

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

انواع تالاسمی و راه های درمان آن

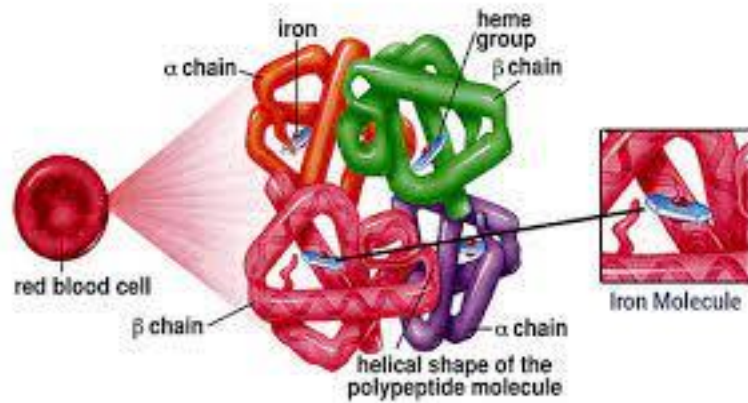
نام استاد: سرکار خانم دکتر مریم اسلامی

دانشجویان: رژین شهنواز / مهرناز صدیقی

سال تحصیلی: ۱۴۰۰-۱۳۹۹

انتقال اکسیژن و کربن دی اکسید در بدن توسط گلبول های قرمز و پروتئینی به نام هموگلوبین صورت می گیرد. این پروتئین از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده است و نقص عملکرد یا جهش در ژن تولید کننده این دو زنجیره باعث ایجاد کم خونی ژنتیکی موسوم به تالاسمی میشود.

➤ ساختار هموگلوبین:



این پروتئین دارای یک گروه (Heme) که گروه پروستتیک است با فرمول ($C_{34}H_{32}N_4O_4Fe$) این پروتئین دارای ساختار چهارمی است که از دو نوع زیر واحد آلفا و بتا ایجاد شده است.

و هرکدام از این زیر واحد ها آلفا و بتا دارای ساختمان دوم مارپیچ آلفا هستند.

بررسی این مولکول از نظر وزن مولکولی به این صورت است که هر زنجیره آلفا دارای ۱۱۴ آمینو اسید و زنجیره بتا ۱۴۶ آمینو اسید است

انواع تالاسمی:

تالاسمی بتا
تالاسمی آلفا
تالاسمی دلتا
هموگلوبینو پاتی ترکیبی

تالاسمی بتا:

در اثر نقص تولید زنجیره بتا صورت میگیرد. وراثت این بیماری به صورت اتوزومال مغلوب است و در نتیجه والدین ناقل و به احتمال ۲۵٪ میتواند صاحب فرزند بیمار شوند.



انواع تالاسمی بتا:

مینور
ماژور
بینابینی

مینور: کمبود پروتئین هموگلوبین هارا تخت تاثیر قرار نمیدهد و فرد نوعی کم خونی خفیف و بدون علائم را تجربه میکند.

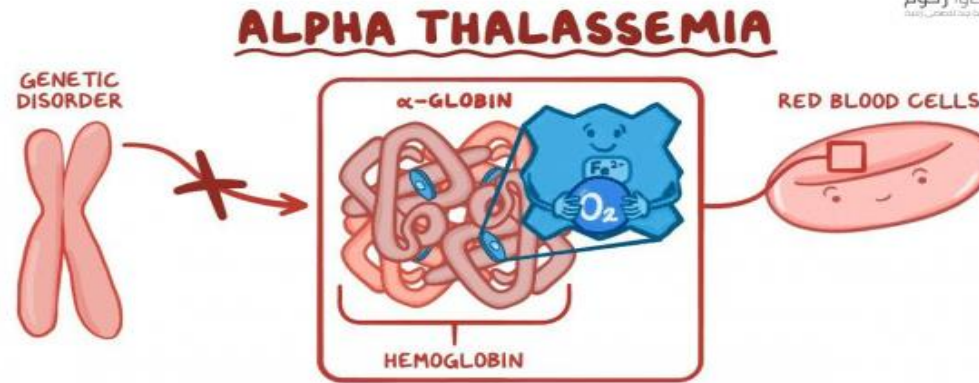
بینابینی: در این نوع بیمار دچار کم خونی نسبتا شدید می شود و علائمی مانند بزرگی طحال و بدفرمی استخوان ها که علامت شایع بیماری هستند. در این نوع بیماری فرد برای بهبود کیفیت زندگی نیاز به تزریق دوره ایی خون دارد ولی راه درمان نیست .

ماژور: شدید ترین نوع بیماری است و گاهی باعث مرگ فرد میشود این بیماری از دوران طفولیت (۶ ماهه اول زندگی) آغاز شده و علائه بر تزریق مداوم خون نیاز به مراقبت های شدید پزشکی هم دارد. فرد بیماری را به صورت یک ژن از مادر و یک ژن از پدر دریافت میکند . بیمار به علت عدم خون سازی از طریق مغز استخوان ؛ کبد و طحال شروع به خون سازی میکنند و در صورت عدم تزریق خون ؛ مکان های خون سازی خارج از مغز استخوان فعال و بزرگ شده و در نهایت بزرگی استخوان و کبد و طحال مشاهده می شود.

تالاسمی آلفا :

به علت کاهش زنجیره آلفا گلوبین ایجاد میشود این بیماری اتوزوم مغلوب است و در مرحله تشخیص ناقلین و پیش از تولد بررسی میشود.

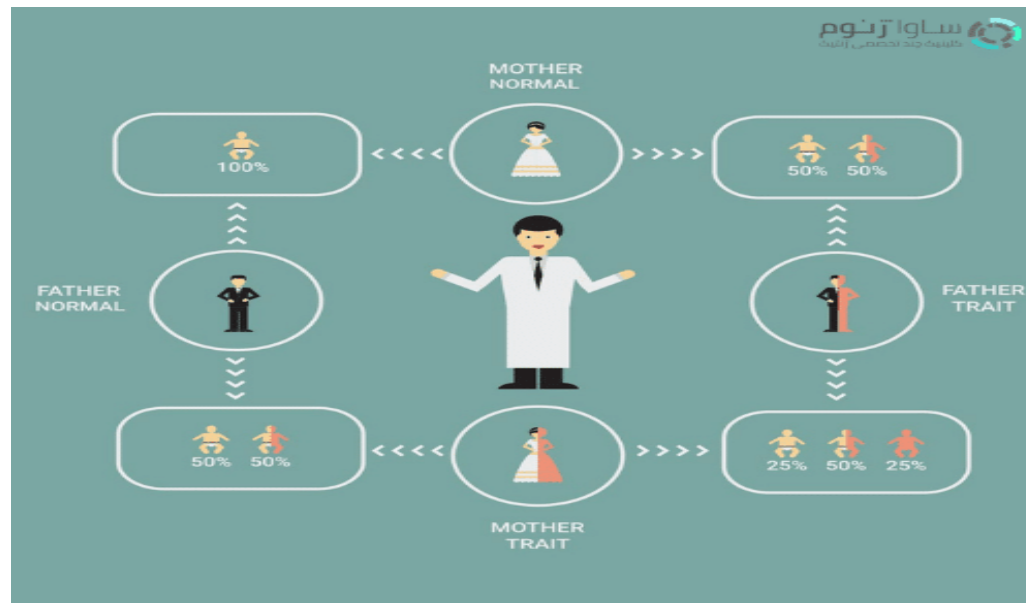
ساواژنوم
مطبقات تخصصی و تخصصی



در این بیماری فرد نسخه ژن فعال آلفا به صورت دو به دو بر روی کروموزوم ۱۶ قرار گرفته است. وقتی یکی از چهار ژن لازم برای ساخت زنجیره آلفا گلوبین وجود نداشته باشد یا نرمال نباشد (این بیماری زمانی اتفاق می افتد که مادر یا پدر یکی یا دوتا از ژن هارا نداشته باشد) ؛ شاهد بیماری آلفا تالاسمی هستیم که شدید ترین نوع تالاسمی است و در دوران بارداری باعث سقط جنین میشود.

انواع تالاسمی آلفا:

۱. فرد یک نسخه ژن غیر فعال و سه نسخه فعال دارد و به عنوان ناقل خاموش تالاسمی شناخته میشود.
 ۲. افرادی که دو نسخه ژن فعال و دو نسخه غیر فعال دارند ؛ این افراد مبتلا به آلفا تالاسمی هستند و دچار کم خونی خفیف میباشند که نشانه بالینی ندارند و معمولا با بیماری فقر آهن اشتباه گرفته میشود.
 ۳. آلفا تالاسمی ماژور یا هیدروپس فتالیس که در این بیماری فرد از ابتدای تولد با علائمی مانند کوچک بودن گلبول های قرمز ، کم خونی شدید ، هموکتیک یا هایپر کرومیک ، بزرگی کبد و طحال ، زردی و در اکثر موارد تغییرات استخوانی مربوط به تالاسمی رو به رو هستند .
- جنین های مبتلا به هیدروپس فتالیس معمولا مدت کوتاهی پیش از تولد و یا پس از تولد فوت میکنند.

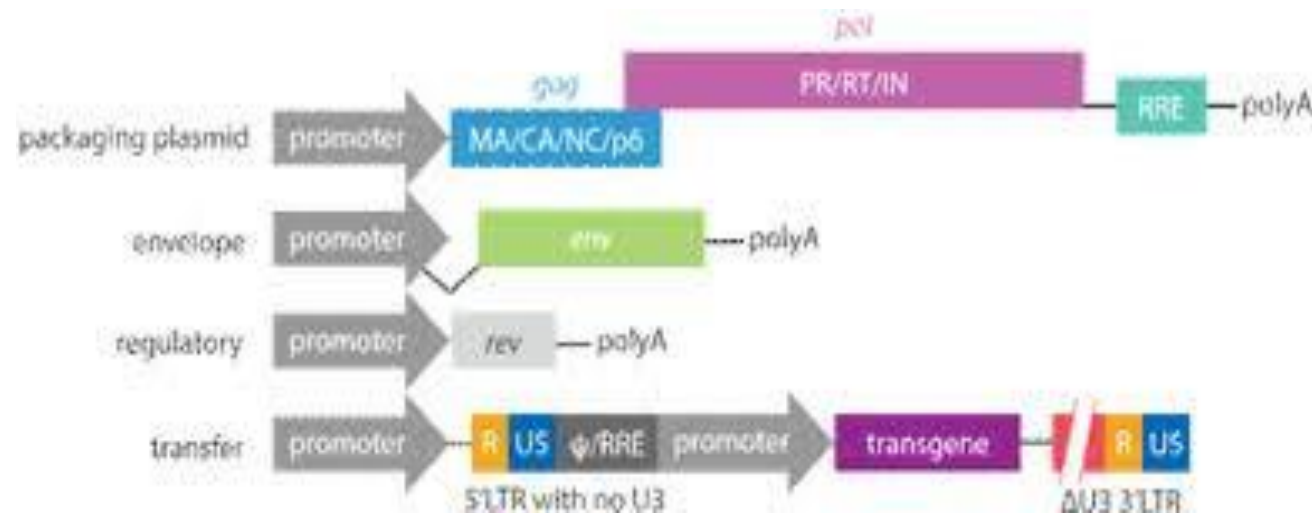


راه های درمان و ژن درمانی:

در ژن درمانی با کمک ویروس های غیر همانند سازی کننده و به عنوان وکتور های ژن درمانی و یا ویروس همانند سازی کننده (ویروس های آنولیتیک) صورت میگیرد.

در طی چند سال اخیر وکتورهای لنتی ویروس مختص رده اریترئیدی حامل ژن بتاگلوبین طراحی شده به صورتی که این وکتور های لنتی ویروسی حامل ژن با توالی کامل به همراه توالی تنظیمی به صورت کارآمد و پایدار به داخل سلول بنیادی انتقال میابد که این روش درمانی نتایج رضایت بخشی در حالت های (invitro / invivo) به دست آمده است.

تنها امکان موثر راه درمان بیماری بتا تالاسمی پیوند مغز استخوان آلوژنیک است ولی متأسفانه محدودیت عملکرد در این پیوند مشاهده می شود مانند تهاجمی بودن این عمل , تطبیق ژن سازگار بافتی بین دهنده و گیرنده و مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی.



عملکرد ژن درمانی:

در ژن درمانی ، ژنوم فرد بیمار دستخوش تغییرات میکنند که سه حالت در این روش درمان دیده میشود:

۱. ژن معیوب با سالم جایگزین میشود.
۲. ژن معیوب خاموش میشود.
۳. به منظور درمان ژن جدیدی به بدن فرد وارد میشود.

دیدگاه کلی ژن درمانی بتا تالاسمی:

سلول های بنیادی خونساز با مارکر سطحی CD34 به طور مستقیم به روش ژن درمانی تصحیح میشوند و روش دیگری هم است مبنی بر اینکه سلول های سوماتیک جدا شده و به حالت چند تانه دوباره برنامه ریزی میشوند.

ژن درمانی روی سلول های iPS تولید شده انجام میشود و دوباره به دودمان اختصاصی متمایز میشود. در هر دو حالت سلول ها به بدن بازگردانده میشود.

بهترین وکتور های ویروسی استفاده شده در این روش وکتورهای آدنوویروسی و وکتور های همراه آدنو ، رترو ویروس ها ، واکسینیا و سایر پاکس ویروس ها است.

اما اغلب ژن درمانی ها به کمک وکتور های همراه آدنو یا وکتور لنتی ویروس به صورت Ex vivo انجام شده است.