

اصیل

ارتباط نوع جهش ژنتیکی و شدت بیماری ریوی در کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس

روح‌اله شیرزادی^{۱*}، زهرا روشن‌ضمیر^۲، محمدرضا مدرسی^۱، المیرا معمار^۲، سیدحسین میرلوحی^۱

۱. دانشگاه علوم پزشکی تهران، بخش ریه و اختلالات خواب بیمارستان مرکز طبی کودکان

۲. دانشگاه علوم پزشکی شیراز بیمارستان نمازی

۳. دانشگاه علوم پزشکی تهران دپارتمان اورژانس بیمارستان مرکز طبی کودکان

*نویسنده مسئول: Shirzadi123@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: سیستمیک فیبروزیس شایع‌ترین بیماری ارثی کوتاه‌کننده حیات در جمعیت سفیدپوستان است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. تاکنون بیش از ۲۰۰۰ جهش عامل ایجاد این بیماری شناخته شده است. مطالعات کمی به بررسی ارتباط تایپ جهش‌ها با شدت درگیری ریوی براساس یافته‌های اسپرومتری پرداخته است. ما در این مطالعه به بررسی این ارتباط در کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس می‌پردازیم. **روش:** این مطالعه یک مطالعه مقطعی است که در کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس مراجعه کننده به کلینیک ریه بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شده است. کودکان براساس نوع جهش به دو گروه بیماران فاقد پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی سیستمیک فیبروزیس CFTR (جهش‌های تایپ I، II) و بیماران دارای پروتئین CFTR (جهش‌های تایپ III، IV، V) تقسیم شدند. سپس به مقایسه پارامترهای اسپرومتری در این دو گروه پرداخته شد. **یافته‌ها:** پارامترهای اسپرومتری (FEV1، FVC) به صورت واضح در بیماران دارای کلاس I، II جهش (فاقد پروتئین CFTR) از بیماران دارای کلاس III، IV، V (دارای پروتئین CFTR) پایین‌تر بود (p-value: 0.008, 0.011). **نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها بیانگر نقش وجود پروتئین CFTR در حفظ عملکرد ریوی بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس است. همچنین بیانگر آن است که این بیماران در صورت داشتن جهش‌های متعلق به کلاس I، II احتیاج به مراقبت‌های ریوی بیشتری از بدو تولد دارند تا عملکرد ریوی آنان کمتر دچار تخریب شود.

کلیدواژه‌ها: اسپرومتری، سیستمیک فیبروزیس، موتاسیون CFTR

مقدمه

ادارای-تناسلی و غدد عرق به صورت گسترده وجود دارد. این پروتئین در واقع کانال عبوردهنده کلر وابسته به آدنوزین تری‌فسفات در غشای سلولی می‌باشد (۳). از زمان شناخت این ژن در سال ۱۹۸۹ تاکنون بیش از ۲۰۰۰ جهش در این ژن شناخته شده است (۴). با توجه به نوع تغییر ایجادشده در پروتئین CFTR، جهش‌های CFTR به گروه‌های متفاوتی تقسیم می‌شوند (۵). در کلاس I، پروتئین CFTR سنتز نمی‌شود. کلاس III، پروسس پروتئین دچار اختلال می‌شود که در نتیجه آن هم پروتئین CFTR در غشا وجود ندارد. در این جهش پروتئین بدچین خورده در رتیکولوم اندوپلاسمیک دچار احتباس می‌شود و متعاقب آن توسط پروتئازها تجزیه می‌شود. شایع‌ترین جهش CFTR یعنی حذف فنیل آلانین در اسید آمینه ۵۰۸ (F508del) در این کلاس قرار می‌گیرد (۴). کلاس III، اختلال در تنظیم کانالی پروتئین CFTR، سبب تولید پروتئین فاقد فانکشن

سیستمیک فیبروزیس (CF) شایع‌ترین بیماری ژنتیکی و محدودکننده حیات در بین سفیدپوستان است که با الگوی اتوزومال مغلوب با شیوع ۱ در ۲۵۰۰ تا ۳۵۰۰ نفر به ارث می‌رسد (۱). این بیماری ارگان‌های متفاوتی از بدن را درگیر می‌کند که شامل درگیری گوارشی، ریوی، و سیستم ادارای-تناسلی است. درحالی‌که درگیری گوارشی این بیماری از بدو تولد دیده می‌شود، درگیری ریوی در بدو تولد وجود ندارد ولی در ادامه سیر بیماری درگیری ریوی شایع‌ترین علت مورتالیتی در این بیماران می‌باشد (۲). CF در نتیجه جهش در ژنی ایجاد می‌شود که کدکننده پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی سیستمیک فیبروزیس (CFTR) می‌باشد. این پروتئین متشکل از ۱۴۸۰ اسید آمینه می‌باشد و در سلول‌های اپیتلیال راه‌های هوایی، دستگاه گوارش (شامل پانکراس و مجاری صفراوی)، سیستم

اسپیرومتری قرار گرفتند. در صورتی که کودکان در زمان انجام اسپرومتری دارای عفونت حاد تنفسی یا حمله حاد ریوی بودند از مطالعه خارج می‌شدند. هدف از طراحی این مطالعه انجام یک مطالعه مقطعی بود که به بررسی ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ ریوی با استفاده از یافته‌های اسپرومتری بپردازد.

آنالیز ملکولی ژن CFTR که شامل ۳۴ مورد از شایع‌ترین جهش‌های ژنی بیماران سیستمیک فیبروزیس اروپا بود، در آزمایشگاه بیمارستان مرکز طبی انجام شد. کیت این آزمایش متعلق به آزمایشگاه وینا در کشور استرالیا می‌باشد. در صورتی که بیماران تنها یک جهش از این ۳۴ مورد را داشتند و یا دو جهش از دو کلاس متفاوت ژنی بودند، در مطالعه ما وارد نشدند. تکنیک مورد استفاده Reverse Dot Blot (RDB) بود که در این روش هر منطقه‌ای به وسیله واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) با استفاده از پرایمرهای الیگونوکلوئید نشان‌دار تکثیر می‌شود. اصولاً از ۵ بیوتین برای نشان‌دار کردن پرایمر استفاده می‌شود. سپس محصولات تکثیری دی‌نیچر شده و با پروب‌های DNA ویژه جهش هیبرید می‌شود. بعد از هیبریداسیون و شستشو، اسید نوکلئیک باندشده با آنزیم پراکسیداز انکوبه می‌شود. کمپلکس آنزیم بیوتین اسید نوکلئیک با یک ماده کرومونیکی شستشو داده می‌شود که اجازه می‌دهد اسپات‌های هیبرید شده مشاهده شوند (۱۱، ۱۲).

اسپیرومتری برای بررسی میزان درگیری ریوی استفاده شد. از آنجا که همکاری کودکان برای انجام این آزمایش در سن کمتر از ۶ سال کافی نیست این آزمایش در بیماران CF بالای ۶ سال انجام شد. همچنین در شرایطی آزمایش انجام شد که کودک دچار حمله حاد ریوی نبود. موارد اندازه‌گیری شده توسط اسپرومتری شامل: ظرفیت حیاتی با فشار Forced Vital Capacity (FVC)، حجم هوایی که در ثانیه اول بازدم با فشار خارج می‌شود Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)، و متوسط جریان بازدمی بین ۲۵ و ۷۵ درصد ظرفیت حیاتی با فشار Forced Expiratory Flow between 25-75% of Vital Capacity (FEF12-75%) می‌باشد.

برای بررسی ارتباط بین یافته‌های ریوی و جهش، بعد از انجام آزمایش RDB بیماران با توجه به کلاس موتاسیون یافت‌شده تقسیم‌بندی شدند. بیماران دارای جهش متعلق به یک کلاس مشابه، در روی هر دو کروموزوم در یک گروه قرار گرفتند لذا پنج کلاس جهش به صورت جداگانه با یکدیگر مقایسه شدند. همچنین با توجه به آنکه کلاس I و II جهش فاقد پروتئین CFTR می‌باشند و کلاس III و IV و V دارای پروتئین CFTR می‌باشند بیماران در دو گروه جداگانه برحسب وجود یا عدم وجود پروتئین CFTR نیز مقایسه شدند.

تحلیل آماری

برای مقایسه یافته‌های اسپرومتری در ۵ گروه جهش به علت پراکندگی

می‌شود. این پروتئین‌ها با آدنوزین تری فسفات‌ها فعال نمی‌شوند. کلاس IV اختلال در هدایت کلر توسط پروتئین CFTR وجود دارد. لذا پروتئین با فانکشن کاهش یافته در غشا سلولی وجود دارد. کلاس V سبب کاهش میزان تولید پروتئین می‌شود. پس به‌طور کلی در جهش کلاس I و II پروتئین در غشای سلولی وجود ندارد و به عنوان جهش شدید تلقی می‌شود، ولی در کلاس III و IV و V، پروتئین در غشای سلول وجود دارد ولی فانکشن آن دچار اختلال است و تحت عنوان جهش‌های خفیف شناخته می‌شوند (۷).

مطالعات مختلف به بررسی ارتباط کلاس جهش و شدت درگیری گوارشی پرداخته‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که بین درگیری گوارشی و نوع جهش CFTR ارتباط وجود دارد. در جهش‌های شدید اغلب نارسایی پانکراس وجود دارد ولی در جهش‌های خفیف نارسایی پانکراس وجود ندارد. هرچند در این جهش‌ها نیز با افزایش سن بیمار احتمال ایجاد نارسایی پانکراس وجود دارد (۸). میزان درگیری ریوی در بیماران سیستمیک فیبروزیس متفاوت است و در مطالعات انجام‌شده بین جهش ژنتیکی و میزان درگیری ریوی ارتباط کمی یافت شده است. اگرچه بعضی جهش‌ها مثل A455E و R117H واضحاً درگیری ریوی کمی دارند، ولی ارتباط بین انواع کلاس جهش‌ها و میزان درگیری ریوی نامشخص است (۹، ۱۰). بررسی شدت درگیری ریه توسط سی‌تی‌اسکن ریه و آزمایش اسپرومتری انجام می‌شود. سی‌تی‌اسکن ریه کودک را در معرض اشعه قرار می‌دهد لذا تمایل کمتری جهت انجام آن وجود دارد. اسپرومتری فاقد عارضه جانبی برای کودک می‌باشد و تنها برای انجام آن به همکاری کودک نیاز می‌باشد. لذا از سن ۶ سالگی به بعد جهت بررسی شدت درگیری ریوی کودکان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس به صورت هر ۳ ماه یکبار انجام می‌شود.

ما در این مطالعه به بررسی ارتباط میزان درگیری ریوی با استفاده از یافته‌های اسپرومتری و ۵ کلاس جهش ژنی CFTR به صورت هموزیگوت پرداخته‌ایم. تا با شناخت ارتباط فنوتیپ ریوی و نوع کلاس، پروگنوز ریوی این بیماران را براساس کلاس جهش تعیین کرده و درمان‌های ریوی (درمان استنشاقی، درمان پاک‌سازی مجاری هوایی) شدیدتری را در سال‌های اولیه زندگی این بیماران انجام داده و کیفیت و طول زندگی آنان را افزایش دهیم.

روش

این مطالعه یک مطالعه مقطعی است که در آن کودکانی را که بیماری سیستمیک فیبروزیس آنان توسط دو کرایتریای آزمایش عرق مثبت استاندارد (کلر عرق بیشتر یا مساوی ۶۰) و علائم بالینی تیپیک سیستمیک فیبروزیس تشخیص داده شده‌اند و بالای ۶ سال دارند، مورد بررسی قرار می‌دهد. این بیماران به کلینیک بیماری سیستمیک فیبروزیس بیمارستان مرکز طبی، جهت فالوآپ‌های روتین خود از ابتدای فرودین سال ۱۴۰۰ تا انتهای اسفندماه ۱۴۰۰ مراجعه کرده بودند و مورد بررسی جهش ژنی CFTR و

جدول ۱. انواع جهش‌های موجود در پنج کلاس جهش

کلاس جهش	تایپ جهش
I	R1162x, 3120 + 1G > A, W1282x, G542x, C202A > G, 2183A > G
II	ΔF508, N1303K
III	C1657C > T
IV	R334W, R117W
V	2789 + 5G > A

تایپ جهش از لحاظ محدوده سنی مقایسه شدند که در میانگین سنی تفاوت واضحی نداشتند (p-value: ۰/۷). همچنین از لحاظ sex تفاوت واضحی در بین ۵ تایپ جهش جود نداشت (p-value: ۰/۵). هنگامی که به مقایسه پارامترهای اسپیرومتری بیماران دارای پروتئین CFTR و یا عدم پروتئین CFTR (جهش‌های شدید و جهش‌های خفیف) پرداختیم، FEV1 و FVC در بیماران که دارای کلاس I یا II موتاسیون روی هر دو کروموزوم بودند در مقایسه با بیماران که دارای کلاس III، IV، یا V روی هر دو کروموزوم بودند به طور واضحی پایین تر بودند (۰/۱۱، ۰/۰۸، p-value: ۰/۰۸ تا ۷۵ درصد FEF و FEV1/FVC در مقایسه این دو گروه تفاوت واضحی نداشتند (p-value: ۰/۴۷۲، ۰/۵۰۴) (جدول ۵).

تعداد افراد و تعداد کم آنها در هر گروه، از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد. سپس جهت مقایسه در ۲ گروه (گروه I و II در مقایسه با گروه III و IV و V) از آزمون Anova استفاده شد. در هر دو آزمون p-value کمتر از ۰/۰۵، معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۳۰۰ بیمار CF مراجعه‌کننده به کلینیک مرکز طبی که بیماری آنها با استفاده از آزمایش عرق و یافته‌های بالینی تشخیص داده شده بود، تنها ۱۰۳ بیمار در آزمایش RDB دارای دو موتاسیون CFTR بودند، که ۸۰ بیمار که دارای دو موتاسیون از یک کلاس مشابه بودند و بالای ۶ سال داشتند وارد این مطالعه شدند. از این ۸۰ بیمار، ۳۴ مورد دختر و ۴۶ مورد پسر بودند. نوع کلاس جهش‌های یافت‌شده در بیماران این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه‌های کلاس جهش CFTR در روی هر کروموزوم و تعداد آنها در جدول ۲ نشان داده شده است. بیشترین بیمار متعلق به کلاس II با ۲۹ بیمار (۴۸/۸ درصد) و کمترین آن متعلق به کلاس ۳ با ۲ بیمار (۲/۵ درصد) بود. میانگین پارامترهای اسپیرومتری در جدول ۳ شرح داده شده است. در میانگین، FEV1، FVC، ۵ تا ۷۵ درصد FEF و FEV1/FVC تفاوت واضحی در ۵ گروه وجود نداشت (جدول ۴). ۵

جدول ۲. الگوی ژنتیکی بیماران CF

تایپ جهش	نوع جهش	تعداد بیماران در هر نوع جهش	تعداد بیماران در کلاس‌های جهش
I	R1162x, R1162x	۷	۱۸
	3120 + 1G > A/3120 + 1G > A	۱	
	W1282x/W1282x	۳	
	G542x/G542x	۳	
	C202A > G/G542x	۱	
	2183A > G/2183A > G	۱	
	R1162/W1282	۲	
II	ΔF508/Δ F508	۲۲	۳۹
	N1303K/N1303K	۱۶	
	ΔF508/N1303K	۱	
III	C1657C > T	۲	۲
IV	R334W	۸	۱۳
	R117W	۳	
	R334W/ R117W	۲	
V	2789 + 5G > A/2789 + 5G > A	۸	۸

جدول ۳. میانگین پارامترهای اسپیرومتری

	تعداد	مینیموم	ماکزیمم	میانگین	انحراف معیار	Z-SCORE
FEV1	۸۰	۲۰/۰۰	۱۱۰/۰۰	۷۱/۸۵۰۰	۲۳/۸۸۳۲۱	-۲/۱۷۵
FVC	۸۰	۲۶/۰۰	۱۳۷/۰۰	۷۵/۷۸۷۵	۲۳/۴۴۸۱۳	-۲/۱۲۳
FEV1/FVC	۸۰	۲/۰۰	۱۱۵/۰۰	۸۸/۳۸۷۵	۱۶/۸۶۷۶۹	-۵/۱۲۰
FEF ۷۵ تا ۲۵ درصد	۸۰	۸/۰۰	۱۴۴/۰۰	۵۷/۷۰۰۰	۳۱/۴۳۸۶۷	-۱/۵۸۰

جدول ۴. مقایسه پارامترهای اسپیرومتري در ۵ کلاس جهش

FEV1				FVC			
	تعداد	میانگین	p-value		تعداد	میانگین	p-value
I	۱۸	۶۹(۳۸/۲۵)	۰/۱۰۵	I	۱۸	۷۳(۲۹)	۰/۰۸۹
II	۳۹	۷۰(۴۶)		II	۳۹	۷۶(۴۶)	
III	۲	۵۲(۱۵)		III	۲	۶۰(۳۲)	
IV	۱۳	۹۰(۱۶)		IV	۱۳	۸۹(۱۸)	
V	۸	۸۱(۲۹)		V	۸	۹۵(۱۹/۵)	
FEV1/FVC				FEF ۷۵ تا ۲۵ درصد			
	تعداد	میانگین	p-value		تعداد	میانگین	p-value
I	۱۸	۹۱(۲۱/۷۵)	۰/۴۹۷	I	۱۸	۶۰/۵(۳۵/۲۵)	۰/۴۳۲
II	۳۹	۹۴(۲۱)		II	۳۹	۵۰(۵۴)	
III	۲	۸۶(۸)		III	۲	۳۰(۱)	
IV	۱۳	۹۲(۱۱/۵)		IV	۱۳	۶۶(۴۸)	
V	۸	۸۷(۲۲)		V	۸	۷۶(۳۴)	

جدول ۵. مقایسه پارامترهای اسپیرومتري در جهش‌های شدید و خفیف

	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p-value
FEV1				
I, II	۵۸	۶۷/۶۹	۲۴/۲۰	۰/۰۰۸
III, IV, V	۲۲	۸۳/۵۲	۱۸/۹۸	
FVC				
I, II	۵۸	۷۱/۸۶۴	۲۴/۳۴۴	۰/۰۱۱
III, IV, V	۲۲	۸۶/۸۰۹۵	۱۶/۸۲۱	
FEV1/FVC				
I, II	۵۸	۸۹/۲۰۳۴	۱۴/۸۰۰	۰/۴۷۲
III, IV, V	۲۲	۸۸/۰۹۵۲	۲۱/۹۳۳	
FEF ۷۵ تا ۲۵ درصد				
I, II	۵۸	۵۶/۲۸۸	۳۳/۱۵۵	۰/۵۰۴
III, IV, V	۲۲	۶۱/۶۶۱	۲۶/۳۴۰۷	

بحث

غشا (تایپ I و II) دارای FEV1 و FVC واضحاً پایین‌تری نسبت به بیماران دارای پروتئین CFTR در غشا (تایپ III و IV و V) بودند. درحالی‌که در ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF تفاوت واضحی در دو گروه وجود نداشت. همچنان‌که می‌دانیم ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF بیانگر درگیری راه‌های هوایی محیطی کوچک و اولین مراحل درگیری ریوی این بیماران است، درحالی‌که FEV1 بیانگر درگیری ریوی وسیع‌تری از راه‌های محیطی شامل راه‌های محیطی کوچک و بزرگ است و FVC بیانگر درگیری حجم‌های ریوی و مراحل وسیع‌تری از درگیری ریوی است (۱۳). با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیماران CF در مراحل ابتدایی درگیری ریوی تفاوت واضحی نداشتند، درحالی‌که در درگیری‌های ریوی وسیع‌تر یعنی FEV1 و FVC وجود پروتئین نقش بارز خود را در حفظ عملکرد ریه نشان داد. این یافته‌ها

در این مطالعه به بررسی ارتباط ژنوتیپ و تظاهرات ریوی بیماران CF پرداخته شد. جهت بررسی نوع جهش از روش Reverse Dot Blot، ۳۴ ژن شایع اروپا استفاده شد. از ۳۰۰ بیمار CF ارجاع شده جهت انجام این آزمایش ۱۰۳ بیمار یعنی تنها ۳۴/۳ درصد دارای دو جهش CFTR از این ۳۴ جهش شایع اروپا بودند که بیانگر الگوی متفاوت جهش ژنی این بیماران در ایران است و برای شناسایی جهش‌های CFTR این بیماران نیاز به بررسی‌های پیشرفته‌تر از قبیل سکستراسیون (whole gene sequencing) می‌باشد که با توجه به هزینه بسیار زیاد این آزمایش برای این اکثریت قابل توجه این بیماران انجام نشده است. در مقایسه پارامترهای اسپیرومتري بیماران فاقد پروتئین CFTR

احتیاج به شناسایی جهش‌های بیماران به صورت سکستراسیون و شناسایی جهش‌های همه بیماران می‌باشد تا مطالعه در جمعیت گسترده تری از این بیماران انجام شود، همچنان که ما در این مطالعه تنها توانستیم مقایسه ژنی را در ۳/۳ درصد از بیمارانی که جهت انجام آزمایش RDB ارجاع دادیم به دلیل عدم وجود جهش در الگوی جهش‌های موجود در کیت آزمایش انجام دهیم. در دیگر مطالعات که فانکشن ریوی در مقایسه با ژنوتیپ تفاوت واضحی نداشتند نیز جمعیت غالب در گروه I و II بوده و تعداد افراد در سایر گروه‌ها کم بوده است (۱۸، ۱۹).

در مطالعه ما همسو با سایر مطالعات (۱۴) در کلاس III، ۲ بیمار وجود داشت و قضاوت در مورد فانکشن ریوی این کلاس را دچار اختلال می‌کرد. این دو بیمار فانکشن ریوی‌شان در حد متوسط دچار اختلال بود. مطالعاتی نیز که به بررسی فنوتیپ کلاس III پرداخته‌اند، فنوتیپ‌های متفاوتی از درگیری شدید تا خفیف ریوی-گوآرشی را در این بیماران مشاهده کرده‌اند (۲۰، ۲۱).

نتیجه‌گیری

بیمارانی که دارای ۲ جهش از کلاس I و یا II هستند و در نتیجه آن فاقد پروتئین CFTR می‌باشند، در مقایسه با بیماران دارای ۲ جهش از کلاس III یا IV یا V که دارای پروتئین CFTR هستند، درگیری ریوی شدیدتری دارند و بیانگر آن است که این بیماران از سنین پایین‌تری نیازمند مراقبت‌های ریوی متعددتر و درمان‌های شدیدتر هستند.

همسو با مطالعه deGracio است که وجود پروتئین CFTR در غشا را جهت حفظ فانکشن ریوی ضروری دانسته و نشان داد که پروتئین CFTR سبب ایجاد تفاوت واضح در پارامترهای اسپیرومتری و علاوه بر آن عدم پیشرفت به سمت مرحله انتهایی بیماری ریوی می‌شود (۱۴). در سایر بررسی‌ها نیز نشان داده شد که موتاسیون‌هایی از قبیل R117H و $T > 10\text{ kbc} + 3849$ که همگی از کلاس IV یا V هستند با درگیری‌های ریوی خفیف‌تری همراهند (۱۵). همه این یافته‌ها بیانگر آن است که در بیماران CF با ژنوتیپ حفظ‌کننده پروتئین CFTR در غشا، درگیری ریوی واضحاً کمتری از بیماران CF با جهش‌های تخریب‌کننده پروتئین CFTR دارند. مشابه این یافته‌ها در درگیری گوآرشی در دیگر مطالعات ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ گوآرشی یافت شده بود که وجود یک جهش mild یعنی کلاس (VI و V) سبب حفظ فانکشن پانکراس شده بود (۱۶، ۱۷).

در مطالعه‌ای که توسط Geborek و Hjelte انجام شده، تایپ I و II با هم مقایسه شدند که بیماران دارای ۲ موتاسیون از کلاس I، عملکرد ریوی پایین‌تری از بیماران دارای دو موتاسیون از کلاس II داشتند (۱۷). در واقع بیمارانی که در این مطالعه مقایسه شده‌اند در هر دو گروه فاقد پروتئین CFTR می‌باشند که این مطالعه بیانگر آن است که کلاس یک جهش درگیری‌های ریوی شدیدتری ایجاد می‌کند.

در مقایسه پارامترهای اسپیرومتری هر پنج کلاس ژنی با یکدیگر، تفاوت معناداری یافت نشد که علت آن را می‌توان به پراکندگی تعداد افراد در هر گروه و تعداد کم افراد در بعضی از گروه‌ها از جمله گروه III نسبت داد. لذا برای تکمیل مطالعه

منابع

1. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245(4922):1073-1080.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; 361(9358):681-689.
3. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet*. 2003; 67(5):471-485.
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb; 181S:S4-S15.
5. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993; 73(7):1251-1254.
6. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Jallat S, Dott K, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the $\Delta F508$ cystic fibrosis mutation. *Nature*. 1991; 354(6354):526-528.
7. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002; 1(1):13-29.
8. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1992; 50(6):1178-1184.
9. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles MR. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997; 131(6):809-814.
10. Hamosh A, Rosenstein BJ, Nash E, Curristin SM, Cutting GR, Macek Jr M. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993; 329(18):1308-1313.
11. Lappin S, Cahlik J, Gold B. Robot printing of reverse dot blot arrays for human mutation detection. *J Mol Diagn*. 2001; 3(4):178-188.
12. Dooki M-RE, 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(1):51-56.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):948-968.
14. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005; 60(7):558-563.
15. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995; 333(2):95-99.
16. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9370):1671-1676.
17. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary

- phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(3):187–192.
18. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype–phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet*, 2002, 111.1: 88-95.
19. Kerem E, Nissim-Rafinia M, Argaman Z, Augarten A, Bentur L, Klar A, et al. A missense cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation with variable phenotype. *Pediatrics*. 1997; 100(3):e5.
20. Fanen P, Clain J, Labarthe R, Hulin P, Girodon E, Pagesy P, et al. Structure–function analysis of a double-mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein occurring in disorders related to cystic fibrosis. *FEBS Lett*. 1999; 452(3):371–37.

Original

The Correlation between Genetic and Pulmonary Phenotype in Children with Cystic Fibrosis

Rohola Shirzadi^{*1}, Zahra Roshanzamir², Mohammad Reza Modaresi¹, Hossein Mirlohi¹

1. Departement of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Departement of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

*Corresponding Author: Shirzadi123@yahoo.com

Abstract

Background: Cystic Fibrosis (CF) is the most common life-limiting recessive inherited disease that induced by more than 1500 mutation in CFTR genes. Studies investigating the relationship between genotype and pulmonary phenotype in CF patients are limited. This study endeavored to investigate this relationship in CF children.

Methods: A This cross-sectional study involved children with CF who were referred to the pulmonary clinic of Children's Medical Center. CF patients were categorized into two according to the final CFTR mutation analysis: patients with preserved CFTR protein expression (class III, IV, V) and groups without CFTR protein (class I, II). Spirometric values were compared between two groups.

Results: Patients of class I and class II had significantly lower spirometric values (FEV1 and FVC) compared with patients with class III, IV, or V mutations.

Conclusion: These findings indicate the role of CFTR protein in maintaining lung function in CF patients with mutation classes III, IV and V. CF patients of class I and II mutations have more severe respiratory disease and need intensive pulmonary care from birth or early childhood.

Keywords: Cystic Fibrosis, CFTR Mutation, Spirometric Values

Please cite this article as follows:

Shirzadi R, Roshanzamir Z, Modaresi MR, Mirlohi H. The Correlation between Genetic and Pulmonary Phenotype in Children with Cystic Fibrosis. *Selec Intern Dis and Pediat* 2026; 3(1): 23-28.