ انسان قرار دارد و پروتئین آن شامل ۱،۴۸۰ اسید آمینه است [۳۳، ۳۴]. جهش‌های این ترانسپورتر منجر به CF می‌گردد که یک اختلال اتوزومی مغلوب کشنده است، در این جهش تنظیم غیرطبیعی کانال ایبی‌تلیال کلر با پاتوفیزیولوژی بیماری در ارتباط است. ساختار CFTR متشکل از انتهای آمینویدرون سلولی که به دنبال آن شش دومین سراسر غشایی (TMD1 transmembrane domain 1-2)، اولسین دوم متصل شونده به نوکلئوتید (NBD1)، یک دومین تنظیمی بزرگ (R) (که غنی از جایگاه‌های فسفریلاسیون کینازی وابسته به cAMP است)، دومین دومین گذرنده غشایی (TMD2) و NBD2 (Nucleotide-binding domain) است.

جدول ۴: دسته بندی جهش‌های CFTR، با پیامدهای مولکولی و فنوتیپی (۳۹) (با تغییر و تعدیل)

کلاس	پیامد مولکولی	پیامد فنوتیپی	جهش‌ها	مثال‌ها
I* در حدود ۱۰٪ جهش‌ها	جهشهایی که منجر به پروتئین چشمگیری نمیشوند	فنوتیپ معمول CF	بی معنی، تغییر قاب و جایگاه پیرایش	G542X, 394delTT, W1282X, R553X, 621 + 1G>T, 1717-1G>A, R1162X
II بیش از ۸۰٪ جهش‌ها	فرآورده پروتئینی به مسیرهای درون سلولی وارد نمی‌شود	فنوتیپ معمول CF	بد معنی و حذف آمینو اسید	phe508del, R1066C, A561E, N1303K
III در حدود ۲ تا ۳٪ جهش‌ها	فرآورده پروتئینی به غشا منتقل میشود اما کارکردی ندارد	فنوتیپ معمول CF	بد معنی	G551D
IV کمتر از ۲٪ جهش‌ها	فرآورده پروتئینی به غشا منتقل میشود و کارکرد ضعیفی دارد	همراه با نارسایی پانکراس	بد معنی	R117H, R334W, R347P
V	کاهش بیان mRNA، پروتئین طبیعی	فنوتیپ خفیف، گاهی الکترولیت‌های عرق طبیعی است و پاتولوژی یک اندام (CBAVD)	بد معنی و جایگاه پیرایش	5T variant of intron 8 poly T region, 3272-26 A>G, E554A, 3849+10kbC>T

*آمارها مربوط به کشورهای اروپایی است

هنوز ناشناخته مانده است. محتمل‌ترین تئوری برای مزیت هتروزیگوتی، محافظت افراد هتروزیگوت در برابر بیماری اسهال شدید، مانند وبا است. با این حال، مشخص نیست که چرا این امر باید تنها برای phe508del رخ بدهد [۴۳،۴۱]. این احتمال وجود دارد که همه آلل‌های phe508del از یک روی داد ژنتیکی اولیه منشا گرفته باشند که در یک نقطه اولیه رانش جمعیت انسانی (بیش از ۱۰،۰۰۰ سال پیش) رخ داده است. از نظر فراوانی و پراکندگی جمعیتی این جهش را می‌توان به جهش ۳۵delG در ژن GJB2 تشبیه کرد که مسبب شایع‌ترین نوع ناشنوایی اتوزومی مغلوب در قفقازی‌ها می‌باشد [۴۴]. فرکانس جمعیتی phe508del در موقعیت‌های جغرافیایی و گروه‌های قومی مختلف بسیار متفاوت است حتی در اروپا که بیش‌ترین رخ‌داد این بیماری را داراست. خارج از اروپا در برخی از قاره‌ها (مانند جنوب شرق آسیا) phe508del شیوع بسیار کمی دارد و بروز جمعیتی CF کم است؛ به عنوان نمونه، فراوانی آن در تانزانیا در حدود ۱۷/۹٪ [۴۵] تا ۸۸٪ [۴۶] در دانمارک گزارش شده است. فراوانی این جهش داراییک شیب کاهشی از شمال غربی اروپا به سمت جنوب شرقی و غرب آسیا است که می‌تواند بیانگر اثر بنیان‌گذار برای این جهش باشد و در مطالعات مربوط به



شکل ۱: ساختار شماتیک پروتئین CFTR

ژنتیک بیماری ژن CFTR دارای ۲۷ اگزون بوده و منطقه‌ای به طول حدود ۲۵۰ کیلوباز را بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ (۷q31.2) فرا می‌گیرد. پروموتور این ژن غنی از دو نوکلئوتید گوانین و سیتوزین (Guanine cytosine GC) است؛ تعداد رونوشت آن در سلول‌های مختلف متفاوت بوده و بنابراین تنظیم رونویسی آن متفاوت می‌باشد [۴۰]. اگرچه بیش از ۱۸۰۰ جهش در ژن CFTR گزارش شده است شیوع بالای CF در جمعیت قفقاز در نتیجه یک جهش است، حذف سه جفت باز (حذف کدون) که منجر به از دست رفتن فیل‌آلانین در موقعیت ۵۰۸ در پروتئین می‌شود (phe508del یا ΔF508) [۴۱]. در بسیاری از جوامع، این جهش در حدود ۶۶٪ از جهش‌های CFTR را به خود اختصاص می‌دهد [۴۲]. چرا phe508del چنین شایع است،

نشان‌دهنده قدمت ایران در مهاجرت‌های زیاد به درون کشور از ادوار گذشته، جنگ‌های تاریخی، ارتباطات تجاری، فرهنگی و ... می‌باشد.

تا کنون، چند مطالعه بر روی ژن CFTR در جمعیت ایران صورت گرفته است (جدول ۵)؛ در مطالعه علی بخشی و همکاران در سال ۲۰۰۸ که به منظور آنالیز جهش‌های CFTR صورت گرفت ۳۷ جهش شناخته شده و ۸ جهش جدید در ۶۹ بیمار ایرانی مبتلا به CF گزارش گردید [۵۱]. بنیادی و همکاران در سال ۲۰۱۱، با مطالعه ۱۰۰ بیمار آذری مبتلا، ۱۷ جهش شناخته شده و یک جهش جدید گزارش کردند [۵۳]. در مطالعه فرجادیان و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی ۴۵ بیمار CF در جنوب غربی ایران شایع‌ترین جهش در ژن CFTR نیز ΔF508 گزارش شد [۵۷]. مطالعات دیگری نیز در زمینه شناسایی جهش‌های بیمار CF انجام شده است اما تنها این دو مطالعه از نظر گستره جهش‌ها کامل بودند یعنی در این دو مطالعه تمام آگزون‌ها تعیین توالی شده‌اند در حالی که در بررسی‌های دیگر به مطالعه چند جهش شایع اکتفا شده است. مطالعاتی نیز بر روی جمعیت نابارور صورت گرفته است از جمله در مطالعه رادپور و همکاران در سال ۲۰۰۶ که بر روی ۱۱۲ مرد CBAVD انجام شد ۳ جهش جدید، یک جهش بی‌معنی در آگزون ۱۱ و ۲ جهش بدمعنی در آگزون‌های ۴ و ۷ ژن CFTR گزارش شد [۵۸]. تاکنون، در مجموع ۵۶ جهش در بیمارانی ایرانی گزارش شده است (جدول ۶)، که هشت مورد آن برای اولین بار گزارش شده‌اند هرچند که هنوز بررسی‌های کارکردی بر روی این جهش‌ها انجام نگرفته است.

مهاجرت جمعیتی می‌توان از آن بهره گرفت. در آسیا نیز این شیب کاهشی از غرب به شرق آسیا ادامه می‌یابد، با این وجود این جهش در کشورهای غرب آسیا نسبت به کشورهای اروپایی از فراوانی کم‌تری برخوردار است طوری که فراوانی آن در ترکیه ۱۸/۸٪ می‌باشد [۴۷]. البته، در بعضی جمعیت‌های بسته (ایزوله) به جای این جهش ممکن است جهش‌های دیگری داراییک اثر بنیان‌گذار باشند مثلاً در یهودیان اشکنازی جهش W1282X (با فراوانی ۶۰٪) از phe508del (با فراوانی ۲۲٪) شایع‌تر است [۴۸] اگرچه phe508del شایع‌ترین جهش CFTR است پراکندگی این جهش در کشورهای آسیایی و از جمله کشور ما نسبتاً کم‌تر است و فراوانی جهش‌های دیگر نیز محدودی بالاست [۴۹-۵۳]. جهش‌هایی که در خاورمیانه نسبتاً شایع هستند عبارت‌اند از: ΔF508 (۲۸/۴٪)، W1282X (۱۹/۷٪)، R347H (۴/۴٪) G542X (۴/۷٪) N1303K (۳/۶٪) و T>C>10kb ۳۸۴۹+ (۲/۶٪) [۴۲]. سهم تقریبی پنج مورد اول این جهش‌ها در ایران برابر ۲۵ تا ۳۵٪ است [۵۴]. حال آن‌که مطالعه ما نشان می‌دهد هفت جهش شایع ایران به ترتیب فراوانی شامل p.F508del (۳۳/۳۳٪)، c.1677delTA (۴۱/۷٪)، c.2183_2184delAAinsG (۵/۵۶٪)، p.N1303K (۴/۸۱٪)، c.2789+5G>A (۴/۴۴٪)، p.S466X (۴/۴۴٪) و p.G542X (۴/۰۷٪) هستند که در مجموع بیش از ۶۴٪ از کل جهش‌های کشور را تشکیل می‌دهند. این جهش‌ها در بسیاری از موارد به صورت هتروزیگوت مرکب دیده می‌شوند. به زبان دیگر، مانند بسیاری از بیماری‌های دیگر ناهمگنی جهشی در بیمارانی ایرانی بالاست [۵۵، ۵۶] که

جدول ۵. مطالعات انجام شده بر روی ژن CFTR در جمعیت‌های ایرانی

منبع	نوع و درصد جهش	تعداد	گروه مطالعه
صافی نژاد ۲۰۱۲ (۲۹)	F508=5, G542x=4, R117H=0, W1282X=0, N1303K=0	۵۳	مردان نابارور ایران
فرجادیان ۲۰۱۳ (۵۷)	F508=21	۴۵	بیماران جنوب غربی کشور
رادپور ۲۰۰۶ (۵۸)	K536X=1, Y122H=1, T338A=1	۱۱۲	مردان فاقد مجرای دوطرفه
خلقی ۲۰۱۲ (۵۹)	۲۱F508=	۶۰	شمال ایران هاپلوتا پ
اسماعیلی ۲۰۱۰ (۵۴)	F508=13, G542x=0, R347H=0, W1282X=0, N1303K=0	۳۰	شمال ایران

جدول ۶. پراکنندگی جهش‌های ژن CFTR در جمعیت‌های ایران (۵۰ و ۵۱ و ۵۳)

پهش	فراوانی	تهران	آذربایجان شرقی	مازندران	اردبیل	قزوین	گیلان	همدان	خراسان	کرمان	فارس	قم	اصفهان	مرکزی	خوزستان	لرستان	کرمانشاه	زنجان	آذربایجان غربی
p.M1T	۱	۱																	
p.K68E	۱													۱					
p.G85E	۱	۱																	
c.406-8T>C	۱												۱						
c.406-6T>C	۱		۱																
c.406-3T>C	۱						۱												
p.D110H	۱	۱																	
p.R117H	۱		۱																
p.A120T	۳		۲																
p.I148T	۳		۲																
p.R170H	۱	۱																	
p.D192G	۲												۲						
p.R334W	۶	۱	۱									۲		۱					
p.T338I	۱	۱																	
c.1525-1G>A	۴	۳	۱																
p.F508del	۹۰	۲۴	۵۱			۲	۲	۲	۲	۲					۲	۲	۲	۱	
p.S466X	۱۲	۲	۲					۲	۲				۴						
p.L467F	۱	۱																	
c.1548delG	۱		۱																
p.I506T	۲	۲																	
c.1677delTA	۲۰	۹	۱۰			۱													
p.G542X	۱۱	۱	۵			۱							۴						
p.S549R	۲	۲																	
p.Y563X	۲	۲																	
p.A566D	۲												۲						
c.1898+1G>T	۲													۲					
c.2183_2184delA AinsG	۱۵	۸			۱			۲			۲				۲				
c.2576delA	۱													۱					
c.2043delG	۳		۲																
c.2184insA	۳		۳																
p.R785X	۲																	۲	
c.2183AA>G	۵		۵																
c.2752- 1_2756delGGTGG CinsTTG	۲														۲				

[16] Mehta A, Bush A. Beyond chloride transport: CFTR in the 21st century--introductory remarks to a new state of the art series. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:289-291.

[17] O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891-1904.

[18] Kopelman H. Cystic fibrosis. 6. Gastrointestinal and nutritional aspects. *Thorax* 1991; 46:261-267.

[19] Wine JJ, Kuo E, Hurlock G, Moss RB. Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. *Pediatrics* 2001; 107:280-286.

[20] Guggino WB. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell* 1999; 96:607-610.

[21] Mainz J, Hammer U, Rokahr C, Hubler A, Zintl F, Ballmann M. Cystic fibrosis in 65- and 67-year-old siblings. clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789+5G-->A. *Respiration* 2006; 73:698-704.

[22] Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'Ava-Santucci J, Dusser D. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004; 3:203.

[23] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4-S14.

[24] Hall SK, Stableforth DE, Green A. Sweat sodium and chloride concentrations--essential criteria for the diagnosis of cystic fibrosis in adults. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:318-320.

[25] Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:S144-146.

[26] Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, Jacobs SS, Ruoss SJ. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2006; 130:995-1002.

[27] Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bibi H, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:1208-1215.

[28] Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126:1215-1224.

[29] Safinejad K, Darbouy M, Kalantar SM, Zeinali S, Mirfakhraie R, Yadegar L, Houshmand M. The prevalence of common CFTR mutations in Iranian infertile men with non-CAVD obstructive azoospermia by using ARMS PCR techniques. *J Assist Reprod Genet* 2011.

[30] Rabbani B, Mahdieh N, Ashtiani MT, Larijani B, Akbari MT, New M, et al. Mutation analysis of the CYP21A2 gene in the Iranian population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16:82-90.

[31] Klinger K, Horn GT, Stanislovitis P, Schwartz RH, Fujiwara TM, Morgan K. Cystic fibrosis mutations in the Hutterite Brethren. *Am J Hum Genet* 1990; 46:983-987.

[32] Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M, Riordan JR. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68:809-818.

[33] Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van Cong N, Frezal J, Brown VA, Barker D, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318:380-382.

[34] Morales MM, Capella MA, Lopes AG. Structure and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:1021-1028.

[35] Vergani P, Lockless SW, Nairn AC, Gadsby DC. CFTR channel opening by ATP-driven tight dimerization of its nucleotide-binding domains. *Nature* 2005; 433:876-880.

[36] Chen TY, Hwang TC. CLC-0 and CFTR: chloride channels evolved from transporters. *Physiol Rev* 2008; 88:351-387.

[37] Gadsby DC, Vergani P, Csanady L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440:477-483.

ادامه در صورت فقدان این جهش‌ها از تعیین توالی بهره بگیرند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات آقایان محمد رضا منصوری، علی

ایدی و حسن بوستانی به خاطر پیشنهادهای ارزشمندشان قدردانی می نمایند.

منابع

[1] Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003; 63:400-409.

[2] Modaresi M, Faghilinia J, Baharzadeh F. Cystic fibrosis prevalence among a group of high-risk iranianchildren. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30:248-254.(Persian).

[3] Dastgiri S, Pourbonyadi MJ, Mirzae T. Prevalence of abnormalities genetically in east Azarbaijan province. *Urmia Med J* 2010; 21:339-346.(Persian).

[4] Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European union. *J Cyst Fibros* 2008; 7:450-453.

[5] Lewis HA, Buchanan SG, Burley SK, Connors K, Dickey M, Dorwart M, et al. Structure of nucleotide-binding domain 1 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *EMBO J* 2004; 23:282-293.

[6] Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (Tg)m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest* 1998; 101:487-496.

[7] Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67:471-485.

[8] Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35:100-106.

[9] Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *J Chronic Dis* 1958; 7:58-90.

[10] Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72:62-80.

[11] Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros* 2011; 10:71-85.

[12] Penketh A, Pitt T, Roberts D, Hodson ME, Batten JC. The relationship of phenotype changes in *Pseudomonas aeruginosa* to the clinical condition of patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 605-608.

[13] Frossard PM, Hertecant J, Bossaert Y, Dawson KP. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis: clinical severity of mutation S549R(T->G). *Eur Respir J* 1999; 13:100-102.

[14] Monajemzadeh M, Mokhtari S, Motamed F, Shams S, Ashtiani MT, Abbasi A, et al. Plasma ghrelin levels in children with cystic fibrosis and healthy children. *Arch Med Sci* 2013; 9:93-97.

[15] Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:292-298.

- Iranian patients: detection of DeltaF508, G542X, W1282X, A120T, R117H, and R347H mutations. *J Trop Pediatr* 2004; 50:359-361.
- [50] Elahi E, Khodadad A, Kupersmidt I, Ghasemi F, Alinasab B, Naghizadeh R, et al. A haplotype framework for cystic fibrosis mutations in Iran. *J Mol Diagn* 2006; 8:119-127.
- [51] Alibakhshi R, Kianishirazi R, Cassiman JJ, Zamani M, Cuppens H. Analysis of the CFTR gene in Iranian cystic fibrosis patients: identification of eight novel mutations. *J Cyst Fibros* 2008; 7:102-109.
- [52] Alibakhshi R, Zamani M. Mutation analysis of CFTR gene in 70 Iranian cystic fibrosis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5:3-8.
- [53] Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, Bilan N. Spectrum of CFTR gene mutations in Iranian Azeri Turkish patients with cystic fibrosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15:89-92.
- [54] Dooki MR, Akhavan-Niaki H, Juibary AG. Detecting common CFTR mutations by reverse dot blot hybridization method in cystic fibrosis first report from northern Iran. *Iran J Pediatr* 2011; 21:51-57.
- [55] Mahdih N, Rabbani B, Wiley S, Akbari MT, Zeinali S. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss in Iran in comparison with other populations. *J Hum Genet* 2010; 55:639-648.
- [56] Mahdih N, Shirkavand A, Raeisi M, Akbari MT, Tekin M, Zeinali S. Unexpected heterogeneity due to recessive and de novo dominant mutations of GJB2 in an Iranian family with nonsyndromic hearing loss: implication for genetic counseling. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402:305-307.
- [57] Farjadian S, Moghtaderi M, Kashef S, Alyasin S, Najib K, Saki F. Clinical and genetic features in patients with cystic fibrosis in southwestern Iran. *Iran J Pediatr* 2013; 23:212-215.
- [58] Radpour R, Gourabi H, Gilani MA, Dizaj AV, Rezaee M, Mollamohamadi S. Two novel missense and one novel nonsense CFTR mutations in Iranian males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 2006; 12:717-721.
- [59] Kholghi Oskooei V, Esmaili Dooki MR, Tabaripour R, Mirzajani S, Pourbagher R, Akhavan-Niaki H. CFTR haplotypes in northern Iranian population. *Gene* 2013; 512:55-60.
- [38] Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration* 2007; 74:241-251.
- [39] Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73:1251-1254.
- [40] Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem B, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991; 10:214-228.
- [41] Southern KW. delta F508 in cystic fibrosis: willing but not able. *Arch Dis Child* 1997; 76:278-282.
- [42] Population variation of common cystic fibrosis mutations. the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Hum Mutat* 1994; 4:167-177.
- [43] Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994; 266:107-109.
- [44] Mahdih N, Rabbani B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: a meta-analysis of carrier frequency. *Int J Audiol* 2009; 48:363-370.
- [45] Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quere I, Fattoum S, et al. Distribution of CFTR mutations in cystic fibrosis patients of Tunisian origin: identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet* 1996; 4:20-24.
- [46] Schwartz M, Johansen HK, Koch C, Brandt NJ. Frequency of the delta F508 mutation on cystic fibrosis chromosomes in Denmark. *Hum Genet* 1990; 85:427-428.
- [47] Onay T, Topaloglu O, Zielenski J, Gokgoz N, Kayserili H, Camcioglu Y, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet* 1998; 102:224-230.
- [48] Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, et al. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet* 1992; 50:222-228.
- [49] Jalalirad M, Houshmand M, Mirfakhraie R, Goharbari MH, Mirzajani F. First study of CF mutations in the CFTR gene of

Review Article

Cystic fibrosis and distribution and mutation analysis of CFTR gene in Iranian patients

Mohammad Reza Havasian (M.Sc)¹, Jafar Panahi (M.Sc)¹, Nejat Mahdih (Ph.D)^{*2}

1 - Student Research committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2 - Deputy of Research and Technology, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

(Received: 25 Sep 2013; Accepted: 20 Jan 2014)

Cystic fibrosis is one of the most lethal multi-system disorders and is the most common autosomal recessive disease in Caucasians. The related protein is named cystic fibrosis transmembrane conductive regulator (CFTR). Various mutations in CFTR gene have been reported to cause CFTR loss of function and diseased phenotype. The most prevalent mutation is $\Delta F508$, deletion of phe at position 508. Here, we briefly explain clinical features and diagnostic methods of the disease firstly, and then the genetics of the disease and its mutations as well as genetic studies in Iranian populations are reviewed. Up to now, totally 56 different mutations have been reported in Iranian patients which 8 of them reported for the first time. Seven common mutations in this population are as follows p.F508del (33.33%), c.1677delTA (7.41%), c.2183_2184delAAinsG (5.56%), p.N1303K (4.81%), c.2789+5G>A (4.44%), p.S466X (4.44%) and p.G542X (4.07%).

Keywords: Cystic fibrosis, CFTR, Iranian population

* Corresponding author: Fax: +98 2833354362; Tel +98 23 33354161

mahdih@modares.ac.ir

How to cite this article:

Havasian M, Panahi J, Mahdih N. Cystic fibrosis and distribution and mutation analysis of CFTR gene in Iranian patients. koomesh. 2014; 15(4): 431-440

URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-2167-1&slc_lang=fa&sid=1