

نقش فاکتورهای نسخه‌برداری

در

هماتوپوئیز و بدخیمی‌های خونی

مؤلفین:

دکتر فواد ذاکر

استاد هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی و تحقیقات سلولی و مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

سوده نامجو

دانشجوی دکتری تخصصی هماتولوژی و بانک خون دانشگاه علوم پزشکی ایران

صمد غنی‌زاده وصالی

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

طلیح سخن مؤلف؛

با سپاس بیکران از پروردگار دانا که فرصت نگارش و تألیف کتابی در زمینه نقش فاکتورهای نسخه‌برداری در هماتوپوئیزس و لوسمی‌ها را فراهم آورد.

در سال‌های اخیر نقش این پروتئین‌های حیاتی در تکامل سلولی از مراحل آغازین لقاح و سلول‌های مادری (Stem Cell) تا تشکیل بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن به اثبات رسیده است و دریچه نوینی را از مفهوم تمایز و دامل گشوده است که حیرت‌انگیز می‌باشد. نقص در ساختار و عملکرد ژن‌های مرتبط با این فاکتورها در بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری‌های خونی و به‌ویژه لوسمی‌ها می‌تواند اطلاعات بسیار کامل‌تری را در اختیار دانشمندان و پژوهشگران قرار دهد و در شناخت بیولوژی و ژنتیک بیماری‌های خونی موثرتر شدن را ارائه نماید.

کتاب حاضر چکیده ام‌سختص و گویا مشتمل بر ۳ فصل؛ خون‌سازی طبیعی و لوکموژن، ساختار و عملکرد فاکتورهای نسخه‌برداری، و فاکتورهای نسخه‌برداری موثر در لوسمی‌های حاد می‌باشد که مباحث و عناوین رایج و مهم را به اجمه بیان نموده است.

سعی شده است که نگارش کتاب بیانی ساده و روان در اختیار دانش‌پژوهان و علاقه‌مندان قرار گیرد تا به راحتی مورد استفاده دانشجویان پزشکی، پیرایه‌کی، مخصوص علوم آزمایشگاهی، و دانشجویان تحصیلات تکمیلی و متخصصین هماتولوژی-اونکولوژی به‌کار گرفته و مرتبط قرار گیرد.

مطمئناً کتاب حاضر که تألیفی و براساس رفتارهای مختلف تهیه شده است، خالی از ابهام و اشکال نمی‌باشد. امیدواریم که منت نهاده تا از نظرات و پیشنهادان رنده‌ها خوانندگان محقق بهره‌مند گردیم تا انشاءالله در چاپ‌های بعدی تصحیح و تکمیل شوند.

زندگی صحنه یکتای هنرمندی ماست

هرکسی نغمه خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته بجاست

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

دکتر فرهاد ذاکر

استاد هماتولوژی (Ph.D.) دانشکده

پیراپزشکی

و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

هدف از این نوشتار خلاصه‌سازی اطلاعات اخیر مرتبط با تنظیم بیان ژن‌های اختصاصی رده‌های سلولی میلوئیدی و لنفوئیدی و فاکتورهای رونویسی مسئول این فرآیند به منظور درک بهتر تکامل طبیعی رده‌های میلوئیدی و لنفوئیدی و در واقع بر چگونگی اثر تغییرات فاکتورهای نسخه‌برداری (تغییرات در بیان و ترمیم) بر چرخه سلولی و توقف تمایز متمرکز خواهد شد. علاوه بر آن، با مروری بر مشخصات سلول بنیادی، خون‌ساز طبیعی در کنار سلول بنیادی لوسمیک سعی می‌شود زمینه نوعی قیاس منطقی بین پروسه‌های خون‌ساز طبیعی و مال با فرآیند لوسمی ایجاد گردد. این کتاب سعی دارد نشان دهد که چگونه یافته‌های اخیر مولکولی می‌توانند به تشریح تکامل نرمال و لوسمیک کمک نمایند، و بخش عمده مطالب آن به فاکتورهای نسخه‌برداری و وقایع اولیه در طی تکامل سلول‌های خون‌ساز پرداخته و در این بین اشاره کوتاهی نیز به فاکتورهای رونویسی مهم در فعال‌سازی سلول‌های بالغ خواهد داشت.

برخی از ایده‌های اصلی که در این کتاب به آن‌ها پرداخته خواهد شد شرح زیر می‌باشند: (۱) چگونه بیان برخی از ژن‌ها محدود به سلول‌های میلوئیدی یا لنفوئیدی می‌شود؟ (۲) چگونه بیان موقت ژن‌ها در طی تکامل کنترل می‌شود؟ (۳) براساس مطالعاتی که بر پایه تائید و رد کردن و/یا غیرفعال کردن ژن‌ها هستند کدام یک از فاکتورهای نسخه‌برداری برای تکامل سلول‌های خون‌ساز ضروری هستند و کدام یک اثر افزونگی^۱ دارند؟ (۴) اگر فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی در سلول‌های میلوئیدی و لنفوئیدی بیان می‌شوند، کدام فرآیند باعث بیان اختصاصی ژن‌های هدف در سلول‌های میلوئیدی یا لنفوئیدی می‌شود؟ (۵) اصلی‌ترین اثر فاکتورهای نسخه‌برداری در فرآیند لوسمی چیست؟

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: خون سازی طبیعی و لوکموژنز	۹
مقدمه	۹
سلول های بنیاد در هماتوپوئز طبیعی	۱۰
سلول بنیاد کانسانس (لوسمیک) و لوکموژنز	۱۴
لوسمی های	۱۶
ایتولوژی و پاتوژنز	۱۶
- فاکتورهای محیطی	۱۶
- بیماری های مستعد کننده	۱۷
- پاتوژنز مولکولی	۱۷
- بی نظمی در مسیرهای پیام رسانی	۱۹
نحوه توارث	۱۹
اپیدمیولوژی	۱۹
طبقه بندی	۲۰
علائم و نشانه های بالینی	۲۲
روش های تشخیصی	۲۲
فصل دوم: ساختمان، عملکرد و نحوه مطالعه فاکتورهای نسخه برداری	۲۷
مقدمه	۲۷
کلیاتی پیرامون نحوه عملکرد پروموتورهای میلوئیدی	۳۰
خانواده های فاکتورهای نسخه برداری	۳۴
خانواده bHLH	۳۶
خانواده Leucine Zipper	۳۷
خانواده Ets	۳۷
خانواده Hox	۳۸
خانواده Zinc Finger	۳۸
نحوه عملکرد فاکتورهای نسخه برداری در هدایت تمایز	۳۹
روش های شناسایی و مطالعه فاکتورهای نسخه برداری	۴۱
مطالعات ترانس ژنیک	۴۱

۴۴	فصل سوم: فاکتورهای نسخه‌برداری موثر در خون‌سازی طبیعی و یا لوسمی‌ها
۴۴	مقدمه
۴۵	Notch1 (TAN1)
۴۷	(ALL1, HRX or Htrx1) MLL
۴۸	(TAL1, TCL5) SCL
۴۹	CBF و خانواده (CBFA2, RUNX1) AML1
۵۳	CBFB
۵۴	(RB1N2) LMO2
۵۵	PML
۵۵	RARA
۵۶	PML-RARA
۵۸	E2A
۵۹	(TEL6) TEL
۵۹	(KMT6a3) MOZ
۶۰	C/EBP
۶۴	PU.1
۶۹	GATA-1
۷۰	Bmi1
۷۰	PLAF
۷۳	MZF-1
۷۵	(NFI-A) Egr-1
۷۵	WT-1
۷۶	C-myb
۷۷	C-myc
۷۸	Yin-Yang1
۷۸	HIF-1
۷۹	STAT
۸۰	SOX
۸۲	NF- κ B و پروتئین‌های rel
۸۲	P53
۸۳	c-Jun
۸۳	سایر فاکتورهای Ets
۸۴	سایر فاکتورهای متصل شونده به جایگاه‌های CCAAT
۸۴	سایر پروتئین‌های HOMEBOX
۸۶	BKLF
۸۶	EKLF
۸۶	ایگروس
۸۷	E2A, EBF, Pax5
۸۷	کاربرد پروموتورهای عیلونیدی در زن درمانی
۸۸	منابع
۹۱	واژه‌یاب