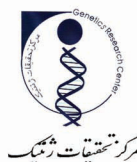




دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی



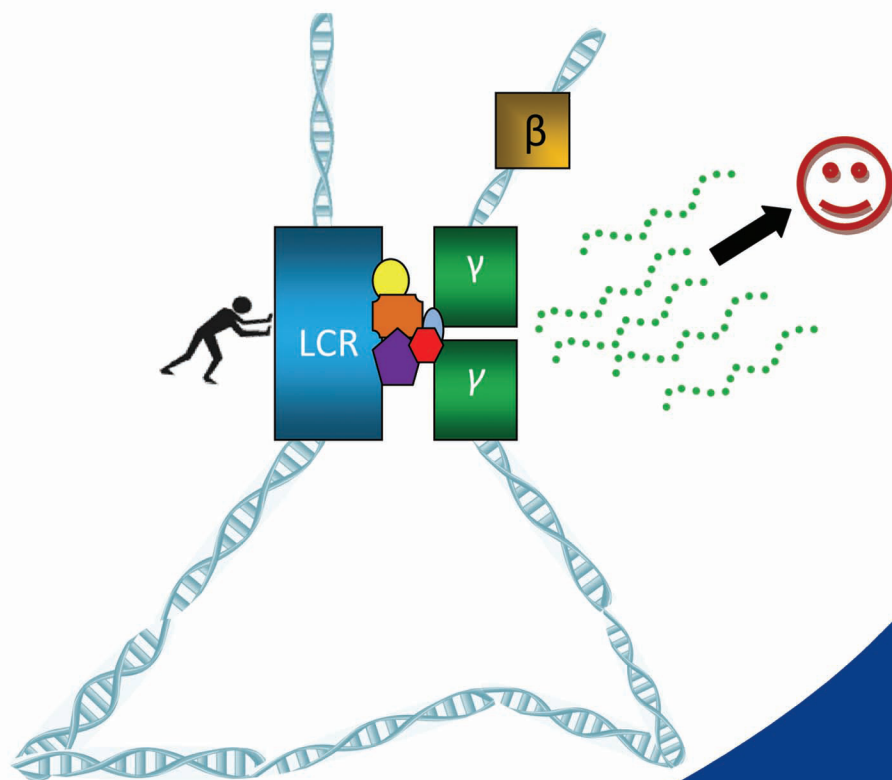
مرکز تحقیقات ژنتیک



انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

ژنتیک مولکولی تالاسمی

بانگاهی به معمای هموگلوبین سو پیچینگ
و چشم اندازهای جدید در درمان



ژنتیک مولکولی تالاسمی

مؤلف: دکتر مریم نیشابوری

مؤلف:

دکتر مریم نیشابوری
PhD ژنتیک مولکولی
عضو هیات علمی مرکز تحقیقات ژنتیک
دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

Molecular Genetics of Thalassemia

With a Glance at The Puzzle of Hemoglobin
Switching and New Prospects in Therapy

By: Dr Maryam Neishabury

در اریترو بلاست های جنینی ژن های گاما از طریق کمپلکس های پروتئینی با ناحیه ی کنترل بیان لوکوس بتا (Beta Globin-LCR) تعامل دارند و فعالانه بیان می شوند. در حالی که در سلول های بالغ، ژن های گاما به جای اتصال به عناصر فعال ساز و LCR، با پروتئین های سرکوبگر تعامل دارند و خاموش هستند. در بیماران بتا تالاسمی فعال سازی دوباره ی ژن های گاما و تولید زنجیره های گاما می تواند تسکین بخش عوارض بالینی باشد. یافتن راهکاری بدون عوارض برای القاء مداوم ژن های گاما، می تواند درمان قطعی بتا تالاسمی را امکان پذیر سازد.



انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۶۴۴۲-۲۰-۴
قیمت: ۱۲۰۰۰۰ ریال

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



ژنتیک مولکولی تالاسمی

با نگاهی به معمای هموگلوبین سویچینگ
و چشم اندازهای جدید در درمان

تألیف:

دکتر مریم نیشابوری

PhD ژنتیک مولکولی

عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات ژنتیک

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

سرشناسه	: نیشابوری، مریم، ۱۳۴۹ -
عنوان و نام پدیدآور	: ژنتیک مولکولی تالاسمی: با نگاهی به معمای هموگلوبین سویچینگ و چشم اندازهای جدید درمان / تالیف مریم نیشابوری؛ [برای] مرکز تحقیقات ژنتیک.
مشخصات نشر	: تهران: دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: .: مصور (بخشی رنگی)، جدول، نمودار.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۶۴۴۲-۲۰-۴
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: واژه نامه.
یادداشت	: کتابنامه: ص. [۱۴۵] - ۱۵۱.
موضوع	: تالاسمی
موضوع	: تالاسمی -- درمان
موضوع	: ژنتیک مولکولی -- تحقیق
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی. مرکز تحقیقات ژنتیک
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۳ ن ۲ / ۷ / ۶۴۱ / RC
رده بندی دیویی	: ۱۵۲ / ۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۴۹۱۹۲۵



مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

ژنتیک مولکولی تالاسمی (با نگاهی به معمای هموگلوبین سویچینگ و چشم اندازهای جدید در درمان)

تألیف: دکتر مریم نیشابوری

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

قیمت: ۱۲۰۰۰۰ ریال

نوبت چاپ: اول

چاپ: ارشیا

سال انتشار: ۱۳۹۳

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

نشانی: اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکان، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تلفکس: ۲۲۱۸۰۰۸۱

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۶۴۴۲-۲۰-۴

با قدردانی از همکاری

● ویراستار علمی: دکتر امید مساح ● ویراستار صوری و زبانی: موسسه «ویراستاران حرفه ای پارس»، سمیرا میر نظامی - مریم نیکی

● صفحه آرا: علی سعیدی ● هماهنگی و نظارت: پرستو تاجیک

● طراحی جلد: گروه گرافیکی ارشیا

همه حقوق نشر برای ناشر محفوظ است؛ هرگونه استفاده از متن به هر صورتی در قالب کتابچه، جزوه، تهیه CD آموزشی، تهیه نرم افزار، استخراج آزمون، ترجمه به دیگر زبان ها و استفاده از مطالب کتاب، اشکال، تصاویر و... بدون اجازه کتبی از ناشر غیر قانونی است.

به بزرگوار پدر و مادر همیشه لبریز از عشق و شور، مشوق و امید آفرینم؛

به مهدی، همراه ترین دوست زندگی ام،

و به سارا ای کوچک، معلم کوچولوی خردمند و هنرمندم.



تشکر و قدردانی

از استاد گرامی پروفیسور حسین نجم آبادی، سرپرست محترم مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی که بی شک در ورود من به گستره تحقیقات تالاسمی، بی دریغ ترین راهنما و در ادامه این راه همواره پشتیبان و مشوق بوده اند، صمیمانه قدردانی می نمایم.

از همکاران عزیزم در مرکز تحقیقات ژنتیک، دکتر محمد مولوی، دکتر یوسف شفقتی، دکتر اصغر حاجی بیگی، دکتر فرخنده بهجتی، دکتر حمیدرضا خرم خورشید، دکتر الهه کیهانی، دکتر مهدی بنان، دکتر مینا اوحدی و دکتر کیمیا کهریزی که صمیمانه همراه و راهنمای من بوده اند، بی نهایت سپاسگزارم. به همین مناسبت از راهنمایی ها و پشتیبانی های دلسوزانه استاد بزرگوارم، زنده یاد دکتر خلیل جوان یاد می کنم.

از تمامی همکاران گران قدر و دوستان و دانشجویان عزیزی که در آزمایشگاه های مرکز تحقیقات ژنتیک، مرکز پاتولوژی کریمی نژاد - نجم آبادی و درمانگاه بیماران بزرگسال تالاسمی (سازمان انتقال خون ایران)، یار و همراهم بوده اند، نهایت تشکر را دارم. از سرکار خانم دکتر آریتا آذر کیوان، عضو هیئت علمی سازمان انتقال خون ایران، برای راهنمایی های ارزنده شان سپاسگزارم.

از مسئولین محترم دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی (ریاست و معاونین محترم) برای حمایت از انتشار این نوشته و تحقیقات مرتبط کمال تشکر و سپاس را دارم. همچنین از مدیر محترم اطلاع رسانی و انتشارات دانشگاه و سایر اعضای این مجموعه که در انتشار این نوشتار مرا یاری رساندند، بسیار قدردانی می نمایم.



پیشگفتار

تالاسمی بیش از هر بیماری ژنتیکی دیگری موضوع بررسی‌های بالینی، ژنتیکی و مولکولی بوده است؛ ولی با وجود این تکاپوی دیرینه، هنوز هم راهکارهای درمانی موجود برای مدیریت عوارض بالینی بیماری بسیار طاقت‌فرسا و پرهزینه هستند و درمانی قطعی برای تالاسمی یافته نشده است. افزایش بیان هموگلوبین جنینی به‌طور چشمگیری می‌تواند تظاهرات بالینی بیماری بتا‌تالاسمی و کم‌خونی داسی‌شکل را بهبود بخشد. لذا یکی از چالش‌ها در بهینه‌سازی راهکارهای درمانی نارسایی‌های هموگلوبینی، شناخت کامل مکانیسم هموگلوبین سویچینگ و درک مراحل است که طی آن، بیان گلوبین جنینی به‌طور طبیعی خاموش شده و متعاقباً بیان گلوبین بالغ فعال می‌شود. معمایی پیچیده، که محققان این رشته را طی بیش از چهار دهه به چالش کشانده است؛ ولی هنوز قسمت‌های بزرگی از آن در پرده‌ای از ابهام قرار دارد. ازسوی دیگر، در گوشه‌گوشه‌های دنیای ژنتیک، تحقیقات وسیعی در این زمینه همچنان در جریان است و روزنه‌های امید فراوان.

امیدوارم این مجموعه توانسته باشد خلاصه‌ای از مسیر پریپیچ‌وخمی را بنمایاند که ژنتیک مولکولی، گام‌به‌گام با تالاسمی، از شناخت برای اولین بار، تا رسیدن به چشم‌اندازهای جدید درمانی در زمان حاضر، طی کرده است. مسیری که اگر به درمان تالاسمی منتهی شود، شاید الگویی پدید آورد برای شناخت و درمان بسیاری دیگر از بیماری‌های ژنتیکی.

دکتر مریم نیشابوری

عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات ژنتیک

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

توضیح درباره طرح روی جلد از مولف:

در اریتروبلاست‌های جنینی ژن‌های گاما از طریق کمپلکس‌های پروتئینی با ناحیه کنترل بیان لوکوس بتا (Beta Globin-LCR) تعامل دارند و فعالانه بیان می‌شوند، درحالی‌که در سلول‌های بالغ، ژن‌های گاما به‌جای اتصال به عناصر فعال‌ساز و LCR، با پروتئین‌های سرکوبگر تعامل دارند و خاموش هستند. در بیماران بتا تالاسمی فعال‌سازی دوباره ژن‌های گاما و تولید زنجیره‌های گاما می‌تواند تسکین‌بخش عوارض بالینی باشد. راهکاری بدون عوارض برای القای مداوم ژن‌های گاما می‌تواند درمان قطعی بتا تالاسمی را امکان‌پذیر سازد.



فهرست

فصل اول: اپیدمیولوژی جهانی نالاسمی از گزارش اولین موارد تا امروز.....	۱۵
فصل دوم: تاریخچه نالاسمی در ایران.....	۲۱
فصل سوم: طبقه‌بندی نالاسمی‌ها.....	۲۹
۱. طبقه‌بندی بالینی نالاسمی‌ها.....	۳۲
۲. طبقه‌بندی ژنتیکی نالاسمی‌ها.....	۳۲
فصل چهارم: ساختار مولکول هموگلوبین.....	۳۵
۱. شناسایی مولکول‌های هموگلوبین مختلف.....	۳۹
فصل پنجم: دستورات ژنتیکی برای ساختن مولکول هموگلوبین و رخداد سویچینگ.....	۴۱
۱. هموگلوبین سویچینگ و اهمیت شناخت آن.....	۴۴
۲. مکان‌های اریتروپوئز.....	۴۵
۳. تغییر نوع هموگلوبین به موازات تغییر در مکان اریتروپوئز.....	۴۷
فصل ششم: ساختار و بیان ژن بتاگلوبین.....	۵۱
۱. پروموتور ژن بتاگلوبین.....	۵۵
۲. انهنسرها و خاموش‌کننده‌ها.....	۵۶
۳. ناحیه ترجمه‌نشده ۵' UTR.....	۵۶
۴. ناحیه ترجمه‌نشده ۳' UTR.....	۵۷
۵. پردازش mRNA و توالی‌های مهم مربوط به آن.....	۵۷
۱. کلاهک‌گذاری (capping).....	۵۸
۲. دنباله‌گذاری poly A یا polyadenylation.....	۶۰
۳. پیرایش و توالی‌های مهم مربوط به آن.....	۶۰

۶. ۶.	موتاسیون‌های بتاتالاسمی	۶۱
۶۳	فصل هفتم: ناحیه کنترل لوکوس بتاگلوبین	
۷۳	فصل هشتم: فاکتورهای ژنتیکی تغییردهنده فنوتیپ در بیماران بتاتالاسمی	
۷۵	۱. آلل‌های ملایم یا خاموش بتاتالاسمی	۸
۷۶	۱. ۱. موتاسیون‌های ملایم بتاتالاسمی	۸
۷۷	۲. ۱. موتاسیون‌های خاموش بتاتالاسمی	۸
۷۸	۲. توارث هم‌زمان بتاتالاسمی با آلفاتالاسمی	۸
۷۹	۳. توارث شاخص‌های مرتبط با افزایش تولید زنجیره گاما	۸
۸۰	۳. ۱. نوع پن سلولار HPFH	۸
۸۰	۲. ۳. فاکتورهای ژنتیکی پایداری ارثی هموگلوبین جنینی یا HPFH نوع هتروژن	۸
۸۳	فصل نهم: مطالعات اولیه مولکولی برای یافتن راهکارهای درمانی برای القاء هموگلوبین جنینی	
۹۱	فصل دهم: جست‌وجو برای تنظیم‌کننده‌های اختصاصی برای سوئیچ از هموگلوبین جنینی به هموگلوبین بالغ	
۹۴	۱. ۱. نقش MYB در کنترل بیان هموگلوبین جنینی - ۶ QTL locus q	۱۰
۹۵	۱. ۱. ۱. پایایی HbF در مبتلایان به تریزومی ۱۳ و شواهدی مبنی بر نقش MYB در کنترل بیان HbF	۱۰
۹۶	۲. ۱. ۱. مکانیسمی که MYB توسط آن میزان بیان HbF را کنترل می‌کند، هنوز در پرده ابهام باقی است	۱۰
۹۶	۲. ۱. نقش BCL11A در تنظیم بیان هموگلوبین جنینی - Chromosome 2 QTLs	۱۰
۹۸	۱. ۲. ۱. عملکرد BCL11A در سوئیچینگ ژن بتاگلوبین	۱۰
۱۰۲	۳. ۱. عملکرد KLF1 در تنظیم بیان هموگلوبین جنینی	۱۰
۱۰۵	۴. ۱. لوکوس‌های دیگر	۱۰
۱۰۷	فصل یازدهم: شواهدی بر نقش مولکول‌های دیگر در تنظیم بیان هموگلوبین جنینی	
۱۱۱	فصل دوازدهم: تعامل بین ناحیه کنترل بیان ژن و فاکتورهای نسخه‌برداری در تنظیم بیان ژن‌های گلوبین	
۱۱۹	فصل سیزدهم: کاربرد درمانی اطلاعات جدید درباره تنظیم هموگلوبین جنینی	
۱۲۵	فصل چهاردهم: مدیریت استاندارد تالاسمی در حال حاضر و چشم‌اندازهای جدید در درمان	
۱۲۷	۱. ۱۴. تزریق خون - شلاته‌گرهای آهن	۱۴
۱۳۰	۲. ۱۴. تست ژنتیکی و تشخیص قبل از تولد	۱۴
۱۳۱	۳. ۱۴. عوامل فارماکولوژیکی مورد استفاده برای درمان بتاتالاسمی	۱۴
۱۳۱	۴. ۱۴. پیوند سلول‌های بنیادی برای درمان تالاسمی	۱۴
۱۳۳	۵. ۱۴. ژن‌درمانی برای بتاتالاسمی	۱۴
۱۳۵	۶. ۱۴. ویرای ژن‌درمانی	۱۴
۱۳۹	سخن آخر	

فهرست ■ ۱۳

۱۴۱	واژه‌یاب
۱۴۵	منابع



فصل اول:

اییدمیولوژی جهانی تالاسمی از گزارش اولین موارد تا امروز



اپیدمیولوژی جهانی تالاسمی از گزارش اولین موارد تا امروز

در سال ۱۹۲۵، دکتر توماس کولی^۱ و پرل لی^۲ در میان مهاجران ایتالیایی و مدیترانه‌ای در امریکا، نوعی کم‌خونی در سال‌های اولیه زندگی را گزارش کردند که با بزرگ‌شدن طحال^۳ و تغییر شکل استخوانی^۴ خاصی همراه بود. تقریباً در همان زمان، تعدادی از پزشکان ایتالیایی نیز به‌طور مستقل وضعیت مشابهی را گزارش کردند. جرج ویپل^۵ این بیماری را به این دلیل که برای اولین بار در مردمان نواحی اطراف دریای مدیترانه مشاهده شده بود، تالاسمی نام گذارد. تالاسمی واژه‌ای یونانی است که از کلمه تالاسا،^۶ به معنی دریا گرفته شده است. بعدها به تدریج معلوم شد که تالاسمی فقط به نواحی مدیترانه‌ای محدود نیست و به‌طور گسترده در خاور میانه و شبه‌قاره هند و جنوب شرقی آسیا نیز شیوع دارد. به این ترتیب، تالاسمی به عنوان یک بیماری شایع، توجه فراوانی را به سوی خود جلب کرد.

کشورهای آسیای جنوب شرقی، هندوستان و پاکستان، کشورهای اطراف مدیترانه (ایتالیا، یونان، قبرس و ترکیه)، جنوب غربی اروپا و نواحی وسیعی از آفریقا تا خاور دور، بر روی ناحیه‌ای که کمربند تالاسمی^۷ نامیده می‌شد، کشورهای بومی بوده‌اند که تالاسمی در آن‌ها تاریخچه‌ای دیرینه داشته است. شکل ۱/۱ گستردگی تالاسمی در دنیای قدیم را نشان می‌دهد. اگرچه امروزه به دلیل مهاجرت‌ها و ترکیب نژادها،

۱. Thomas Cooley

۲. Pearl Lee

۳. Splenomegaly

۴. Skeletal deformity

۵. George Whipple

۶. θαλασσα

۷. Thalassemia belt