

به نام خدا

نقش‌آپی ژنتیک در بدخیمی‌های لنفوییدی و درمان بدخیمی

مؤلفین:

فریدمد کرمی (کارشناس ارشدخونشناسی)

صادق علیجانی (کارشناس ارشدخونشناسی)

مجتبی علی اکبرپور (کارشناس ارشدخونشناسی)

حمیدرضا شاهمرادی (کارشناس ارشدخونشناسی)

ویراستار: فرشیدکرمی

انتشارات مسافران

۱۳۹۵

عنوان و نام پدیدآور	: نقش اپی ژنتیک در بدخیمی های لنفوئیدی و درمان بدخیمی / مولفین: فرشید کرمی... [و دیگران]؛ ویراستار: فرشید کرمی.
مشخصات نشر	: کرمانشاه: مسافران، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	: ۱۹۹ ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۹۶۹۷۵-۳-۳ ریاال: ۲۵۰۰۰۰
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: مولفین: فرشید کرمی، صادق علیجانی، مجتبی علی اکبرپور، حمیدرضا شاهمرادی.
موضوع	: لنفومها -- ژنتیک
موضوع	: Lymphomas -- Genetic aspects
موضوع	: لنفومها -- بیماریها
موضوع	: Lymphomas -- Diseases
موضوع	: لنفومها -- درمان
موضوع	: Lymphomas -- Treatment
شناسه افزودن	: کرمی، فرشید، ۱۳۵۸ -
رده بندی کنگر	: ۱۳۹۵ ۷۸۹۰ / RCT۸۰
رده بندی دیسی	: ۹۹۳۴۶/۶۱۶
شماره کتبی	: ۴۶۳۳۵۸۶
ملی	



عنوان: نقش اپی ژنتیک در بدخیمی های لنفوئیدی و درمان بدخیمی

مؤلفین: فرشید کرمی، صادق علیجانی، مجتبی علی اکبرپور، حمید رضا شاهمرادی

ویراستار: فرشید کرمی

مدیر مسئول: سید حسن فاضل یاری

مسئول اجرائ: حمید یاری

طرح جلد: محمد فاضل ن

صفحه آرای: چاپ مسافر

نوبت چاپ: اول

تیراژ: ۱۰۰۰

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۶۹۷۵-۳-۳

قیمت: ۲۵۰۰۰ تومان

آدرس: کرمانشاه، میدان انقلاب اسلامی (شهرداری سابق)، خیابان معلم غربی، مجتمع مسافران

تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۲۸۳۴-۳۷۲۸۲۸۵۰



mosaferanbooks@yahoo.com

کلیه ی حقوق این اثر برای ناشر محفوظ و حق چاپ و برداشت تمام یا قسمتی از آن به صورت جزوه، فتوکپی، چاپ و حتی دست نویس برای اشخاص حقیقی و حقوقی ممنوع می باشد و متخلفین بر اساس بند (۵) ماده ی ۲ قانون حمایت از ناشرین، تحت پیگرد قانونی قرار می گیرند.

صفحه	عنوان
------	-------

۸	سخن ناشر
۹	سخن مؤلفین

فصل اول

۱۱	۱-۱: تعریف اپی ژنتیک
۱۳	۲-۱: مکانیسم های اپی ژنتیک
۱۳	۳-۱: تغییر آرایش کروماتین
۱۴	۴-۱: عوامل تغییر دهنده هیستونها
۱۶	۵-۱: استیلش شدن هیستون
۱۷	۶-۱: مکانیسم های اثر استیلش شدن بر رونویسی و بیان ژن
۱۸	۷-۱: متیلش شدن هیستون ها
۱۹	۸-۱: د متیلاسیون هیستونی
۲۰	۹-۱: هیستون د استیلاسیون
۲۰	۱۰-۱: فسفریله شدن
۲۰	۱۱-۱: یوبی کوییتینه شدن
۲۱	۱۲-۱: سامویله شدن
۲۲	۱۳-۱: کدهای هیستونی
۲۳	۱۴-۱: واریته های هیستونی
۲۳	۱۵-۱: متیلاسیون DNA
۲۵	۱۶-۱: نقش متیلاسیون در ایجاد سرطان
۲۶	۱۷-۱: اپی موتاسیون
۲۶	۱۸-۱: MicroRNAs

- ۲۹ مقدمه
- ۳۰ ۲: بدخیمی های لنفوئیدی-
- ۳۰ ۱-۲: بدخیمی های پیش ساز سلول B و T
- ۳۰ ۱-۱-۲: لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش ساز B
- ۳۱ ۲-۱-۲: لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش ساز T
- ۳۱ ۲-۲: بدخیمی های لنفوئیدی بالغ
- ۳۱ ۱-۲-۲: بدخیمی های سلول B بالغ
- ۳۲ ۲-۲-۲: بدخیمی های T cell و NK بالغ
- ۳۳ ۳-۲: تومورزای
- ۳۵ ۴-۲: متیلاسیون DNA در سلول های نرمال و سرطانی
- ۳۸ ۵-۲: متیلاسیون DNA در بدخیمی های لنفوی
- ۳۹ ۶-۲: مسیرهای اساسی سلولی در سرطانی های انسان به واسطه تغییرات اپی ژنتیک
- ۳۹ غیرفعال می شوند
- ۳۹ ۱-۶-۲: ژن های دخیل در تنظیم چرخه سلول
- ۴۰ ۲-۶-۲: ژن های دخیل در تنظیم آپوپتوزیس
- ۴۱ ۳-۶-۲: ژن های دخیل در ترمیم DNA
- ۴۳ ۴-۶-۲: ژن های دخیل در چسبندگی و تهاجم سلولی
- ۴۴ ۵-۶-۲: ژن های دخیل در پاسخ های رشد، تکثیر و تمایز سلولی
- ۴۷ ۶-۶-۲: ژن های دخیل در رسم زدایی از بدن
- ۴۷ ۷-۲: هیپرمتیلاسیون جزایر CPG نواحی یرموتوری در بدخیمی های لنفوئیدی
- ۴۹ ۱-۷-۲: لوسمی لنفوبلاستیک حاد
- ۵۰ ۲-۷-۲: مولتیپل میلوما
- ۵۱ ۳-۷-۲: لنفوم ها
- ۵۲ ۸-۲: پروتئین های تنظیم کننده چرخه سلولی P15 و P16 و نقش آنها در بدخیمی های لنفوئیدی به ویژه لنفوم ها
- ۵۵ ۱-۸-۲: دو مسیر اصلی کنترل کننده چرخه سلولی
- ۵۵ ۲-۸-۲: لوکوس ژنی INK4a/ARF و پروتئین P16
- ۵۷ ۳-۸-۲: پروتئین P14 و ارتباط آن با پروتئین P53
- ۵۹ ۴-۸-۲: پروتئین P15 و عملکرد آن

- ۵-۸-۲: خاموش شدن ژن های P15 و P16 در بدخیمی های هماتولوژیکی و در لنفوم ها ----- ۵۹
- ۹-۲: پروتئین P73 و هیپرمتیلاسیون آن در ALL و لنفوم بزرگیت ----- ۶۱
- ۱-۹-۲: ساختار پروتئین P73 ----- ۶۱
- ۲-۹-۲: القاء P73 به وسیله انکوژن ها ----- ۶۵
- ۳-۹-۲: القاء P73 در پاسخ به آسیب DNA ----- ۶۷
- ۴-۹-۲: شبکه P73 ----- ۶۹
- ۵-۹-۲: پروتئین P73 و ژن های هدف آن ----- ۶۹
- ۶-۹-۲: پروتئین 14-3-3Φ ----- ۷۱
- ۷-۹-۲: P73 در سرطان های انسان و بدخیمی های لنفونیدی ----- ۷۲
- ۱۰-۲: پروتئین DAPK-۱ و هیپرمتیلاسیون آن در بدخیمی های B cell ----- ۷۶
- ۱-۱۰-۲: رقی پروتئین DAPK-1 (پروتئین کیناز مرتبط با مرگ) ----- ۷۶
- ۲-۱۰-۲: مکانیسم های مولکولی درگیر در فعالیت DAPK-1 ----- ۷۹
- ۱-۲-۱۰-۲: L APK-1 و پروتئین P53 ----- ۷۹
- ۲-۲-۱۰-۲: DAPK-1، نوفا ----- ۸۲
- ۳-۲-۱۰-۲: DAPK-1 و انکوژن Rb و ک های ERK ----- ۸۳
- ۳-۱۰-۲: هیپرمتیلاسیون پروموتور DAPK-1 در بدخیمی های لنفونیدی و دیگر بدخیمی ها ----- ۸۵
- ۱۱-۲: مسیر سیگنال دهی Wnt و متیلاسیون نابالغ آنتاگونیست های Wnt و Wnt5a در ALL ----- ۸۷
- ۱-۱۱-۲: مسیر های سیگنال دهی Wnt ----- ۸۷
- ۲-۱۱-۲: توزیع خارج سلولی پروتئین های Wnt ----- ۸۸
- ۳-۱۱-۲: گیرنده های لیگاند های Wnt ----- ۸۹
- ۴-۱۱-۲: مسیر سیگنال دهی Canonical Wnt ----- ۹۰
- ۱-۴-۱۱-۲: Wnt-off state ----- ۹۱
- ۲-۴-۱۱-۲: Axin پروتئین ----- ۹۱
- ۳-۴-۱۱-۲: APC پروتئین ----- ۹۲
- ۴-۴-۱۱-۲: پروتئین فسفاتاز های PP1 و PP2A ----- ۹۳
- ۵-۴-۱۱-۲: پروتئین های خانواده TCF/LEF ----- ۹۳
- ۶-۴-۱۱-۲: Wnt-on state ----- ۹۳
- ۷-۴-۱۱-۲: پروتئین های Disheveled (Dvl) ----- ۹۵
- ۵-۱۱-۲: آنتاگونیست های مسیر های سیگنال دهی Wnt ----- ۹۵
- ۶-۱۱-۲: سیگنال دهی canonical Wnt در HSC ها ----- ۹۷
- ۷-۱۱-۲: مختل شدن سیگنال دهی canonical Wnt در ALL به وسیله متیلاسیون DNA ----- ۱۰۰
- ۸-۱۱-۲: مسیر سیگنال دهی non-canonical Wnt ----- ۱۰۴

- ۱-۱-۲: مهار مسیر canonical Wnt به وسیله Wnt5a ۱۰۷
- ۱-۱۱-۲: Wnt5a در HSC ها ۱۰۸
- ۱-۱۱-۲: سرکوب اپی ژنتیک Wnt5a ۱۱۰



بخش اول

- ۱-۲: مقدمه ۱۱۳
- ۲-۲: آنالوگ های نوکلئوزیدی ۱۱۴
- ۱-۲-۳: 5-Azacytidine (Vidaza) ۱۱۴
- ۱-۱-۲-۳: شیمی و فارماکوکینتیک ۱۱۴
- ۲-۲-۲: آزمون های کلینیکی با 5-Azacytidine در MDS و لوسمی ۱۱۵
- ۲-۲-۳: 5-Aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) ۱۱۸
- ۱-۲-۲-۳: شیمی و فارماکوکینتیک ۱۱۸
- ۲-۲-۲-۳: آزمون بالینی 5-Aza-2'-deoxy-cytidine در لوسمی و MDS ۱۱۹
- ۳-۳: عوامل کاهش دهنده متیلاسیون در نوکلئوزیدی توپ ۱۲۱
- ۴-۳: عوامل کاهش کننده متیلاسیون به عنوان تعدیل دکان ایمن ۱۲۲
- ۵-۳: عوامل کاهش دهنده متیلاسیون در اختلالات خوش خیم خونی ۱۲۲
- ۶-۳: آنالوگ های غیرنوکلئوتیدی ۱۲۳
- ۱-۶-۳: RG108 ۱۲۴
- ۷-۳: نتیجه گیری ۱۲۵

بخش دوم

- ۱-۲-۳: مقدمه ۱۲۶
- ۲-۲-۳: Histone Deacetylase Inhibitors (HDACi) ۱۲۶
- ۱-۲-۲-۳: اساس ساختاری فعالیت مهار آنزیم های مهار کننده هیستون داستیلازها ۱۲۷
- ۲-۲-۲-۳: مشخصه کلاس های HDACi ۱۲۸
- ۱-۲-۲-۲-۳: Hydroxamic acid ۱۲۸
- ۲-۲-۲-۲-۳: پپتیدهای حلقوی ۱۲۹
- ۳-۲-۲-۲-۳: اسیدهای چرب کوتاه زنجیر ۱۲۹
- ۴-۲-۲-۲-۳: Benzamides ۱۳۰

- ۱۳۰-----Ketones :۵-۲-۲-۲-۳
- ۱۳۴-----HDACi :۳-۲-۳ اثرات بیولوژیکی
- ۱۳۴-----:۱-۳-۲-۳ آپوتوز
- ۱۳۴-----نقش مسیر گیرنده-مرگ در آپوتوز ایجا شده توسط HDACi(مسیر خارجی) :۱-۱-۳-۲-۳
- ۱۳۶-----نقش مسیر میتوکندریایی در آپوتوز القا شونده توسط HDACi(مسیر داخلی) :۲-۱-۳-۲-۳
- ۱۳۷-----توقف سیکل سلولی و تمایز :۳-۱-۳-۲-۳
- ۱۳۹-----رگ زایی و پاسخ ایمنی :۲-۳-۲-۳
- ۱۴۰-----HDACi :۳-۳-۲-۳ اثرات مستقل از نسخه برداری
- ۱۴۰-----نقاط کنترلی چرخه سلولی :۱-۳-۳-۲-۳
- ۱۴۱-----DNA :۲-۳-۳-۲-۳ آسیب و مرگ
- ۱۴۱-----افزایش استیلایون پروتئین های غیر هیستونی :۳-۳-۲-۳
- ۱۴۴-----HDACi به عنوان عوامل ضدتوموری بالینی :۴-۳-۲-۳
- ۴-۲-۳: استفاده ترکیبی از مهارکننده های متیلایون DNA و مهارکننده های هیستون داستیلز
- ۱۴۵-----
- ۱۴۹-----نتیجه گیری :۵-۲-۳

باتوجه به پیشرفت روزافزون علم در شناخت عوامل ایجادکننده بیماری ها و همچنین شکل گیری درمان های نوین برپایه استفاده از عوامل اپی ژنتیک، برآن شدیم تا با نگارش کتاب حاضر به زبانی ساده، تعریف عوامل اپی ژنتیک و نقش آنها در ایجاد بیماری و درمان هنجاری های خون شناسی را بیان نماییم.

باشد که مورد الطفات اسانید همکاران بزرگوار عرصه هماتولوژی و علوم آزمایشگاهی قرار گرفته و در راستای برطرف نمودن کاستی های موجود در کتاب و اعتلای اثر حاضر ما را یاری نمایند.

در پایان از همکاری صمیمانه و بی دریغ انتقادات مسافران کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مؤلفین

پاییز ۱۳۹۵

