

---

# اساس مولكولى بيمارى ها

بیماری های تخریب کننده عصبی، خونی، زنان و اورولوژیک

---

## مؤلفین:

### دکتر سمیرا اصغرزاده

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

### دکتر سمانه عرب

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان  
مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی

### دکتر الهام حسینی

دکترای تخصصی بیولوژی تولیدمثل، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

### مسعود محمدیان

کارشناسی ارشد میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

## ویراستاران:

دکتر سمیرا اصغرزاده، دکتر سمانه عرب



عنوان و نام پدیدآور	: اساس مولکولی بیماری‌ها: بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، خونی، زنان و اورولوژیک/ مولفین سمیرا اصغرزاده مرغملکی ... [ و دیگران ] ؛ ویراستاران سمیرا اصغرزاده، سمانه عرب.
مشخصات نشر	: تهران : رویان پژوه، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۲۰۴ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۴۰۸-۸۶۲-۶
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
یادداشت	: مولفین سمیرا اصغرزاده مرغملکی، سمانه عرب، الهام حسینی‌ده‌برآفتاب، مسعود محمدیان.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: اعصاب -- تخریب بافت -- جنبه‌های مولکولی / Degeneration -- Nervous system -- Molecular aspects
موضوع	: خون -- بیماری‌ها -- جنبه‌های مولکولی / Blood -- Diseases -- Molecular aspects
موضوع	: زنان -- بیماری‌ها -- جنبه‌های مولکولی / Women -- Diseases -- Molecular aspects
موضوع	: دستگاه تناسلی و ادراری -- بیماری‌ها -- جنبه‌های مولکولی / -- Genitourinary organs -- Diseases -- Molecular aspects
شناسه افزوده	: اصغرزاده مرغملکی، سمیرا، ۱۳۶۴-، ویراستار
شناسه افزوده	: عرب، سمانه، ۱۳۶۰-، ویراستار
رده بندی کنگره	: RC۲۶۵
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۸۰۴۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۴۳۶۱۳۴



## اساس مولکولی بیماری‌ها

### بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، خونی، زنان و اورولوژیک

**مؤلفین:** دکتر سمیرا اصغرزاده، دکتر سمانه عرب، دکتر الهام حسینی، مسعود محمدیان

**ویراستاران:** دکتر سمیرا اصغرزاده، دکتر سمانه عرب

ناشر: رویان پژوه  
 نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۰  
 صفحه آرا: مصطفی ابدان  
 چاپ و صحافی: نور  
 قطع و تعداد صفحات: وزیری - ۲۰۴  
 شمارگان: ۲۰۰ نسخه  
 بها: ۸۰۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۰۸-۸۶۲-۶

کلیه حقوق مادی و معنوی اثر متعلق به ناشر است و هرگونه تکثیر، بازنویسی، خلاصه‌برداری و یا برداشت به هر نحوی بدون اجازه کتبی از ناشر مجاز نبوده و منجر به پیگرد قانونی می‌باشد.

دفتر نشر و نمایشگاه دائمی: تهران، خیابان انقلاب، بین ۱۲ فروردین و منبری جاوید (روبروی دبیرخانه دانشگاه تهران)

تلفن: ۶۶۴۸۶۳۷۳ - ۶۶۹۷۰۷۴۰

ساختمان کتاب‌های جیبی، طبقه سوم

[www. RPpub. ir](http://www.RPpub.ir)

# فهرست

۷	پیشگفتار.....
۹	فصل ۱: مقدمه‌ای بر اساس مولکولی بیماری‌ها.....
۱۳	فصل ۲: اساس مولکولی بیماری‌های تخریب شونده عصبی.....
۸۳	فصل ۳: اساس مولکولی بیماری‌های خونی.....
۱۲۷	فصل ۴: اساس مولکولی بیماری‌های زنان.....
۱۵۹	فصل ۵: اساس مولکولی بیماری‌های اورولوژیک.....
۱۹۵	واژه‌یاب.....



## پیشگفتار

با حمد و ستایش بی حد به درگاه الهی و تقدیم درودها و سلام‌ها به پیشگاه بیکرانه‌های علم و حکمت خاندان عصمت و طهارت علیهم السلام.

در سالیان گذشته با تحول گسترده در روش‌های تحقیق و شناخت مکانیسم‌های سلولی و مولکولی و ناموفق بودن برخی از روش‌های درمانی، لزوم ارزیابی روند بیماری‌ها و درمان آن از دیدگاه مولکولی پدید آمد. با این دیدگاه تخصصی جدید بنام پزشکی مولکولی متولد شده است که ارتباط بین علوم پایه و علوم بالینی را ایجاد کند. پزشکی مولکولی (Molecular Medicine): شاخه وسیعی از دانش پزشکی است که علوم پایه و پزشکی را در جهت شناسایی اساس مولکولی و خطاهای ژنتیکی بیماری‌ها به منظور یافتن راه‌های پیشگیری، تشخیص و مداخله‌های مولکولی برای اصلاح بیماری‌ها به کار می‌گیرد. چشم‌انداز پزشکی مولکولی به نقش پزشکی فردی بر پایه تشخیص و درمان مؤثر در هر فرد تاکید دارد.

اساس مولکولی بیماری‌ها، جز دروس تائید شده‌ی وزارت بهداشت و اجباری برای دانشجویان دکتری پزشکی مولکولی است که رسالت آن درک اساس مولکولی بیماری‌های مختلف به منظور کسب اطلاعات لازم در مدیریت و مراقبت بیماری‌ها جهت تشخیص‌های مولکولی و ژن درمانی بیماری‌هاست. این کتاب اولین کتاب اساس مولکولی تالیفی در ایران است که توسط متخصصین این رشته تالیف شده است.

کتاب اساس مولکولی بیماری‌ها در دو جلد طراحی شده است و سعی کرده تمام سر فصل‌های مربوط به این واحد درسی را در بر بگیرد. در جلد یک این کتاب به اساس مولکولی بیماری‌های تخریب کننده‌ی عصبی، بیماری‌های خونی، بیماری‌های زنان و بیماری‌های ارولوژی پرداخته است. و در جلد دو این کتاب اساس مولکولی بیمارهای خود ایمنی، بیماری‌های غدد و متابولیسم و سرطان‌های دستگاه گوارش و سینه مورد بررسی قرار گرفته است. در بررسی هر بیماری، علاوه بر بررسی پاتوژنز مولکولی بیماری به بررسی نشانگرهای زیستی و درمان‌هایی بر اساس مولکولی بیماری (مانند سلول درمانی، ژن درمانی، ایمونوتراپی و ...) نیز توصیف شده است. مخاطبین اصلی این کتاب علاوه بر متخصصین پزشکی مولکولی متخصصین گروه‌های مختلف پزشکی بالینی شامل مغز و اعصاب، قلب و عروق، گوارش، زنان، ارولوژی، اسم و آلرژی، اونکولوژی، هماتولوژی می‌تواند باشد. با توجه به جوان بودن مولفین این مجموعه، یقیناً این اثر عاری از خطا و اشتباه نمی‌باشد. امیدواریم خوانندگان گرامی که این مجموعه را مطالعه کنند، مولفان را از نظرات، پیشنهادات و انتقادات ارزشمند خود آگاه سازند.

مولفان

بهار ۱۴۰۰



# فصل ۱

## مقدمه‌ای بر اساس مولکولی بیماری‌ها

### مقدمه

تأثیر ژنتیک در ایجاد بیماری‌های مختلف می‌تواند شامل واریانت مندلی<sup>۱</sup> بسیار مؤثر باشد که برجسته‌ترین و شاید مهم‌ترین فاکتور مورد نیاز برای بروز یک فنوتیپ بیماری است، یا می‌تواند یک اصلاح‌کننده<sup>۲</sup> ژنتیکی و یک جز نسبتاً کوچک در فاکتورهای همراه با بیماری‌های مختلف باشد. شاید بهترین نمونه از این موارد، اختلالات مندلی تک ژنی بانفوذ کامل باشد که در آن جهش در یک ژن منفرد بیماری ایجاد می‌کند و معمولاً منجر به یک فنوتیپ بیماری نسبتاً یکنواخت می‌شود. الگوی اخیر را می‌توان در بسیاری از بیماری‌های رایج مشاهده کرد که در آن‌ها عوامل ژنتیکی بخشی از خطر را تشکیل می‌دهند و ممکن است در افزایش یا کاهش حساسیت بیماری نقش داشته باشند و یک تأثیر ژنتیکی بر پاتوفیزیولوژی بیماری وجود دارد.

صفات مندلی ابتدایی‌ترین و ساده‌ترین الگوی وراثت را نشان می‌دهند. جهش در یک ژن رمزگذاری شده بر روی اتوزوم یا کروموزوم جنسی منجر به الگوهای خاص وراثتی می‌شود. صفات غیر مندلی برخی از پیچیدگی‌ها را در نحوه وراثت آن‌ها وجود دارد که در آن‌ها الگوی کلاسیک وراثت ممکن است همیشه اعمال نشود و عوامل اپی‌ژنتیکی اغلب با مکانیسم‌های بیماری همراه هستند. علاوه بر این، در برخی بیماری‌ها یک ژن برای ایجاد فنوتیپ بالینی کافی نیست، اما وقتی دو یا چند ژن درگیر شوند، یک بیماری خاص آشکار می‌شود.

این سازوکار اخیر معمولاً به‌عنوان وراثت چندژنی شناخته می‌شود و وقتی فقط تعداد کمی از ژن‌ها درگیر

1. Mendele  
2. Modifier

می‌شوند وراثت الیگوزنیک<sup>۱</sup> نامیده می‌شود و هنگامی که تغییر یا جهش در دو ژن پیش شرط بروز صفات بیماری است، وراثتی نامیده می‌شود. در بروز صفات پیچیده می‌توانند چندین ژن درگیر باشند، همچنین سایر فاکتورهای محیطی مانند سبک زندگی، رژیم غذایی، تصادف، عفونت‌ها و سیستم بهداشتی و وضعیت شغلی نیز می‌تواند در بروز بیماری دخالت داشته باشد.

صرف‌نظر از نحوه وراثت، تعیین عوامل ژنتیکی که با بیماری‌های خاصی همراه هستند و نقش عملکردی آن‌ها در تظاهرات فنوتیپی برای مدیریت بیمار و مشاوره ژنتیک و همچنین برای درک مکانیسم‌های بیماری در سطح مولکولی و در نهایت توسعه روش‌های درمانی جدید مهم است. تشخیص مولکولی با ایجاد یک تشخیص دقیق، با امکان پذیر ساختن تشخیص قبل از علامت یا قبل از تولد، با ارائه اطلاعات پیش‌آگهی و پالایش یا طبقه‌بندی بیشتر برچسب‌های تشخیصی عمومی‌تر، به مدیریت بیمار کمک می‌کند. لازمه‌ی تشخیص بیماری‌ها بر اساس نشانگرهای زیستی مناسب، آشنایی با اساس مولکولی آن‌ها و شناخت فاکتورهای دخیل در ایجاد بیماری‌هاست.

روش‌های بیولوژی مولکولی جهت بیان اساس مولکولی و ژنتیکی بسیاری از بیماری‌ها بکار برده می‌شوند و استفاده از این روش‌ها به تشخیص مولکولی بیماری‌ها منجر می‌شود. بینش استفاده از این ابزارها مولکولی در آزمایشگاه‌های بالینی کمک بسیار ارزشمندی برای پاتولوژیست‌ها که با تشخیص‌های بیماری‌ها کمک می‌کرده است. امروزه ادامه تشخیص‌های مولکولی با پیشرفت سریع در توسعه کیت‌های جدید تشخیصی برون تنی از طریق شرکت‌ها برای قرار گرفتن در بازار و همچنین نقطه نظرات در تعیین بیماری توسط پیشرفت پروژه ژنوم انسانی منجر به توسعه آزمون‌های آزمایشگاهی شده است.

پزشکی مولکولی شاخه جدیدی از علم پزشکی است که در حوزه پزشکی بازساختی یافته‌های تحقیقات اساس مولکولی و نشانگرهای زیستی مختلف بیماری‌ها را از طریق آزمون‌های آزمایشگاهی مولکولی نشان می‌دهند و تشخیص مولکولی بیماری‌ها را امکان‌پذیر می‌کند. رشته پزشکی مولکولی می‌تواند تحقیقات مربوط به رشته پزشکی را در سطح سلولی، مولکولی و آزمایشگاهی طراحی و هدایت نماید و در راستای بررسی بیماری‌ها و عوامل ایجادکننده در سطوح مولکولی گام‌های مؤثری بردارد.

جهش‌ها علتی برای بیماری‌های ژنتیکی مانند انواع بیماری‌های خونی مانند تالاسمی‌ها، انواع بیماری‌های مخرب سیستم عصبی و انواع سرطان‌ها است که با به‌کارگیری روش‌های مولکولی تشخیص داده می‌شوند. از جمله بیماری‌هایی که امروزه قادر هستیم به کمک روش‌های مولکولی تشخیص دهیم می‌توان به اختلالات ژنتیکی مانند: (۱) اختلالات تکرار نوکلئوتید سه تایی مثل بیماری X شکسته، بیماری‌های ضعف عضلانی مانند دوشن، اختلالات ژنتیکی متابولیکی مثل فنیل کتونوریا و تی ساکس همچنین اختلالات انعقادی همانند هموفیلی و نیز اختلالات قلبی - عروقی و...؛ (۲) سرطان‌های ارثی مانند سرطان سینه، پولیپوز، آدنوماتوز ارثی، سرطان کولورکتال غیر پولیپوزیس و سندرم لی فرومانی؛ (۳) تومورهای سفت مانند



سرطان‌های سینه، سارکوما و گلیوماها؛ ۴) نئوپلازی‌های هماتوپاتولوژی به‌عنوان مثال لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL)، لوسمی لنفوبلاستی مزمن (AML) و لنفوم‌ها؛ ۵) بیماری‌های عفونی اپشتن بار و ویروس (EBV)، سیتومگالو ویروس (CMV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و بیماری‌های مقاربتی مانند ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) اشاره کرد. روش‌های مولکولی متنوعی نیز در امر تشخیص بیماری‌های پاتوبیولوژی و ژنتیک کاربرد دارند که می‌توان به توالی‌یابی DNA (سنگر و نسل بعدی)، ساترن بلاتینگ، واکنش زنجیره پلیمرز (PCR)، واکنش زنجیره‌های پلیمرز نسخه برداری معکوس (RT-PCR)، چند شکلی طول قطعه محدود (RFLP)، مولتی پلکس PCR، آنالیز هترو دوپلکس PCR، الکتروفورز ژل گرادیان دنا توره، آزمون پروتئین ناقص، روش هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH)، میکرو آری Real-time-PCR، DNA و رسوب گذاری ایمنی کروماتین (ChIP) اشاره کرد.

بنابراین روش‌های مولکولی در امر تشخیص بیماری‌های مختلف و حالت‌های پاتوبیولوژیک اعم از ژنتیکی و غیر ارثی امروزه بسیار پراهمیت بوده و در تشخیص قطعی این اختلالات به متخصصان بالینی کمک می‌نمایند و حتی برخی از این روش‌ها جایگزین تشخیص‌های متداول در گذشته شده‌اند. رسالت این کتاب آشنایی متخصصان علوم پایه و بالینی با اساس مولکولی بیمارهاست، در این کتاب به پاتوژن و نشانگرهای زیستی و روش‌های تشخیص مولکولی بیماری‌ها و نهایتاً اشاره کوتاهی به درمان‌هایی با اساس روش‌های مولکولی پرداخته شده است.

در فصل دوم جلد ۱ این کتاب به اساس مولکولی تعدادی از بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند بیماری آلزایمر، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک پرداخته شده و در فصل سوم کتاب مولکولی بیماری‌های خونی شامل تالاسمی (انواع فرم  $\alpha$  و  $\beta$ ) و اختلالات میلوپرولیفراتیو و سندرم میلودیسپلاستیک بررسی شده است و در فصل چهارم اساس مولکولی بیماری‌های زنان شامل بیماری اندومترئوز و سندرم تخمدان پلی کیستیک و در فصل پنجم اساس مولکولی بیماری‌های اورولوژیک که در رأس آن‌ها سرطان پروستات قرار دارد مورد بررسی قرار گرفته است.