

Mekanisme Molekuler Talasemia- α ; Berat yang Disebabkan Mutasi Kodon 59 (GGCglisin \rightarrow GACAspartat) Gen Globin- β . = Molecular Mechanism of Severe α -Thalassemia Due to Codon 59 Mutation GGCglycine \rightarrow GACaspartat β -Globin Gene.

Nainggolan, Ita Margaretha, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20390516&lokasi=lokal>

Abstrak

Mutasi kodon 59 (GGCglisin \rightarrow GACAspartat) pada gen globin β (HBA2:c.179G>A) merupakan jenis mutasi titik yang paling sering ditemukan pada pasien talasemia- α ; di Indonesia. Homosigot mutasi ini menyebabkan kematian janin dan berpotensi untuk menjadi penyebab komplikasi yang serius pada ibunya, padahal masih terdapat dua gen globin- α ;1 yang masih utuh. Pembawa sifat mutasi kodon 59 (Cd59) termasuk pembawa sifat talasemia- α ; ringan (talasemia- α ;+). Fakta ini menjadi dasar dari pertanyaan penelitian: mengapa homosigot mutasi Cd59 sangat berat dan dapat menyebabkan kondisi yang sangat fatal. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari mekanisme molekuler penyebab talasemia- α ; berat yang disebabkan mutasi Cd59 yang mencakup studi ekspresi gen, protein dan stres oksidatif. Hasil studi ekspresi gen membuktikan bahwa mutasi Cd59 ditranskripsi dan ekspresi alel mutan (α ;59) ini hampir sama banyak dibandingkan ekspresi alel wild type (α ;wt). Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein (AHSP) binding study menunjukkan bahwa rantai globin- α ;59 masih dapat berikatan dengan protein pembawanya (chaperone) AHSP. Akan tetapi, berbagai metode berbasis proteomik dalam penelitian ini tidak dapat membuktikan adanya rantai globin- α ;59 dan Hb Adana (α ;59 β ;2) pada hemolisis pasien talasemia- α ; yang membawa mutasi Cd59 dan delesi satu gen globin- α ; (α ;59 β ;/-3,7 β ;). Uji kestabilan hemoglobin memperlihatkan hasil yang negatif tetapi badan inklusi terlihat dalam retikulosit pada hapusan darah dengan pewarnaan supravital. Semua ini mengindikasikan bahwa walaupun secara in vitro rantai globin- α ;59 masih dapat mengikat AHSP seperti halnya α ;wt, hasil studi protein yang ditunjang dengan studi in silico memperlihatkan kemungkinan besar α ;59 sangat tidak stabil sejak baru disintesis sehingga terpresipitasi dan tidak dapat membentuk tetramer Hb Adana. Hasil tersebut juga dibuktikan dengan peningkatan stres oksidatif akibat kadar malondialdehid (MDA) yang meningkat pada pasien talasemia- α ; yang dipelajari dalam penelitian ini

Codon 59 mutation GGCglycine \rightarrow GACaspartate (HBA2:c.179G>A) on β 2 globin gene is a common point mutation present in α -thalassemia patients in Indonesia. Homozygous state of this mutation causes fetal death and potentially caused the serious morbidity of the mother, although there are still two α -globin genes intact. Carriers of codon 59 (Cd59) mutation are categorized as mild α -thalassemia trait (α ;+ -thalassemia). These facts formed the foundation of our research question: why homozygous Cd59 is so severe and can cause a very fatal condition. This research aims to study molecular mechanism of severe α -thalassemia due to Cd59 mutation that includes gene expression study, protein, and oxidative stress. Gene expression study proved that Cd59 mutation was transcribed and expression of this mutant (α ;59) was similar to the wild type (α ;wt). Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein (AHSP) binding study showed that α ;59-globin chain can still bind its

chaperone protein, AHSP. However, various proteomic based methods in this research could not prove the presence of either α -globin chain and Hb Adana (α -globin²) in hemolysate of α -thalassemia patients carrying this Cd59 mutation and one globin gene deletion (α -globin^{3,7}). Hemoglobin stability test showed negative result but inclusion bodies were visible in reticulocytes using supravital staining blood smear. All of these indicated that despite α -globin chain can still bind AHSP in vitro like the α -wt, protein study supported by in silico study showed that α -globin chain most probably very unstable even though it was synthesized and then immediately precipitated, so that it could not form Hb Adana. These results were further proven by an increase in oxidative stress due to the rise of malondialdehyde (MDA) level in α -thalassemia patients studied in this research.