کومش- جلد ۱۵، شماره ٤ (پیاپی ۵۲)، تابستان ۱۳۹۳

مقاله مروری

بیماری فیبروز کیستیک و پراکندگی و آنالیز جهش‌های ژن CFTRدر بیماران ایرانی

محمدرضا 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 فیبروزکیستیک (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، ΔF508، یا حذف فنیل‌آلانین در موقعیت شماره ۵۰۸ پروتئین، است. در این‌جا، ابتدا ویژگی‌های بالینی، راه‌های تشخیص بیماری ارائه‌شده 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: فیبروز کیستیک،CFTR، جمعیت ایران.

مقدمه

فیبروزکیستیک(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 اروپایاد 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 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 بیماریCFTRنام 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 تنظیمییون کلر نقش ایفا می‌کند. در ریه، CFTRدر غشاءآپیکال سلول‌های دیواره راه‌های هوایی قرار دارد. با هیدرولیز ATP و با فسفوریلاسیون وابسته به

* نویسنده مسئول، تلفن:۸۱۴۵۵۴۷۷ – ۰۲۱ نمابر:۸۱۴۵۴۳۲۵– ۰۲۱

Email: mahdieh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۳۰

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

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 فیبروزکیستی در نژادهای مختلف و گروه‌های قومی [۳و۸]

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

جهش‌های متعددی در ژن CFTR گزارش شده است که منجر به کاهش کارکرد پروتئینCFTRو بروز فنوتیپ بیماری می‌شود [۷,۶]. شایع‌ترین جهش، ΔF508، یا حذف فنیل‌آلانین در موقعیت شماره ۵۰۸ پروتئین، منجر به نقص پردازش و تخریب در دستگاه گلژی می‌شود. در آمریکا، ۴۹/۱٪ از بیماران جهش ΔF508 را به صورت هموزیگوت و ۳۸/۳٪ 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 درقرن 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) [۱۴,۱۱]. 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 به‌علت 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، حفظ‌کنندهpH قلیایی 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 نمکیایون نیروی پیش‌برنده اسمزی را برای حرکت آب در درون بافت‌ها برقرار می‌کند. نقل و انتقال غیرطبیعییون 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 غددتنفسی، پانکراس، روده، صفراوی و دستگاه تناسلی مردان می‌شود [۲۱]. فقدان مادرزادی دو طرفه مجرای دفران (Congenital bilateral absence of the vas deferensCBAVD) یک شکل فیبروز 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 CFدر جوامع مختلف متفاوت است بروز CBAVD هم در جمعیت‌های مختلف، فرق دارد [۲۲,۴].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

جدول ۲. ویژگی‌های فنوتیپی برای تشخیص CF[۲۲]

علائم بالینی
۱. بیماری مزمن Sinopulmonaryکه با علایم زیر مشخصمیشود: الف) استقرار مداوم/عفونت با پاتوژنهای معمول CF ازجمله 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 پارانازال ه. چماقی شدن دیجیتال
۲.اختلالات گوارشی وتغذیه ای غیرنرمال شامل: الف) روده: انسداد مکونیوم، سندرم انسداد انتهای روده، پرولاپس مقعدی ب) پانکراس: نارسایی پانکراس، پانکراتیت عودکننده ج) کبدی: بیماری مزمن کبدی آشکارشده با شواهد بالینی یا هیستولوژیک با سیروز صفراوی کانونیاسیروزMultilobular د) تغذیه: عدم رشد (سوءتغذیه پروتئین و کالری)، کاهش پروتئین و ادم و عوارض ثانویه به علت کمبود و یتامینهای محلول درچربی
۳ .سندرم ازدست دادن نمک: کاهش حادنمک، آلکالوز متابولیک مزمن
۴.اختلالات دستگاه ادراری وتناسلی مردان منجربه آزواسپرمی انسدادی (CBAVD)

تشخیص بیماری. افراد مبتلا بـه CF معمـولاً بـه یکـی از راه‌های زیر شناسایی می‌شوند: ۱) غربالگری نـوزاد، ۲) شـک بالینی بر اسـاس علائـم، یـا ۳) غربـالگری اعضـای خـانواده افرادی‌که تشخیص داده شده‌اند. در موارد مشکوک، شناسـایی بیماری با یک تست عرق کلرید در یک مرکز مرجعCF آغـاز خواهد شد و پـس از تجزیـه و تحلیـل ژنتیکـی و یـا تسـت اختلاف پتانسیل بینـی(Nasal potential difference,NPD)، درصورت نیاز، تشخیص داده خواهد شد [۲۲]. زمانی که سطح کلرید بزرگ‌تر یا برابـر ۶۰ میلـی‌مـول بـر لیتـر باشـد نتـایج آزمایش کلریـد عـرق در بـالغین از نظـرCFمثبـت مـی‌باشـد [۲۳,۸]. در سطح ۷۰ میلی‌مول بر لیتریا بیش‌تر، حساسـیت و اختصاصی بودن آزمون در ۱۰۰٪ است [۲۴]. سطح کلرید بین ۴۰ و ۵۹ میلی‌مول بر لیتر، به‌عنوان نتیجه متوسط و در مقادیر ۳۹ میلی‌مول بر لیتریا کم‌تر، احتمال CF کم است. آزمایش بـه فواصل زمانی ۶ تا ۱۲ ماه مناسب پیگیری و تکرار می‌شود تا زمانی که تشخیص قطعـی بـه‌دسـت آیـد [۲۳]. درحـالی کـه بسیاری از افراد مبتلا بهCF، نتایج آزمون کلریـد عـرق مثبـت دارند مواردی نیز به خصوص باCFغیرمعمول دیده شده اسـت که افراد مبتلا با ۲ جهش ژنتیکی، نتیجه آزمـون عـرق کلریـد برای CF منفی است [۲۶,۲۵,۲۲]. در بیماران مبتلا به CF غیر معمول، نتایج آزمون NPD ممکـن اسـت بـا CF مثبـت و یـا مقادیر بینابینی باشد(جدول ۳) [۲۷]. به طور کلـی، بـا وجـود یکیبا چند مورد از ویژگی‌های زیر تشخیص CF امکـان‌پـذیر است: الف) ناهنجاری CFTR بـه دلیـل وجـود دو جهـش در ژنCFTR، مقـادیر کلریـد عـرق QPI)Quantitative pilocarpine iontophoresis)بیش‌تر از ۶۰ mEq/L، یا NPD ویژهCF ب) در بیمار جوانی که ممکن است علائم بیمـاری را نشان نداده اما یکی از بستگان درجـه یـک او مبتلاسـت و دو جهش در ژن CFTR دارد یا اندازه‌گیری کلر عرق بیش‌تـر از ۶۰mEq/Lدارد ج) در برنامه غربالگری نـوزادان، بـر اسـاس غلظـت‌هـای سـرمی بـالا(Immunoreactive trypsin IRT) (تریپسینوژن فعال ایمنی) و وجود دو جهـش در ژنCFTRیـا مقادیر ناهنجار کلرید عرق د) در رحم، با وجود دو جهـش در ژن CFTR.

درحـال حاضـر، بـیش از ۱۸۰۰ جهـش در ژن کدکننده CFTRگزارش شده است، اما بیش‌تر این‌ها با بیماری هم‌راه نیستند [۲۳]. تاکنون بیست و سـه آلـل شناسـایی شـده است که اختلال کارکردی در هرکدام مـی‌توانـد سـبب علایـم بالینی CF گردد و ۲ مورد از این‌هـا در حـدود ۸۵٪ از افـراد مبتلا به اینااختلال قابل شناسایی است. به این معنی که تجزیـه و تحلیل ژنتیکی ممکن است در حدود ۱۵٪ از بیماران مبـتلا به CFتشخیص قطعی را فراهم نسـازد [۲۳]. بنـابراین، تسـت کلرید عرق،NPDو تجزیه و تحلیل ژنتیکی به صورت ترکیبـی می‌تواند برای کمک به تاییدیا رد تشخیص در برخی از مـوارد مفید باشد [۲۲]. تشخیصCFبرای بیماران و خانواده‌های آن‌ها مهم است، اما خوش‌خیم نیست. افراد و خانواده‌ها ممکن است

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

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

برای تشخیص مولکولی بیماری CFباید ژنCFTRرا بررسی کرد. در کشور ما، برای صرفه‌جویی و کم شدن هزینه‌ها پیشنهاد می‌شود در گام اول، جهش‌های شایع این ژن که در ادامه ذکرشده‌اند 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 اگزون‌های این ژن تعیین توالی شوند.

جدول۳. آزمایش‌های تشخیصی در CF

آزمایش	نتایج مثبت برای CF	مزیت‌ها و ضعف‌ها	
		مزیت	ضعف
سطح کلرید عرق	≤۶۰ میلی مول در لیتر، نشاندهندهCF ≤ ۳۹ میلی مول در لیتر، بعیدبودنCF ۴۰-۵۹ میلی مول در لیتر، متوسط	سطح بالای کلرید عرق شواهدی قوی برای CF است	ممکن استCF با سطوح متوسط و یا پایین کلریدعرق باشد؛ سطوح بینابینی در موارد غیرمعمول نیازبه تکرارتست کلرید سطح عرق یا تست بیشتر NPD یا آنالیز ژنتیکی دارد
NPD	≤۳۰ mV پیشنهاد دهنده CF است پاسخ مربوط به کلرید-صفر، تزریق باisoproterenol ممکن است به ردCF کمک کند	میتواندبه تشخیص CF غیر معمول یا به رد CF کمک کند	با توجه به همپوشانی بین مقادیرنرمال و مقادیرCF، تنها دلیل قطعی برای تشخیص نیست
آنالیز ژنتیکی	وجود ۲ ژن جهش CFTR شناخته شده مسبب بیماری بر روی ۲ کروموزوم (نه دو جهش بر روی یک کروموزوم)	شناسایی ۲ جهش شناخته شده قدرت تشخیص را افزایش می دهد	تا ۱۵٪ از افراد CF جهش های نادر یا ناشناخته دارند

ساختار و کارکرد پروتئینCFTR. CFTRیکی از چند عضو از پروتئین‌هایABC 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 اسیدآمینه است [۳۴،۳۳]. جهش‌های این ترانسپورتر منجر به CF می‌گردد کهیک اختلال اتوزومی مغلوب کشنده است، در این جهش تنظیم غیرطبیعی کانال اپی‌تلیال کلر با پاتوفیزیولوژی بیماری در ارتباط است. ساختار CFTR متشکل از انتهای آمینویدرون سلولی که به دنبال آن شش دومن سراسر غشایی (TMD1transmembrane domain1-2)، اولین دوم متصل‌شونده به نوکلئوتید (NBD1)، یکدومن تنظیمی بزرگ (R) (که غنی از جای‌گاه‌های فسفریلاسیون کینازی وابسته به cAMP است)، دومین دومن گذرنده غشایی (TMD2) و NBD2(Nucleotide-binding domain)است.

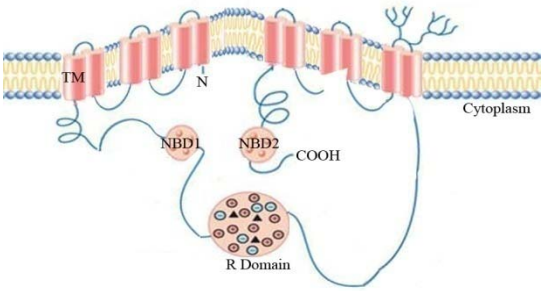
دومن‌هایNBDیک دیمر سربهدم می‌سازند [۳۵]. فسفریلاسیون بسیاری از ریشه‌های سرین دومن R پیش‌شرط کارکرد پروتئینCFTR است [۳۶]. به محض اتصال ATP به دومن‌هایNBD، این دو دومن به هم نزدیک شده و دوATP را به صورت ساندویچی در بر می‌گیرند. سپس پیغامی از طریق نواحی سیتوپلاسمی فرستاده می‌شود تا ناحیه گذرنده غشایی دریچه کانال را باز کند [۳۷]. عمل‌کردCFTR نه تنها برای حمل و نقل کلرید مهم است بلکه این کانال می‌تواند با دیگر ترانسپورترهایی که بازدارنده تعاملگر با آن‌هاست میان‌کنش داشته باشد. جهش در هرکدام از این دومن‌ها می‌تواند پیامدهای فنوتیپی ویژه خود را داشته باشد، البته جهش‌هایCFTR به دو طریق مختلف دسته‌بندی می‌شوند یابر اساس اثرات خود بر عمل‌کردCFTRیا نقص اساسی مولکولی(شکل ۱) [۳۸].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

جدول۴: 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
IIبیش از ۸۰ ٪ جهش ها	فراورده پروتئینی به مسیرهای درون سلولی وارد نمی شود	فنوتیپ معمول CF	بد معنی و حذف آمینو اسید	phe508del, R1066C, A561E, N1303K
IIIدر حدود ۲ تا ۳ ٪ جهش ها	فراورده پروتئینی به غشا منتقل میشود اما کارکردی ندارد	فنوتیپ معمول CF	بد معنی	G551D
IV کمتر از ۲ ٪ جهش ها	فراورده 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 الکترولیت های عرق طبیعی است و پاتولوژی یک اندام (CBAVD)	بد معنی وجایگاه پیرایش	5T variant of intron 8 poly T region, 3272-26 A>G, E554A, 3849+10kbC>T

*آمارها مربوط به کشورهای اروپایی است



شکل ۱: ساختار شماتیک پروتئین CFTR

ژنتیک بیماری. ژن CFTR دارای ۲۷ اگزون بوده و منطقه‌ای به‌طول حدود ۲۵۰ کیلوباز را بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ (7q31.2) فرا می‌گیرد. پروموتر 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 نتیجهیک جهش است، حذف سه جفت باز (حذف کدون) که منجر به از دست رفتن فنیل‌آلانین در موقعیت ۵۰۸ در پروتئین می‌شود (phe508delیاΔF508) [۴۱]. در بسیاری از جوامع، این جهش در حدود ۶۶٪ از جهش‌های CFTR را به خود اختصاص می‌دهد [۴۲]. چرا phe508del چنین شایع 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 آلل‌هایphe508del از یک روی‌داد 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 ۳۵delGدر 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) phe508delشیوع 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 دارایک 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

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

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 فراوانیآن در ترکیه ۱۸/۸٪ می‌باشد [۴۷]. البته، در بعضی جمیت‌های بسته (ایزوله) به جای این جهش ممکن است جهش‌های دیگری داراییک اثر بنیان‌گذار باشند مثلاً در یهودیان اشکنازی جهش W1282X (با فراوانی ۶۰٪) ازphe508del(با فراوانی ۲۲٪) شایع‌تر است [۴۸] اگرچهphe508del شایع‌ترین جهش CFTRاست پراکندگی این جهش در کشورهایی آسیایی و از جمله کشور ما نسبتاً کم‌تر است و فراوانی جهش‌های دیگر نیز تاحدودی بالاست [۴۹-۵۳]. جهش‌هایی که در خاورمیانه نسبتاً شایع هستند عبارت‌اند از:ΔF508 (۲۸/۴٪)، W1282X (۱۹/۷٪)، N1303K (۴/۷٪)، G542X (۴/۴٪)، R347H (۳/۶٪) و ۳۸۴۹+۱۰kbC>T (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. اینجهش‌ها در بسیاری از موارد به صورت هتروزیگوت مرکب دیده می‌شوند. به زبان دیگر، مانند بسیاری از بیماری‌های دیگر ناهمگنی جهشی در بیماران ایرانی بالاست [۵۵،۵۶] که 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 جمیت ایران صورت گرفته است(جدول ۵)؛ در مطالعه علی بخشی و همکاران در سال ۲۰۰۸ که به‌منظور آنالیز جهش‌هایCFTR 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 بیمارCF در جنوب غربی ایران شایع‌ترین جهش در ژن CFTR نیزΔF508 گزارش شد [۵۷]. مطالعات دیگری نیز در زمینه شناساییجهش‌های بیماران CF انجام شده است اما تنها این دو مطالعه از نظر گستره جهش‌ها کامل بودند یعنی در این دو مطالعه تمام اگزون‌ها تعیین توالی شده‌اند در حالی که در بررسی‌های دیگر به مطالعه چند جهش شایع اکتفا شده است. مطالعاتی نیز بر روی جمیعت 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 اگزون ۱۱ و ۲ جهش بدمعنی در اگزون‌های ۴ و ۷ ژن CFTR گزارش شد [۵۸]. تاکنون، درمجموع ۵۶ جهش در بیماران 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.

جدول۵ .مطالعات انجام شده بر روی ژن CFTR در جمعیت های ایرانی

گروه مطالعه	تعداد	نوع ودرصد جهش	منبع
مردان نابارور ایران	۵۳	F508=5, G542x=4, R117H=0, W1282X=0, N1303K=0	صفی نژاد ۲۰۱۲ (۲۹)
بیماران جنوب غربی کشور	۴۵	F508=21	فرجادیان ۲۰۱۳(۵۷)
مردان فاقد مجرای دوطرفه	۱۱۲	K536X=1, Y122H=1, T338A=1	رادپور۲۰۰۶(۵۸)
شمال ایران هاپلوتایپ	۶۰	F508=۲۱	خلقی ۲۰۱۲(۵۹)
شمال ایران	۳۰	F508=13, G542x=0, R347H=0, W1282X=0, N1303K=0	اسماعیلی ۲۰۱۰(۵۴)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

جدول۶. پراکندگی جهش های ژن CFTR در جمعیت های ایران(۵۰و۵۱و۵۳)

جهش	فراوانی	تهران	آذربیجان‌شرقی	مازندران	اردبیل	قزوین	گیلان	همدان	خراسان	کرمان	فارس	قم	اصفهان	مرکزی	خوزستان	لرستان	کرمانشاه	زنجان	آذربایجان‌غربی
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		۳																
p.I148T	۳		۳																
p.R170H	۱	۱																	
p.D192G	۲												۲						
p.R334W	۶	۱	۱									۲		۱		۱			
p.T338I	۱	۱																	
c.1525-1G>A	۴	۳	۱																
p.F508del	۹۰	۲۴	۵۱			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_2184delAAinsG	۱۵	۸			۱			۲			۲					۲			
c.2576delA	۱													۱					
c.2043delG	۳		۲	۱															
c.2184insA	۳		۳																
p.R785X	۲																	۲	
c.2183AA>G	۵		۵																
c.2752-1_2756delGGTGGCinsTTG	۲														۲				

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

c.2789+5G>A	۱۲	۲	۶			۱											۱	۲
p.S945L	۲													۲				
c.3120+1G>A	۵										۲			۳				
c.3121-1G>A	۲													۲				
c.3130delA	۴					۴												
p.P1013L	۱	۱																
p.T1036I	۱					۱												
p.R1066C	۱		۱															
p.L1077P	۱												۱					
p.T1086I	۱													۱				
R1158X	۲		۲															
p.R1162X	۴	۲													۲			
p.K1177X	۵	۳			۲													
c.3849+5G>A	۱		۱															
c.3850-24G>A	۱	۱																
c.4005+1G>A	۲	۲																
p.K1302X	۲		۲															
p.N1303K	۱۳	۷				۳	۲											۱
p.Q1412X	۱	۱																
p.S1455X	۱												۱					
c.186-?_296 +?del (large deletion)	۱																	
c.1342-?_1524+?del	۱															۱		
c.406-?_1716+?del	۲									۲								
تعداد کل (درصد)	۲۷۰	۷۹ (۱۰.۷۴)	۱۰۱ (۳۷.۴۱)	۱ (۰.۳۷)	۳ (۱.۱۱)	۱۳ (۴.۸۲)	۲ (۰.۷۴)	۹ (۳.۳۳)	۴ (۱.۴۸)	۴ (۱.۴۸)	۲ (۰.۷۴)	۲ (۰.۷۴)	۵ (۱.۸۵)	۱۴	۲ (۴.۴۴)	۶ (۲.۲۲)	۴ (۱.۴۸)	۵ (۱.۸۵)	۳ (۱.۱۱)

نتیجه‌گیری

فیبروز کیستیک شایع‌ترین بیماری اتوزومی مغلوب در سفیدپوستان است. بیماری با فراوانی‌های متفاوت در تمام گروه‌های نژادی و قومی رخ می‌دهد؛ جهش ΔF508 در ژن CFTR فراوان‌ترین جهش عامل بیماری‌زایی در بسیاری از جوامع است. در کشور ما مطالعات متعددی بر روی بیماران مبتلا به CF گزارش شده است که بیش‌تر آن‌ها به بررسی‌هایبالینی بیماران مربوط است. با این وجود، تاکنون آمار دقیقی در مورد بروز بیماری در کشور ارائه نشده است ولی فراوانی بیماری احتمالاً رقمی بین آمار بیماری در اروپا و شرق آسیا باشد. گزارش‌هایی که به ژنتیک بیماری پرداخته‌اند کم‌تر بوده که عمدتاً کامل نیستندیعنی تنها چند جهشی که در کشورهای اروپایی شایع است را مطالعه کرده‌اند که به غیر از ΔF508، بقیه موارد در ایران بسیار کمیاب هستند. تنها در سه مطالعه از تعیین توالی ژن CFTR برایافتن همه جهش‌های اگزونی استفاده کرده‌اند. برای تشخیص بیماری ابتدا باید جهش‌های شایع در بیماران ایرانی–و نه جهش‌های بیماران اروپایی– به کمک روش‌های مبتنی بر PCR غربالگری و در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

ادامه در صورت فقدان ایـن جهـش‌هـا از تعیـین تـوالی بهـره بگیرند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات آقایان محمد رضا منصوری، علـی ایدی و حسن بوستانی بـه خـاطر پیشـنهادهای ارزشمندشـان قدردانی می نمایند.

منابع

[1] Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetis 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, Faghihinia 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, Conners 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.

[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.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

[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. thecystic 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] Mahdieh 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 Iranian patients: detection of DeltaF508, G542X, W1282X, A120T, R117H, and R347H mutations. J Trop Pediatr 2004; 50:359-361.

[50] Elahi E, Khodadad A, Kupershmidt 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] Mahdieh 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] Mahdieh 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, Esmaeili Dooki MR, Tabaripour R, Mirzajani S, Pourbagher R, Akhavan-Niaki H. CFTR haplotypes in northern Iranian population. Gene 2013; 512:55-60.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]

Rewive Article

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

Mohammad Reza Havasian (M.Sc)[1], Jafar Panahi (M.Sc)[1], Nejat Mahdieh (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 ΔF508, 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

mahdieh@modares.ac.ir

How to cite this article:

Havasian M, Panahi J, Mahdieh N. Cystic fibrosis anddistribution 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

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2023-03-25]