خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۷ شماره ۳ پاییز ۹۹ (۱۷۸-۱۷۱)

مقاله پژوهشی

تعیین فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ژن فوکوزیل ترانسفراز ۳ در اهداکنندگان ایرانی

مهشید ناصری‌راد[۱]، احمد مردانی[۲]، امیر علی نقی[۳]، مجید شهابی[۴]

چکیده

سابقه و هدف

ژن *FUT3* ، بیان آنتی‌ژن‌های گروه خونی لوئیس از جمله Le^a و Le^b را تنظیم می‌کند. افرادی که آنتی‌ژن‌های گروه خونی لوئیس را نمی‌سازند، هاپلوتایپ‌هایی با پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی غیر فعال‌کننده آنزیم دارند که فراوانی آن‌ها در بین نژادهای مختلف متفاوت است. در مطالعه حاضر، فراوانی این پلی‌مورفیسم‌ها در اهداکنندگان ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی- توصیفی، ۱۰۰ نفر از اهداکنندگان مراجعه‌کننده به پایگاه انتقال خون تهران در سال ۱۳۹۶ مورد بررسی قرار گرفتند. از PCR و DNA sequencing برای تعیین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن لوئیس استفاده شد. هاپلوتایپ‌ها نیز توسط نرم افزار SNP Analyzer مشخص شدند.

یافته‌ها

در مجموع ۱۵ پلی‌مورفیسم شناسایی شد که از این تعداد ۱۰ مورد مرتبط با موتاسیون‌های missense بودند. فراوانی مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های شناسایی شده عبارتند از: 202T>C ۳۹٪، 314C>T ۳۷٪، 59T>G ۲۰٪ ، 508G>A ۹٪ و 47G>C ۸٪ . هم چنین ۱۳ هاپلوتایپ نیز شناسایی شد که فراوانی مهم‌ترین هاپلوتیپ‌ها عبارتند از: Le ۶۶/۲٪، $le^{202,314}$ ۱۷/۵٪، $le^{47,202,314}$ ۴/۳٪، le^{59} ۴/۱٪ و $le^{59,508}$ ۳/۴٪ .

نتیجه گیری

بر اساس این پژوهش، پلی‌مورفیسم‌های 202T>C، 59T>G و 508G>A می‌توانند به عنوان SNP های اصلی برای شناسایی آلل‌های لوئیس منفی در تعیین ژنوتیپ گروه‌های خونی لوئیس و مطالعه‌های مرتبط با بیماری‌ها مفید واقع شوند.

کلمات کلیدی: پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، هاپلوتایپ‌ها، آلل‌ها

تاریخ دریافت: ۹۸/۷/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۹/ ۴/ ۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- PhD انگل‌شناسی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- دکترای علوم آزمایشگاهی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۴- مؤلف مسئول: PhD فرآورده‌های بیولوژیک ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

مقدمه

تاکنون ۳۶ سیستم گروه خونی که بیش از ۳۰۰ آنتی‌ژن را در خود جای داده‌اند، روی سطح گلبول‌های قرمز شناسایی شده است(۲، ۱). بعضی از این آنتی‌ژن‌ها نقش‌های بیولوژیک داشته و بعضی در ارتباط با بیماری‌ها هستند(۳). در این میان سیستم گروه خونی- بافتی لوئیس از دو آنتی‌ژن عمده Le^a و Le^b تشکیل شده که شاخص‌های آن‌ها الیگوساکاریدهایی هستند که در اتصال با گلیکوپروتئین‌ها یا گلیکولیپیدها قرار دارند(۷-۴). آنتی‌ژن‌های این سیستم نخستین بار روی گلبول‌های قرمز (مورانت – سال ۱۹۴۶) و بعدها در پلاسما، بزاق و دیگر ترشحات یافت شدند(۹، ۸). در واقع، برخلاف سایر گروه‌های خونی، ساخت آنتی‌ژن‌های لوئیس در بافت‌های اریتروئیدی رخ نمی‌دهد، بلکه این آنتی‌ژن‌ها به صورت ثانویه توسط غشای اریتروسیت‌ها جذب می‌گردند(۱۰). آنتی‌ژن‌های این گروه خونی از نظر بیوشیمیایی با آنتی‌ژن‌های سیستم ABH در ارتباط بوده و از همان پیش‌سازها منشا گرفته‌اند(۵). بیان آنتی‌ژن‌های لوئیس به دو فوکوزیل ترانسفراز مختلف که محصولات دو جایگاه ژنی مجزا(*FUT2* و *FUT3*) روی کروموزوم ۱۹ هستند، نیاز دارد(۱۰). ژن *FUT2* ، آنزیم آلفا ۲ فوکوزیل ترانسفراز و ژن *FUT3* ، آنزیم آلفا ۳ و ۴ فوکوزیل ترانسفراز را کد می‌کند. این آنزیم‌ها در روده کوچک، کبد، کلیه و پانکراس فعال بوده و آنتی‌ژن‌های گلیکولیپیدی Le^a و Le^b را با اضافه کردن قند فوکوز به پیش‌سازهای اولیگوساکاریدی، می‌سازند. Le^a و Le^b مستقیما توسط آنزیم FUT3 ساخته می‌شوند اما برای ساخت Le^b ، نیاز است که ابتدا آنزیم FUT2 پیش‌ساز H تیپ ۱ را ساخته باشد(۱۱). افراد لوئیس منفی آنتی‌ژن‌های لوئیس را نمی‌سازند و در نتیجه گلبول‌های قرمز این افراد با فنوتیپ Le(a-b-) مشخص می‌شوند(۴). فنوتیپ Le(a-b-) در نتیجه حضور آلل‌های مختلف ژن *le* که ترانسفرازهای فاقد عملکرد کد می‌کنند، به وجود می‌آید. در این حالت صرف نظر از این که فرد سکرتور باشد یا نباشد، آنتی‌ژن‌های Le^a و Le^b بیان نمی‌شوند. واریانت‌های خاموش ژن *Lewis(le)* یک سری پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی(SNPs) را در خود جای داده‌اند که بسیاری از آن‌ها باعث غیرفعال شدن آنزیم می‌شوند. بیش از ۳۷ آلل نول FUT3 گزارش شده است که عمدتاً دارای حداقل دو موتاسیون هستند. بسیاری از آلل‌ها توزیع جغرافیایی و نژادی خاصی را نشان می‌دهند . شایع‌ترین واریانت هاپلوتایپی مربوط به $le^{59/508}$ است که در آسیایی‌ها(۲۴ درصد) و آفریقایی‌ها (۱۹درصد) شناسایی شده است. در حالی که $le^{202/314}$ (۱۷ درصد) و $le^{59/1067}$ (۴ درصد) عمدتاً در جمعیت‌های اروپایی دیده می‌شود(۵). شیوع بالاتر آسم برونشیال و دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین در افرادی با گروه خونی Le(a-b-) مطرح شده است. از طرفی این فنوتیپ با شیوع بالاتر بیماری‌های قلبی در ارتباط است. تا آن جا که مطالعه‌ها نشان می‌دهند، چهار موتاسیون 202T>C ، 314C>T ، 508G>A و 1067T>A به طور مشخص با افزایش خطر بیماری‌های قلبی ارتباط دارند(۱۲). با توجه به ارتباط ژن لوئیس با برخی حالات پاتولوژیک و همین طور نقشی که در مطالعه‌های جمعیت‌شناسی دارد، برای اولین بار در ایران تعیین پلی‌مورفیسم‌های ژن لوئیس با استفاده از روش‌های مولکولی PCR و DNA sequencing صورت گرفت. هدف از این مطالعه، شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ژن لوئیس، واریانت‌های هاپلوتایپی و تعیین فراوانی آن‌ها در جمعیت ایرانی و مقایسه آن با سایر جمعیت‌ها بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی- توصیفی بود و از روش نمونه‌گیری غیر احتمالی آسان استفاده شد. برای بیان نتایج از روش‌های آماری توصیفی استفاده گردید.

اهداکنندگان:

پنج میلی‌لیتر خون EDTA دار از ۱۰۰ اهداکننده مراجعه‌کننده به پایگاه انتقال خون تهران در سال ۱۳۹۶ جمع‌آوری شد. از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش رضایت‌نامه کتبی اخذ شد.

روش مولکولی:

استخراج DNA : DNA ژنومی از خون کامل

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

اهداکنندگان با استفاده از کیت ستونی استخراج شد(کره، GeneAll® ExgeneTM Blood SV min). به منظور ارزیابی کیفیت DNA و آگاهی از میزان خلوص آن، از دستگاه نانودراپ استفاده شد.

روش PCR:

توالی کد کننده آنزیم FUT3 ، بخشی از اگزون ۳ این ژن می‌باشد که از ۱۰۸۶ جفت باز تشکیل شده است(۴). تکثیر بخش کد کننده آنزیم FUT3 با استفاده از آغازگر پیشرو [5'- AAT GAC CCT CAC TCC TCT CTC C-3'] و آغازگر پیرو [5'-CCCAGGCAGATGAGGTTCCC-3'] صورت گرفت. برای انجام این روش از غلظت ۱۰۰-۵۰ نانوگرم DNA ، آغازگرهای مذکور، Master Mix PCR 2x (یکتا تجهیز آزما- ایران) در حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر استفاده شد. به جهت حصول به محصول اختصاصی، واکنش‌های PCR به صورت Touchdown و به شرح زیر انجام شد: یک چرخه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۱۰ چرخه (در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، در ۶۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه)، ۱۰ چرخه(در۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، در ۶۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه)، ۱۲ چرخه (در۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، در ۵۹ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه) و ۱ چرخه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه. محصول حاصل از تکثیر PCR با استفاده از ژل آگارز ۱/۵٪ مورد بررسی قرار گرفت.

تعیین توالی:

محصول PCR برای تعیین توالی به شرکت ژن فن‌آوران (ژن فن‌آوران، تهران، ایران) ارسال گردید. سپس توالی‌های ارسال شده از سوی این شرکت با نرم‌افزارهای Chromas 2.6.6 و DNA Baser 5.15.0 مورد بررسی قرار گرفتند.

بررسی‌هاپلوتایپی:

پس از بررسی توالی نمونه‌ها، اطلاعات مرتبط با هر نمونه از جمله SNP های هر نمونه و وضعیت توارث آن (هموزیگوت و یا هتروزیگوت بودن) در فایل اکسل ثبت گردید. سپس SNP های یافت شده در نمونه‌ها با SNPهای از قبل شناسایی شده‌ی ژن *FUT3* که در پایگاه داده NCBI موجود می‌باشد، مقایسه شد تا در صورت وجود SNP جدید، اقدامات بعدی انجام گیرد. از آن جا که در بین SNPهای موجود در نمونه‌ها مورد جدیدی یافت نشد، از نرم‌افزار SNPAnalyzer 2.0 برای بررسی هاپلوتایپ‌ها و شیوع هاپلوتایپی استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج تعیین توالی کلیه نمونه‌ها با استفاده از این دو نرم‌افزار به دقت مورد بررسی قرار گرفت. در مورد هر نمونه وضعیت حضور یا عدم حضور SNP در توالی ژنی و همین طور هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن آن ثبت گردید.

جدول ۱: پلی‌مورفیسم‌های شناسایی شده و فراوانی آن‌ها در نمونه‌های اهداکنندگان

SNPs	تغییر عملکردی	فراوانی
202T>C	Missense	٪۳۹
314C>T	Missense	٪۳۷
59T>G	Missense	٪۲۰
508G>A	Missense	٪۹
47G>C	Missense	٪۸
858A>G	Synonymous	٪۴
290G>T	Missense	٪۱
522G>A	Synonymous	٪۱
321C>T	Synonymous	٪۱
258C>T	Synonymous	٪۱
374C>T	Missense	٪۱
272G>A	Missense	٪۱
974C>T	Missense	٪۱
1067T>A	Missense	٪۲
612A>G	Synonymous	٪۱

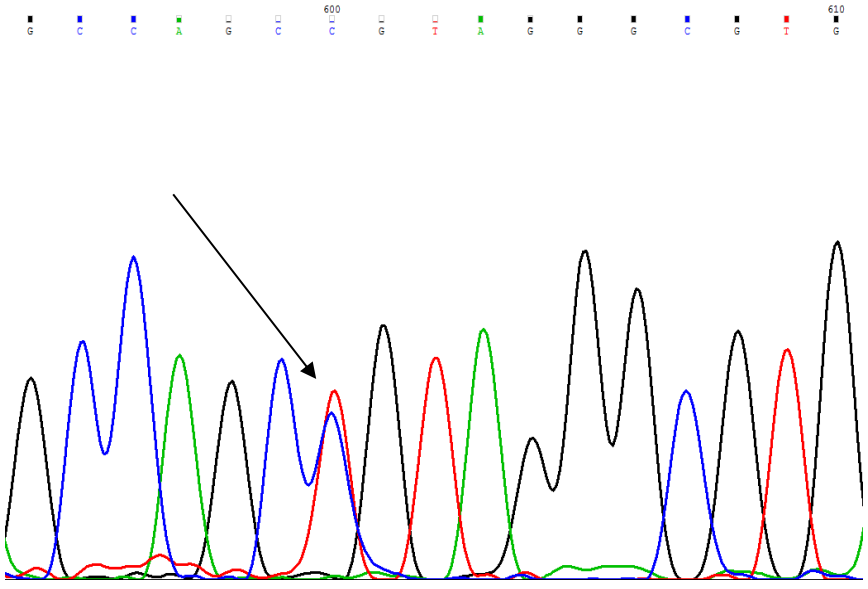
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

جدول ۲: هاپلوتایپ‌های شناسایی شده توسط نرم‌افزار SNP Analyzer

هاپلوتایپ	آلل	سکانس	فرکانس
19-1–h۱	Le(wild type)	GTTCGGCCGACT	۰/۶۶۳
19-1–h۲	$le^{202,314}$	GTCCGGTCGACT	۰/۱۷۶
19-1–h۳	$le^{47,202,314}$	CTCCGGTCGACT	۰/۰۴۳
19-1–h۴	le^{59}	GGTCGGCCGACT	۰/۰۴۱
19-1–h۵	$le^{59,508}$	GGTCGGCCAACT	۰/۰۳۵
19-1–h۶	$le^{59,508,858}$	GGTCGGCCAGCT	۰/۰۰۷
19-1–h۷	$le^{202,314,858}$	GTCCGGTCGGCT	۰/۰۰۵
19-1–h۸	$le^{59,202}$	GGCCGGCCGACT	۰/۰۰۵
19-1–h۹	le^{290}	GTTCGTCCGACT	۰/۰۰۵
19-1–h۱۰	$le^{59,258,1067}$	GGTTGGCCGACA	۰/۰۰۵
19-1–h۱۱	$le^{59,272,974}$	GGTCAGCCGATT	۰/۰۰۵
19-1–h۱۲	$le^{202,314,374}$	GTCCGGTTGACT	۰/۰۰۵
19-1–h۱۳	$le^{59,202,1067}$	GGCCGGCCGACA	۰/۰۰۴

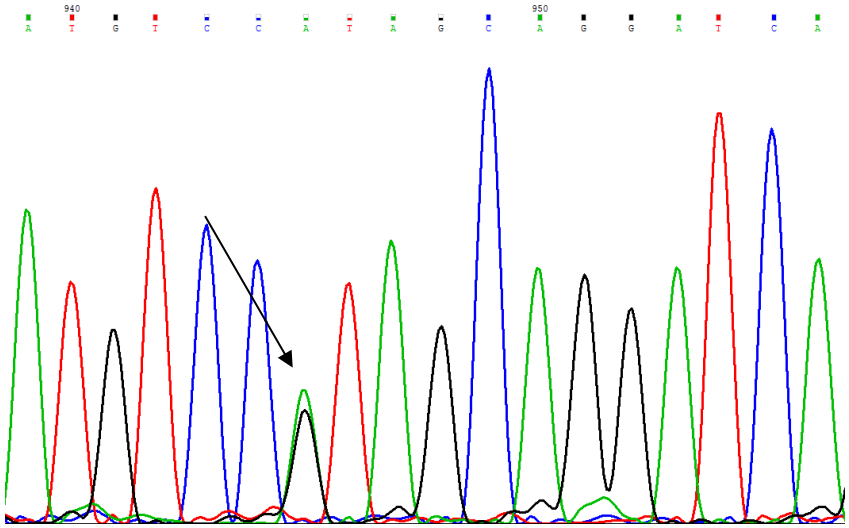
به طور کلی در این بررسی‌ها، در مجموع هر ۱۰۰ نمونه، ۱۵ SNP شناسایی گردید. با استفاده از پایگاه داده NCBI، مشخص شد که همه موارد شناسایی شده، در مطالعه‌های قبلی که در مورد ژن FUT3 در سراسر جهان انجام شده، گزارش گردیده است و از این رو پلی‌مورفیسم جدیدی شناسایی نشد. پلی‌مورفیسم‌های شناسایی شده در بین نمونه‌ها و تاثیری که روی توالی آمینواسیدی پروتئین کد شده می‌گذارند در جدول ثبت شده است(جدول ۱)(شکل‌های ۱ و ۲).

از مجموع ۱۵ مورد پلی‌مورفیسم شناسایی شده، ۵ مورد مرتبط با موتاسیون‌های هم معنی بوده و تغییری در توالی آمینواسیدی آنزیم حاصل ایجاد نمی‌کنند. از میان این موارد، SNP های 522G>A، 321C>T و 612A>G هر یک تنها در یک نمونه و به صورت منفرد و با توارث هتروزیگوت حضور داشتند. از آن جا که این SNP ها روی فعالیت آنزیم تاثیری نداشته و به صورت منفرد و در عدم حضور موتاسیون‌های بی‌معنی(non sense) ظاهر شده‌اند، در بررسی‌های هاپلوتایپی بعدی نادیده گرفته شدند. اما موتاسیون‌های 858A>G و 258C>T با وجود این که در توالی آمینواسیدی آنزیم حاصل تاثیری ندارند، ولی به دلیل این که در نمونه‌هایی ظاهر شده بودند که دارای موتاسیون‌های بد معنی(missense) بودند، در بررسی‌های هاپلوتایپی بعدی لحاظ شدند. نرم‌افزار SNP Analyzer برای جمعیت مورد مطالعه، ۱۳ نوع هاپلوتایپ مختلف را تخمین زدند(جدول ۲).



شکل ۱: کروماتوگرام مربوط پلی‌مورفیسم 202T>C که به صورت هتروزیگوس می‌باشد و با پیکان نمایش داده شده است.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]



شکل ۲ : کروماتوگرام مربوط پلی‌مورفیسم 508G>A که به صورت هتروزیگوس می‌باشد و با پیکان نمایش داده شده است.

در گام بعدی هاپلوتایپ‌های هر نمونه بررسی شده و وضعیت هتروزیگوت یا هموزیگوت بودن افراد تعیین گردید. با انجام این بررسی‌ها مشخص شد که ۴۸٪ افراد به صورت Le/Le ، ۳۴٪ به صورت Le/le و ۱۸٪ نیز le/le هستند.

بحث

در این مطالعه فراوانی آلل‌های ژن *FUT3* در گروهی از اهداکنندگان خون در تهران بررسی شد که در مجموع ۱۵ پلی‌مورفیسم و ۱۳ هاپلوتایپ شناسائی شد. تمامی این پلی‌مورفیسم‌ها قبلاً گزارش شده بودند و شایع‌ترین آن‌ها پلی‌مورفیسم 202T>C بود. شروع مطالعه‌های مولکولی مرتبط با موتاسیون‌های ژن لوئیس به سال‌های ۱۹۹۳ و ۱۹۹۴ بر می‌گردد. در ابتدا موتاسیون 1067T>A در میان اندونزیایی‌ها و موتاسیون‌های 1067T>A و 508G>A در میان ژاپنی‌ها شناسایی گردید(۱۳، ۹). سپس این موتاسیون‌ها در مطالعه‌هایی که روی جمعیتی سوئدی انجام گرفت نیز شناسایی شد. در این مطالعه‌ها علاوه بر موتاسیون‌های مذکور، موتاسیون‌های 202T>C و 314C>T نیز برای اولین بار معرفی شدند. به علاوه نشان داده شد که آلل لوئیس منفی $le^{202,314}$ در افرادی با فنوتیپ Le(a-b-) حضور دارد (۱۴). موتاسیون بدمعنی 59T>G نیز از جمله موتاسیون‌هایی بود که در جمعیت‌های اندونزیایی، ژاپنی و سوئدی مورد توجه قرار گرفت(۱۵). پنج پلی‌مورفیسم شایعی که در بیشتر جمعیت ها دیده شده عبارتند از: 202T>C، 314C>T، 59T>G، 508G>A و 1067T>A (۱۶، ۱۲، ۱۱، ۹). در مطالعه حاضر که برای نخستین بار در ایران به منظور بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن FUT3 روی ۱۰۰ اهداکننده مراجعه‌کننده به پایگاه انتقال خون تهران با استفاده از روش‌های مولکولی PCR و DNAsequencing انجام گرفت، ۱۵ پلی‌مورفیسم شناسایی شدند. از بین این موتاسیون‌ها ۵ مورد مرتبط با جهش‌های هم معنی و بقیه موارد، مرتبط با جهش‌های بدمعنی بودند. این جهش‌های هم معنی عبارتند از: 858A>G، 612A>G، 258C>T، 321C>T و 522G>A. شایع‌ترین پلی‌مورفیسم‌ها به ترتیب عبارتند از: 202T>C (۳۹٪) ، 314C>T (۳۷٪) ، (۲۰٪) 59T>G، 508G>A(۹٪)، 474G>C(۸٪) و 1067T>A (۲٪). هم‌چنین ۱۳ نوع هاپلوتایپ مختلف در جمعیت مورد مطالعه تخمین زده شد. در این میان ۵ هاپلوتایپ بیشترین فراوانی را داشتند که عبارتند از: Le (۶۶/۲٪) ، (۱۷/۵٪) $le^{202,314}$ ، $le^{47,202,314}$(۴/۳٪) ، le^{59}(۴/۱٪) و $le^{59,508}$ (۳/۴٪). مطالعه‌ای که توسط سوجیما و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی سه جمعیت قفقازی(۱۰۰نفر)، غنایی(۱۰۶ نفر) و مغولی(۵۰ نفر) با روش Direct sequencing انجام شد، نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های 59T>G، 202T>C،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

314C>T، 508G>A و 1067T>A در هر سه جمعیت وجود داشتند(۴). از طرفی بررسی‌های هاپلوتایپی نشان داد که هاپلوتایپ‌های Le، $le^{59,508}$، $le^{59,1067}$ و $le^{202,314}$ در هر سه جمعیت حضور دارند اما در مطالعه ما از بین هاپلوتایپ‌های مذکور، هاپلوتیپ $le^{59,1067}$ حضور نداشت. آلل $le^{47,202,314}$ نیز که در جمعیت قفقازی با شیوع کم و در حد ۲/۵٪ دیده شده بود، در جمعیت ما با فراوانی ۴/۳٪ قابل رؤیت بود. فراوانی آلل عملکردی لوئیس در جمعیت‌های مغولی، قفقازی و غنایی به ترتیب معادل ۶۱٪، ۷۰/۵٪ و ۴۴/۳٪ اما در جمعیت مورد مطالعه ما ۶۶/۲٪ بود. فراوانی آلل $le^{59,508}$ نیز در سه جمعیت مغولی، غنایی و قفقازی به ترتیب ۲۴٪، ۱/۵٪ و ۱۸/۹٪ و در جمعیت ما ۳/۴٪ بود.

در مطالعه مشابهی که توسط مت‌زولد و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت، نمونه خون۱۰۰ نفر از اهداکنندگان در اتریش با روش DNA sequencing مورد بررسی قرار گرفته و تنوع ژنتیکی و فراوانی آللی فوکوزیل ترانسفرازهای ۱، ۲ و ۳ در جمعیت مورد مطالعه تعیین شد(۱۶). در این مطالعه فراوانی آلل Le تقریباً مشابه با مطالعه ما و در حدود ۶۵٪ بود. فراوانی آلل‌های شایع دیگر به ترتیب $le^{202,314}$ (۲۱٪)، $le^{59,1067}$ (۶٪)، $le^{59,508}$ (۲٪)، le^{59} (۱٪) و $le^{47,202,314}$ (۱٪) بود. در مطالعه ما برخلاف این مطالعه، آلل $le^{59,1067}$ شناسایی نشد و فراوانی آلل‌های مذکور نیز اندکی تفاوت داشت.

به طور کلی آن چه از مطالعه حاضر و مقایسه آن با سایر مطالعه‌ها برمی‌آید، نشان‌دهنده این است که فراوانی پلی‌مورفیسم‌ها و آلل‌های ژن *FUT3* در جمعیت‌های مختلف متفاوت بوده اما می‌توان گفت که تعدادی از آن‌ها در همه جمعیت‌ها البته با فراوانی متفاوت وجود داشته که نشان‌دهنده به وجود آمدن آن‌ها قبل از جدا شدن جمعیت‌های مختلف انسانی می‌باشد. اهمیت گروه خونی لوئیس علاوه بر نقش آن در طب انتقال خون، تاثیر در استعداد ابتلا به بیماری‌های عفونی و غیرعفونی می‌باشد که می‌تواند زمینه مطالعه‌های فراوانی در جمعیت ایرانی باشد(۲۰-۱۷).

نتیجه‌گیری

شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ایجادکننده گروه‌های خونی با روش مولکولی می‌تواند در شرایطی که روش‌های سرولوژیک محدودیت دارند، راهگشا باشد. به علاوه با توجه به ارتباط واریانت‌های مختلف این گروه‌ها با بیماری‌های مختلف، تعیین آلل‌ها و هاپلوتایپ‌ها در جمعیت ایرانی می‌تواند مطالعه‌ها روی بیماری‌های مختلف را تسهیل کند. ضمناً نتایج این پژوهش در مطالعه‌های جمعیت‌شناسی نیز کاربرد خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

این تحقیق موضوع پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته خون‌شناسی و علوم انتقال خون با کد اخلاق IR.tmi.rec.1396.033 می‌باشد که هزینه آن توسط مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تأمین شده است.

References:

1- Raud L, Férec C, Fichou Y. From genetic variability to phenotypic expression of blood group systems. Transfus Clin Biol 2017; 24(4): 472-5.
2- Daniels G. Human Blood Groups. USA: John Wiley & Sons; 2013. p. 57-63.
3- Shanthi B, Babu K. Analysis of ABO group discrepancies in a tertiary care centre south india. J Evol Med Dent Sci 2017; 6(79): 5615-8.
4- Soejima M, Munkhtulga L, Iwamoto S, Koda Y. Genetic variation of FUT3 in Ghanaians, Caucasians, and Mongolians. Transfusion 2009; 49(5): 959-66.
5- Corvelo TC, de Loiola Rdo S, Aguiar DC, de Matos Gde C, *et al*. The Lewis histo-blood group system: molecular analysis of the 59T> G, 508G> A, and 1067T> A polymorphisms in an Amazonian population. PLoS One 2013; 8(7): e69908.
6- Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jørgensen J, Wolf H, *et al*. Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. Clin Chem 1999; 45(1): 54-61.
7- Yazawa S, Nishihara S, Iwasaki H, Asao T, Nagamachi Y, Matta KL, *et al*. Genetic and enzymatic evidence for Lewis enzyme expression in Lewis-negative cancer patients. Cancer Res 1995; 55(7): 1473-8.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

8- Grubb R, Morgan W. The "Lewis" blood group characters of erythrocytes and body-fluids. Br J Exp Pathol 1949; 30(3): 198-208
9- Nishihara S, Narimatsu H, Iwasaki H, Yazawa S, Akamatsu S, Ando T, *et al*. Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system. J Biol Chem 1994; 269(46): 29271-8
10- Soejima, M. and Y. Koda, Molecular mechanisms of Lewis antigen expression. Leg Med (Tokyo) 2005; 7(4): 266-9.
11- Previato M, Borim MP, Liberatore RD Jr, Pires AC, Dias MA, Brandão de Mattos CC, *et al*., Lewis histo-blood group system phenotyping and genotyping reveal divergence in the association of Le (a− b−) phenotype and type 1 diabetes. Vox Sang 2015; 108(3): 281-6.
12- Grahn A, Elmgren A, Aberg L, Svensson L, Jansson PA, Lönnroth P, *et al*. Determination of Lewis FUT3 gene mutations by PCR using sequence-specific primers enables efficient genotyping of clinical samples. Hum Mutat 2001; 18(4): 358-9.
13- Mollicone R, Reguigne I, Kelly RJ, Fletcher A, Watt J, Chatfield S, *et al*. Molecular basis for Lewis alpha (1, 3/1, 4)-fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees. J Biol Chem 1994; 269(33): 20987-94.
14- Elmgren A, Börjeson C, Svensson L, Rydberg L, Larson G. DNA sequencing and screening for point mutations in the human Lewis (FUT3) gene enables molecular genotyping of the human Lewis blood group system. Vox Sang 1996; 70(2): 97-103.
15- Elmgren A, Mollicone R, Costache M, Börjeson C, Oriol R, Harrington J, *et al*. Significance of individual point mutations, T202C and C314T, in the human Lewis (FUT3) gene for expression of Lewis antigens by the human α (1, 3/1, 4)-fucosyltransferase, Fuc-TIII. J Biol Chem 1997; 272(35): 21994-8
16- Matzhold EM, Helmberg W, Wagner T, Drexler C, Ulrich S, Winkler A, *et al*. Identification of 14 new alleles at the fucosyltransferase 1, 2, and 3 loci in Styrian blood donors, Austria. Transfusion 2009; 49(10): 2097-2108.
17- Brandão de Mattos CC, de Mattos LC. Histo-blood group carbohydrates as facilitators for infection by Helicobacter pylori. Infect Genet Evol. 2017;53:167-174.
18- Pérez-Ortín R, Vila-Vicent S, Carmona-Vicente N, Santiso-Bellón C, Rodríguez-Díaz J, Buesa J. Histo-Blood Group Antigens in Children with Symptomatic Rotavirus Infection. Viruses 2019; 11(4): 339.
19- Stowell CP, Stowell SR. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood group antigens Part I: infection and immunity. Vox Sang 2019; 114(5): 426-42.
20- Stowell SR, Stowell CP. Biologic roles of the ABH and Lewis histo-blood group antigens part II: thrombosis, cardiovascular disease and metabolism. Vox Sang 2019; 114(6): 535-52.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020;17 (3): 171-178

Original Article

Determination of fucosyltransferase 3 gene polymorphisms frequency in Iranian blood donors

Naseri Rad M.[1], Mardani A.[1], Naghi A.A.[1], Shahabi M.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

The FUT3 gene regulates the expression of Lewis blood group antigens mainly L^{ea} and L^{eb}. The Lewis negative phenotype, is the result of an inactivated FUT3 enzyme that lacks glycosidase activity. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) may cause enzyme inactivation with different racial distribution. This study aimed to determine the frequency of these SNPs in Iranian blood donors.

Materials and Methods

In this cross sectional descriptive study, one hundred blood donors from Tehran Blood Transfusion Center were analyzed. Genomic DNA was extracted and the coding sequence of FUT3 gene was amplified with specific primers. PCR products were directly sequenced. Haplotypes were inferred by SNP Analyzer software.

Results

A total of 15 SNPs including 10 nonsense SNPs were recognized. The frequency of most common SNPs was detected as 39%(202T>C), 37%(314C>T), 20%(59T>G), 9%(508G>A), and 8%(47G>C). Haplotype analysis revealed 13 haplotypes. The frequency of major haplotypes was detected as 66.2%(Le), 17.5%($le^{202,314}$), 4.3 %($le^{47,202,314}$), 4.1 %(le^{59}), and 3.4%($le^{59,508}$).

Conclusions

Our findings indicate that 202T > C, 59T > G and 508G > A are useful as major SNPs for detection of Lewis-negative alleles in genotyping of Lewis blood groups; they can also play an effective role in large-scale studies associated with diseases in our population.

Key words: SNPs, Haplotypes, Alleles

Received: 8 Oct 2019
Accepted: 24 Jun 2020

Correspondence: Shahabi M., PhD of Biological Science. Assistant professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88601558; Fax: (+9821) 88601542
E-mail: *majshahabi@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]