

TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLERDE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

Dr. Erol BAYSAL

FRCP (London) Consultant Molecular Geneticist Head of Molecular Genetics Unit Senior Lecturer
Dubai Genetic & Thalassemia Center PO Box 9115, UAE
emerinah@emirates.net.ae

β -Talasemi çok çeşitli Fenotipi olan bir hastalıktır. Son yirmi yıl içinde yapılan araştırmalar, değişken fenotiplerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bir çok fenotipin moleküler patolojisini ortaya çıkarmıştır. Bu sunumda sizlere β -talasemi taşıyıcılarında ve hastalarda görülen genotip-fenotip ilişkilerini anlatacağım.

Belli bir hastalığın mutasyonu (GENOTİPİ) ile hastalığın klinik ağırlığı (FENOTİPİ) arasındaki ilişkiye "GENOTİP/FENOTİP KORELASYONU" adı verilir. Bu bağlantılar bir hastalığın patofizyolojisinin açıklanmasında çok önemli rol oynar. Üç değişik gen; β^{++} , β^{+} , β^0 kombinasyonları, hastalığın hafif veya ağır seyrinin derecesini belirler. Bazı durumlarda mevcut farklı genotipler, hastalığın ağırlığını olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilirler. Bunlardan biri ALFA TALASEMİ SENDROMUNUN birlikte geçişi ve GAMMA ZİNCİR SENTEZİNİN yüksek oluşudur.

Alfa talasemi geçişli β^0 -Talasemi major hastalarında α Zincir sentezini azaltan mutasyon olduğundan, α ve β zincirleri arasındaki dengesizlik azalarak daha sağlıklı bir fenotiple karşılaşmak mümkündür. Buna α -Talasemi ve β -Talaseminin birlikte yoğun olduğu bölgelerde oldukça sık rastlanır. Mesela Körfez Arap Ülkelerinde β -Talasemi oranı yüksektir. Bu bölgelerde α -Talasemi oranı %50 gibi hayli yüksek bir oranda olduğundan, β -Talasemi majör hastaların hemen hemen yarısında ayrıca α -Talasemi mutasyonu bulunur. Bu durumlarda hastanın fenotipinde bazen az bazen de kaydedeğer bir gelişme olduğu görülebilir.

Bazı durumlarda ise gamma zinciri üretimi artar. β -talasemi hastaları, HbA yokluğunu, HbF üretimini artırarak dengelemede çalışırken, gamma zinciri üretimini artırmış olurlar. Ancak bu yükselme Hba fonksiyonunun yerini tutabilecek kadar yüksek değildir. Bununla beraber bazı β -talasemi hastalarında Hpfh (fetal hemoglobinin kalıtımsal sürekliliği) kalıtımsal direnci saptanır ki Hbf daha yüksek seviyelerde görülebilir ve yetişkinlik çağlarında da devam eder. Hastalar ayrıca gamma globin genlerinin uyarılmasıyla ilgili başka kalıtımsal mutasyonlar almış olabilirler. Örneğin xmn-1 polimorfizmi veya $\delta\beta$ -talasemi mutasyonları, fetal hb sentezinin yetişkinlerde %5-15 artırarak globin zincirinin dengesizliğini azaltmak suretiyle talaseminin ağır seyrini azaltır. xmn-1 mutasyonu fetal hemoglobin geninin yüksek Hbf üretimi ile doğru orantılıdır. Bununla kalmayıp bazı durumlarda örneğin hbss (orak hücre anemisinde) hastaların semptomlarının hafifleşmesinde önemli rol oynar.

Genotip ve fenotip korelasyonunun önemli olduğu diğer durumlar şunlardır; talasemi hastalarının ne tür bir tedavi görmesi gerektiği, hangi genotip durumlarda hafif, orta ve ağır klinik fenotiplerinin beklentileri, erken tanıda fenotip beklentileri, genetik taramalarda tipik olmayan (atipik) genotiplerin açıklanması.

β-TALASEMİ TAŞIYICILARI:

Tipik β-talasemi taşıyıcıları, klinik anomalileri olmayan, yalnızca kan sayımlarında düşüklük görülen ve kırmızı hücrelerin normalden daha küçük olduğu durumlardır. β-talasemi taşıyıcılarında genelde görülen tablo şöyledir; $mcv < 79fl$, $mch < 27pg$, $hba2 > 3.4\%$ ve $\alpha/\beta = 1.3-1.8$. belirtilen bu seviyeler bazı durumlarda örneğin α veya δ globin gen bozukluklarında farklı veriler verebilir. Sonuçta, β globin genindeki bozukluk (mutasyon) en önemli fenotip belirleyici etkindir.

β-TALASEMİ TAŞIYICILARI VE α -GEN ANOMALİLERİ:

β-talasemi taşıyıcıları eğer ebeveynlerinden α -talasemi bilhassa $-\alpha/-\alpha$ veya $-/\alpha\alpha$ veya δ globin genini alırlarsa bu mcv ve mch değerlerinde kısmen ve nispeten yükselmeye neden olur. Bazı durumlarda değerler normal seviyeye kadar ulaşabilir. Pratikte β-talasemi ve α -talaseminin yoğun olduğu yerlerde taramalar sonucu çıkan mcv seviyelerinin çok dikkatlice değerlendirilmeleri gerekir, çünkü birçok çift heterozigotlar (α ve β talasemi) gözden kaçabilir. Hbh hastalığının ($-\alpha$), β-talasemi heterozigot ile birlikte görüldüğü durumlarda mcv ve mch aşırı miktarda düşer ve çok ağır bir klinik ve genotip oluşturabilir. α -triplikasyonu (uc α geni) ile β-talasemi heterozigotunun birlikte olduğu durumlarda α/β sentez oranı bozulur ve β-talasemi intermedia genotipi ortaya çıkar. Bu durumlarda $hba2$ tipik β-talasemi heterozigotlarda görülen yüksek $hba2$ seviyesini gösterir (3.5-6.5%). bu durum yukarıda bahsedilen genotiplerin de moleküler yapısının tayin edilmesinde hayli yardımcı olur. α talaseminin β talasemi ile birlikte olduğu durumlarda α/β zincir sentez oranı bazen 1'den düşük olabilir ki bu α -talasemiye işaretler. Fakat 3 α geninin (α tripplikasyon) ile β-talasemi heterozigotun birlikte olduğu durumlarda bu oran 2.0'den de yüksek olabilir.

HETEROZİGOT β TALASEMİ VE δ GEN BOZUKLUKLARI:

Bilindiği gibi $hba2$, β talasemi taşıyıcılığının en önemli göstergesidir. Bazı durumlarda β-talasemi taşıyıcılarının $hba2$ seviyeleri normal veya sinirin üzerinde olabilir ($hba2$: 3.0-3.5%). Normal $hba2$, β-talasemi ve δ talasemi ile birlikte olabileceği çift heterozigot genotipinden kaynaklanabilir. Bu durumlarda δ talasemi cis veya trans olabilir. Her halukarde bu kişilerde düşük mcv ve mch görülür. Ayrıca α/β zincir sentez oranı β-talasemi taşıyıcıları düzeyinde olur. Bu değerlendirme β-talasemi taşıyıcıları ve α talasemi taşıyıcılarını birbirlerinden ayırmada da yardımcı olabilir. Normal $hba2/\beta$ -talasemi olan durumlardan biri de çoğunluğu yunan'lılarda görülen anormal β zincirinin üretildiği hb knossos ($\beta27 g \rightarrow t$) bozukluğudur. normal $hba2$, β geni ile aynı kromozomda bulunan ve β genine cis olan $\delta0$ mutasyonundan ($\delta0 59 -a$) kaynaklanır.

Aşağıda, delta genindeki bir mutasyonun gözden kaçırılması sonucu ortaya çıkan hüzünlü bir tablo örnek olarak verilmiştir;

Tablo: İtalyan asıllı bir çift evlendikten sonra aile kurmağa karar verirler. Kan testleri yapıldıktan sonra kadında klasik bir β -talasemi taşıyıcılığı ve kocasında da mikrositoz ve hipokromiya olmasına rağmen normal hba2 sonucundan hareket edilerek β talasemi olmadığı söylenir. Adamda düşük mcv ve mch olmasına rağmen bunun büyük bir olasılıkla α -talasemi olabileceği varsayıлып bu veri pek kaale alınmaz. Genetik danışman tarafından rahatlıkla risksiz bir hamilelik yapılabileceği müjdesi verilir. Bebek doğduğunda klasik bir β talasemi major teşhisi konulur. Yapılan moleküler analizler neticesinde annede akdeniz'de en yoğun mutasyon olan ivs-i-110 (g→a) babada da yine akdeniz'de yaygın olan cd 39 (c→t) mutasyonu bulunur. Babada ayrıca gözden kaçan ve hüzünlü sonuca sebep olan bir de corfu δ delesyonu (7.2kb) mutasyonu tespit edilir. Bu delesyon, δ geninin 5' başlangıç bölgesinin promoter kısmının tümünün kaybolmasına neden olur ve sonuç itibariyle normal hba2 seviyesinin oluşmasına neden olur. Böylelikle δ talasemi mutasyonu normal hba2 sonucu verdiği için babada β -talasemi olma ihtimali göz önünde bulundurulmaz!

	BABA CD 39 (C-T) / Corfu δ - Talasemi	ANNE IVS-I-110 (G- A) /A	BEBEK 10 AY CD 39 (C-T) / IVS-I-110 (G-A)
Hb (g/dl)	12.5	11.8	7.1
PCV (l/l)	0.373	0.368	0.227
RBC (1012/l)	5.99	5.59	2.97
MCV (fl)	62.3	64.9	76.4
MCH (pg)	20.9	21.1	23.9
MCHC (g/dl)	33.5	32.5	31.3
Hb F	<0.1	1.8	94.5
Hb A2	2.2	5.2	1.4

Normal hba2- β -talasemi seviyesi gösteren diğer bir talasemi çesidi de $\epsilon\gamma\delta\beta$ talasemi'dir. Bu sendrom, nadir görülmesine rağmen yeni doğan bebeklerde çok ağır anemi ve sarılık hastalığına yol açabilir. Bu sendromların genotiplerine bakıldığında, tüm çalısır normal β -globin kumesindeki genlerin hatta bazı durumlarda β -lcr bölgesinin delesyona uğradığı gözlemlenir.

Nadir görülen normal hba2- β -talasemi sendromlarından bir diğeri de corfu delta/beta talasemi'dir. Bu sendrom bir β -talasemi nokta mutasyonu (ivs-i-5 g \rightarrow a) ile δ geninin 7.2 kb büyüklükte bir delesyona uğramasından ortaya çıkar. Yukarıdaki örnekte bu mutasyondan bahsedilmiştir.

Normal hba2 görülen diğeri bir gurup sendrom da delta-beta talasemilerdir. Bunları diğeri β -talasemi çeşitlerinden farklı kılan yüksek hbf (fetal hb) ve dengesiz α/β zincir oranıdır. β -talasemi taramalarında kolayca gözden kaçabilecek çok nadir ve kompleks genotipler arasında α , δ ve β talasemi genotiplerini birlikte görmek mümkündür. Böyle durumlarda bütün bu genleri taşıyan kişilerde normal mcv ve normal α/β oranı, normal hba2 görmek mümkündür. Normal α/β zincir sentez oranı α ve β talasemi birlikteliğinden, normal hba2 seviyesi de δ ve β talaseminin birlikte olmasından kaynaklanır. Genelde bu gibi durumlarda dna teşhisi yapılmaksızın hematolojik analizlerin normal olarak gösterilmesi çok yüksek bir olasılıktır. Bu da tetkiklerin ne kadar güncel teknoloji ile yapılırsa o kadar güvenilir laboratuvar sonuçları elde edilebileceğinin ve neticede doğru bir teshis konulması açısından son derece önemli olduğunu vurgular.

HAFİF VE GİZLİ TAŞIYICILAR VE MUTASYONLAR:

Gizli taşıyıcı olarak adlandırdığımız β -talasemiler, heterozigot durumunda tamamıyla normal bir hematoloji teşkil ederler. Taramalar safhasında bu kişileri kan ve hematolik bulgularla ortaya çıkarmak mümkün değildir. Bunlar ancak bir β -talasemi intermedia durumunda, anne ve babanın mutasyonları tayin edildikten sonra ortaya çıkarlar. Gizli β talasemi mutasyonlarının en önemlileri sunlardır; -101 c \rightarrow t ve -92 c \rightarrow t değişimleri. Bunlar β geninin promoter bölgesinde regülatör görevi yapan belli komut içeren dizilerin mutasyona uğramasından ortaya çıkar. Bu mutasyonları taşıyan heterozigotlarda tüm kan sayımları, hba2, mcv, mch ve α/β zincir sentez oranı normal olur. Bu mutasyonlar genelde β -talasemi intermedia hastalarda ve neticede bu hastaların ebeveynlerinde retrospektif olarak tanımlanır.

Diğeri gizli veya çok hafif taşıyıcı durumları α geninin triplikasyona uğramasından kaynaklanır. Bu vakalar, çok hafif β -talasemi heterozigotunu andırır ve genelde hematoloji verileri normal olur. Hafif β -talasemi mutasyonları arasında ivs-i-6 (t \rightarrow c), cap+1, utr+6 gibi mutasyonlar bulunur. Heterozigot durumlarda mcv ve mch ve hba2 normal veya normalin hemen altında görülür. Homozigot durumlarda ise hematolojik veriler yüksek hba2 gösteren β -talasemi heterozigotunu andırır.

AĞIR β -TALASEMİ TAŞIYICILARI:

Heterozigot bir talasemi genotipi, nadir de olsa bazı durumlarda çok ağır bir talasemi fenotipine sebep olabilir. Buna dominant β -talasemi adı da verilir. Genelde, β geninde, exon 3 bölgesindeki mutasyonların yol açtığı bu sendrom, alyuvarlar içerisinde nispeten fazlalıkta olan α zincirlerinin çökmesinden kaynaklanır. Hücreler parçalanmaya, şekil değiştirmeye ve morfolojilerini kaybetmeye başlarlar. Daha sonra bu hücrelerin çoğu dalak ve karaciğerdeki retikuloendotel sistemde tahrir olur ve sonuçta β -talasemi majoru andıran bir sendrom ortaya çıkar.

β -TALASEMİ MAJOR VE İNTERMEDİA

β -talasemi major ile β -talasemi intermedia'nin ayırt edilmesi uygulanacak tedavi yöntemleri açısından çok önemlidir. Aslında zamanında doğru ve isabetli konulan bir teşhis, hastanın ömür boyu kan bağımlılığının önüne geçer ve daha sağlıklı bir yaşam sağlar. Ayrıca bir erken tanı sonrası çıkan neticelerin değerlendirilmesinde de β -talasemi intermedia'li fetusların normal doğumla sonuçlandırılmasını sağlamak mümkündür. Çünkü erken tanı ile β -talasemi major ile β -talasemi intermedia arasındaki farkı görebilmek erken tanı metodlarıyla mümkündür.

β -talasemide zincir sentez dengesi, hastalığın derecesini tayin etmede kullanılan en önemli etkenlerden biri olduğunu varsayarsak, bu dengeyi 1:1 oranına yakın tutabilecek herhangi bir faktör, daha hafif bir fenotipe neden olacaktır. Bugüne kadar üç faktör tespit edilmiştir:

- a) HAFİF VE GİZLİ β -TALASEMİ MUTASYONLARI
- b) α TALASEMİ
- c) FETAL HEMOGLOBİN ÜRETİMİNİ ARTIRICI γ GEN MODÜLATÖRLERİ

Bu faktörlerin fenotipe olan katkıları genotipe göre değişmektedir. -101 c→t β -talasemi mutasyonunun gizli taşıyıcılığının bilinmesine rağmen, herhangi bir β^0 talasemi mutasyonu ile birlikte seyrettiğinde meydana çıkaracağı fenotipi önceden tahmin etmek oldukça güçtür.

Talasemi hastalarında fenotip/genotip ilişkilerinin önemi, uygun düzenli ve doğru bir tedavi verebilmek açısından çok önemlidir. Moleküler genetik alanında elde edilen en büyük başarılarından biri de artık genetik hastalıkların moleküler bazda açıklamalarını yapmanın mümkün olmasıdır. Mutasyonların protein üretiminde olan etkileri, mutasyonların yol açtığı gen bozuklukları, mutasyonlar nedeniyle genlerin normal seviyenin altında üretim yapmaları, bazen ekspresyonlarının sıfıra düşmesi, mutasyon olduğu halde üretilen protein molekülünün yapısal ve post-transkripsiyonel modifikasyonlara uğraması, hücre içerisinde çökerip değişik patofizyolojilere yol açması, genotip/fenotip korelasyonunun önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu önemli ilişkinin daha iyi anlaşılması, hastalara verilecek tedavi yöntemlerinin daha iyi olabileceği anlamına da gelebilir.

Son zamanlarda diğer genetik hastalıklarda olduğu gibi β -talasemide de değişik faktörlerin ve çevre faktörlerinin önemli rolü olduğu ortaya atılmıştır. Bunun en güzel örneği tıpkı aynı mutasyonları taşıyan iki kardeşin genotiplerinin aynı olmasına rağmen fenotiplerinin farklı oluşudur. Bazı durumlarda fenotipi genotipten tahmin edebilmek, farklı kromozomlardaki genler ve çevrenin etkisiyle kısıtlayıcı olabilir. Buna β -talasemi hastalarında sık sık rastlanmaktadır.