



# 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 / تألیف مریم نیشابوری؛ [برای] مرکز تحقیقات ژنتیک. |
| مشخصات نشر          | تهران: دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ۱۳۹۳.                                                                                          |
| مشخصات ظاهری        | ۱. مصور (بخشی رنگی)، جدول، نمودار.                                                                                                     |
| شابک                | ۹۷۸-۶۰۰-۶۴۴۲-۲۰-۴                                                                                                                      |
| وضعیت فهرست نویسی   | فیا                                                                                                                                    |
| 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      | ۹۳۱۳۹۳ ن ۲۲ / ۷ / ۷۷ RC۶۴۴                                                                                                             |
| 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

نویت چاپ: اول

چاپ: ارشیا

سال انتشار: ۱۳۹۳

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

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

تلفنکس: 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 ناجیک
- 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.



## 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 مراحلی 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 به‌چالش 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 پرپیچ‌وخمی 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 بتاتالاسمی فعال‌سازی دوباره ژن‌های گاما و تولید زنجیره‌های گاما می‌تواند تسکین‌بخش عوارض بالینی باشد. راهکاری بدون عوارض برای القای مداوم ژن‌های گاما می‌تواند درمان قطعی بتاتالاسمی را امکان‌پذیر سازد.



## فهرست

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| فصل اول: اپیدمیولوژی جهانی تالاسمی از گزارش اولین موارد تا امروز     | ۱۵ |
| فصل دوم: تاریخچه تالاسمی در ایران                                    | ۲۱ |
| فصل سوم: طبقه‌بندی تالاسمی‌ها                                        | ۲۹ |
| ۱.۳. طبقه‌بندی بالینی تالاسمی‌ها                                     | ۳۲ |
| ۲.۳. طبقه‌بندی ژنتیکی تالاسمی‌ها                                     | ۳۲ |
| فصل چهارم: ساختار مولکول هموگلوبین                                   | ۳۵ |
| ۱.۴. شناسایی مولکول‌های هموگلوبین مختلف                              | ۳۹ |
| فصل پنجم: دستورات ژنتیکی برای ساختن مولکول هموگلوبین و رخداد سویچینگ | ۴۱ |
| ۱.۵. هموگلوبین سویچینگ و اهمیت شناخت آن                              | ۴۴ |
| ۲.۵. مکان‌های اریتروپوئز                                             | ۴۵ |
| ۳.۵. تغییر نوع هموگلوبین به موازات تغییر در مکان اریتروپوئز          | ۴۷ |
| فصل ششم: ساختار و بیان ژن بتاگلوبین                                  | ۵۱ |
| ۱.۶. پروموتور ژن بتاگلوبین                                           | ۵۵ |
| ۲.۶. آنهنسرها و خاموش‌کننده‌ها                                       | ۵۶ |
| ۳.۶. ناحیه ترجمه‌نشده ۵' UTR                                         | ۵۶ |
| ۴.۶. ناحیه ترجمه‌نشده ۳' UTR                                         | ۵۷ |
| ۵.۶. پردازش mRNA و توالی‌های مهم مربوط به آن                         | ۵۷ |
| ۱.۵.۶. کلاهک‌گذاری (capping)                                         | ۵۸ |
| ۲.۵.۶. دنباله‌گذاری poly A یا polyadenylation                        | ۶۰ |
| ۳.۵.۶. پیرایش و توالی‌های مهم مربوط به آن                            | ۶۰ |

|     |                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ۶۱  | ۶.۶. موتاسیون‌های بتاتالاسمی                                                                   |
| ۶۳  | فصل هفتم: ناحیه کنترل لوکوس بتاگلوبین                                                          |
| ۷۳  | فصل هشتم: فاکتورهای ژنتیکی تغییردهنده فنوتیپ در بیماران بتاتالاسمی                             |
| ۷۵  | ۱.۸. آلل‌های ملایم یا خاموش بتاتالاسمی                                                         |
| ۷۶  | ۱.۱.۸. موتاسیون‌های ملایم بتاتالاسمی                                                           |
| ۷۷  | ۲.۱.۸. موتاسیون‌های خاموش بتاتالاسمی                                                           |
| ۷۸  | ۲.۸. توارث هم‌زمان بتاتالاسمی با آلفاتالاسمی                                                   |
| ۷۹  | ۳.۸. توارث شاخص‌های مرتبط با افزایش تولید زنجیره گاما                                          |
| ۸۰  | ۱.۳.۸. نوع پن سلولار HPFH                                                                      |
| ۸۰  | ۲.۳.۸. فاکتورهای ژنتیکی بیداری ارثی هموگلوبین جنینی یا HPFH نوع هتروژن                         |
| 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  | ۱.۱.۱. نقش MYB در کنترل بیان هموگلوبین جنینی - QTL locus q                                     |
| ۹۵  | ۱.۱.۱.۱. پایایی HbF در مبتلایان به تریزومی ۱۳ و شواهدی مبنی بر نقش MYB در کنترل بیان HbF       |
| ۹۶  | ۲.۱.۱.۱. مکانیسمی که MYB توسط آن میزان بیان HbF را کنترل می‌کند. هنوز در پرده ابهام باقی است   |
| ۹۶  | ۲.۱.۱. نقش BCL11A در تنظیم بیان هموگلوبین جنینی - Chromosome 2 QTLs                            |
| ۹۸  | ۱.۲.۱.۱. عملکرد BCL11A در سوئیچینگ ژن بتاگلوبین                                                |
| ۱۰۲ | ۳.۱.۱. عملکرد KLF1 در تنظیم بیان هموگلوبین جنینی                                               |
| ۱۰۵ | ۴.۱.۱. لوکوس‌های دیگر                                                                          |
| 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 دربارهٔ تنظیم هموگلوبین جنینی                           |
| ۱۲۵ | فصل چهاردهم: مدیریت استاندارد تالاسمی در حال حاضر و چشم‌اندازهای جدید در درمان                 |
| ۱۲۷ | ۱.۱۴. تزریق خون - شلاته‌گرهای آهن                                                              |
| ۱۳۰ | ۲.۱۴. تست ژنتیکی و تشخیص قبل از تولد                                                           |
| ۱۳۱ | ۳.۱۴. عوامل فارماکولوژیکی مورد استفاده برای درمان بتاتالاسمی                                   |
| ۱۳۱ | ۴.۱۴. پیوند سلول‌های بنیادی برای درمان تالاسمی                                                 |
| ۱۳۳ | ۵.۱۴. ژن درمانی برای بتاتالاسمی                                                                |
| ۱۳۵ | ۶.۱۴. ورای ژن درمانی                                                                           |
| ۱۳۹ | سخن آخر                                                                                        |

|     |          |
|-----|----------|
| ۱۴۱ | واژه‌یاب |
| ۱۴۵ | منابع    |

www.ketab.ir