

QUANTIFICATION OF HUMAN GLOBIN GENE EXPRESSION IN β -THALASSEMIA

SUWIMOL SIRIWORADECHKUL 5336197 RACP/M

M.Sc. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: SUMALEE JINDADAMRONGWECH, Ph.D.,
SUPORN CHUNCHARUNEE., M.D., SARUNYA AUPPARAKKITANON, Ph.D.

ABSTRACT

β -thalassemia is a significant inherited disease with the occurrence of 3-9% in Thailand. Excess α - and reduced β -globin chains are the major causes of the disease pathogenesis and the compensation by HbF reproduction. We had quantitated the α , β and γ globin genes expressions in β -thalassemia by using real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) and studied the relationships between mRNA expressions simultaneously with corresponding hemoglobin produced and disease severities in each β -thalassemia group and genotype. The results showed an increase of α/β globin mRNA ratios reflected more imbalance globin chains synthesis in β -thalassemia than normal controls. The differences of this ratio might indicate the severities between β^0 , β^+ (severe) and β^+ genotypes of the β -thalassemia with HbE disease. For HbF compensation, the γ globin mRNA and HbF were expressed in order of homozygous β -thalassemia disease, β -thalassemia with HbE disease, and heterozygous β -thalassemia. In β -thalassemia with HbE disease, absolute HbE, but not HbF, amounts were higher in mild than moderate-severe phenotypes suggesting that increased HbE synthesis might better improved the clinical severity. The globin genes expressions in each genotype of β -thalassemia with HbE were determined and discussed.

The globin gene expressions can be used for prediction and explanation of severities in β -thalassemia. Interestingly, HbE appeared to be an additional significant factor affecting disease severity in β -thalassemia with HbE disease.

KEY WORDS: GLOBIN mRNA/ HEMOGLOBIN F/ HEMOGLOBIN E/ β -THALASSEMIA/ qRT-PCR

79 pages

การวัดปริมาณการแสดงออกของยีน โกลบินในเบต้าธาลัสซีเมีย

QUANTIFICATION OF HUMAN GLOBIN GENE EXPRESSION IN β -THALASSEMIA

สุวิมล ศิริวรรณ 5336197 RACP/M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : สุมาลี จินดาดำรงเวช, Ph.D., สุกร จันทจักรุณี, M.D., ศรัญญา อุปลักษณ์, Ph.D.

บทคัดย่อ

เบต้าธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่สำคัญของประเทศไทยซึ่งพบความชุกประมาณ 3-9% พยาธิสภาพของโรคเกิดจากการสร้างสายเบต้าโกลบินลดลงทำให้มีสายแอลฟาโกลบินส่วนเกิน ดังนั้นร่างกายจะมีการชดเชยโดยการสร้างฮีโมโกลบินเอฟสูงขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้ทำการวัดปริมาณการแสดงออกของยีนแอลฟา เบต้าและแกมมาโกลบินโดยใช้เทคนิค real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีนและการสร้างฮีโมโกลบินกับความรุนแรงของโรคในแต่ละกลุ่มและแต่ละจีโนไทป์ของเบต้าธาลัสซีเมีย อัตราส่วนการแสดงออกของยีนแอลฟาต่อเบต้าโกลบินพบสูงขึ้นในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียเมื่อเทียบกับกลุ่มปกติซึ่งชี้ให้เห็นถึงความไม่สมดุลของการสร้างสายโกลบิน ความแตกต่างของอัตราส่วนนี้ในกลุ่มที่มีจีโนไทป์เป็นเบต้าศูนย์ เบต้าบวก (ชนิดรุนแรง) และเบต้าบวกในโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีอาจบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคได้ การชดเชยโดยการสร้างฮีโมโกลบินเอฟและการแสดงออกของแกมมาโกลบินเอ็มอาร์เอ็นเอพบจากมากไปน้อยในฮีโมไซทอสเบต้าธาลัสซีเมีย เบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีและพาหะเบต้าธาลัสซีเมียตามลำดับ สำหรับความรุนแรงของโรคในกลุ่มเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีพบว่าในกลุ่มที่อาการไม่รุนแรงจะมีปริมาณฮีโมโกลบินอีสูงกว่ากลุ่มอาการรุนแรง ขณะที่ปริมาณฮีโมโกลบินเอฟของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการสร้างฮีโมโกลบินอีที่มากขึ้นน่าจะลดความรุนแรงของโรคได้ดีกว่า ส่วนการแสดงออกของยีนโกลบินในแต่ละจีโนไทป์ของโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีจะมีการอภิปรายในรายละเอียด

การแสดงออกของยีนโกลบินสามารถนำมาใช้คาดการณ์และอธิบายความรุนแรงของโรคเบต้าธาลัสซีเมียได้ และที่น่าสนใจว่าฮีโมโกลบินอีอาจจะเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี