

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00295

胎儿血红蛋白数量性状相关基因的研究进展

郭晓强

解放军白求恩医学院生化教研室, 石家庄 050081

摘要: 胎儿血红蛋白(HbF)是一种主要在胎儿期间大量存在的血红蛋白, 但成年后含量极少, 然而少量人群及部分镰刀型贫血和地中海贫血患者体内仍保留一定量的 HbF, 其存在对缓解贫血临床并发症具有重要益处。以往研究已经确定影响 HbF 数量性状的基因座定位于 6q23 和 2p15, 而最新的一系列研究表明, 定位于 6q23 的 HBS1L-MYB 和 2p15 的 BCL11A 与 HbF 含量关联最高。这些研究一方面有助于理解 HbF 表达机理, 另一方面也为镰刀型贫血的治疗提供了潜在的药物靶点。文章对 HbF 表达的数量性状相关基因的研究现状及潜在应用进行了综述。

关键词: 胎儿血红蛋白; 基因间多态性; BCL11A; 地中海贫血; 镰刀型贫血

Progress on genes related to fetal hemoglobin quantitative trait

GUO Xiao-Qiang

Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China

Abstract: Fetal hemoglobin (HbF) is the main type of hemoglobin in the fetus and few in adult, but retains high levels in some people and patients with β -thalassemia major or sickle cell disease. High HbF levels are beneficial to ameliorating the disease severity of the anemia. Previous researches had established that quantitative trait loci were associated with 6q23 and 2p15. Recent researches indicated that HBS1L-MYB in 6q23 and BCL11A in 2p15 are highly correlated to HbF levels. These discoveries not only help to understanding of mechanism in HbF expression, but also provide potential drug targets for therapy of sickle cell disease. The progress on genes related to fetal hemoglobin quantitative trait and potential applications was summarized in this review.

Keywords: fetal hemoglobin; intergenic polymorphism; BCL11A; β -thalassemia major; sickle cell disease

血红蛋白(Hemoglobin, Hb)是迄今研究最为全面的一种蛋白质, 其生理功能主要是负责体内氧的运输^[1]。血红蛋白由 4 个亚基(球蛋白)构成, 根据构成差异可有多种类型, 最常见为成人血红蛋白HbA, 由两个 α 亚基和两个 β 亚基构成($\alpha_2\beta_2$), 这是成人血红蛋白的主要形式(占 98%以上)。另一种为胎儿血红蛋白HbF (Fetal hemoglobin), 其构成为 $\alpha_2\gamma_2$, 这是胎儿发育期间及出生后血红蛋白的主要形式, 刚

出生时可占全部血红蛋白的 70%, 但随着年龄增长, γ 亚基表达开始减少, 而 β 亚基开始增多, 成年后 HbF含量一般不超过总血红蛋白的 0.06%。然而, 大约 10%~15%的成年人却存在较多HbF, 可占Hb总量的 0.8%~5%之间, 这种状况被称为异细胞遗传性 HbF 存留 (Heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)^[2]。尽管大量HbF存留对正常成人没有太多益处, 然而在特定条件下却显示出

巨大价值。镰刀型贫血(Sickle cell disease, SCD)和地中海贫血(β -thalassemia major)是两种研究的较为清晰的单基因遗传性疾病,都是由于血红蛋白 β 亚基基因突变而造成HbA结构异常,红细胞变形,出现典型的镰刀形状,无法有效通过微循环,运输氧能力降低,出现贫血^[3]。这些病人除贫血外还常伴发多种并发症,如感染和代谢性酸中毒等,极大地增加了病人的死亡率。此外,镰刀形红细胞引起的间断性血管闭塞还导致组织损伤和疼痛。尽管镰刀型贫血病人发病机制相同,然而临床表现却存在巨大差异,有的病人童年就容易死亡,而另外一些病人和正常人相似,没有太多的并发症。临床上观察发现,疾病的严重程度与HbF含量密切相关,部分病人体内HbF较多,则临床并发症较轻,死亡率也低,对HFPFH人群的研究也表明,患镰刀型贫血的患者临床表现明显好于其他人群,因此增加病人体内HbF含量被认为是治疗或缓解这类贫血的一个重要策略^[4]。理解HbF表达特征具有十分重要的现实意义,而最近的一系列研究揭示了影响HbF数量性状的遗传因素^[5]。

1 影响HbF表达的遗传位点

构成HbF的 γ -球蛋白基因位于第 11 号染色体(11p15.5),与 β -球蛋白基因形成基因簇排列。 γ -球蛋白基因含有两个相似的拷贝HBG1 和HBG2,其编码的蛋白质都由 147 个氨基酸构成,唯一区别在 136 位,一个为丙氨酸(γ A),另一个为甘氨酸(γ G)。临床观察表明,成人体内HbF含量或产生HbF的细胞(被称为F细胞)数量具有高度数量遗传特性,因此,寻找与其相关的数量性状基因座成为一项重要研究内容,随着全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)在复杂性疾病中的广泛应用^[6],许多与HbF表达相关的位点被鉴定成功。早期研究发现至少有 5 个数量性状位点(Quantitative trait loci, QTL)与HbF表达相关,它们分别是HBFQTL1(11p15)^[7]、HBFQTL2(6q23)^[8]、HBFQTL3(Xp22.2)^[9]、HBFQTL4(8q12.1)^[10]和HBFQTL5(2p15),这些位点都在不同程度或不同人群中影响着HbF的含量,如HBFQTL1的一个多态性位点rs7482144 对血红蛋白 β -亚基表达有顺式调节作用,但这种作用在正常人群中意义

不明显,而在贫血状况下可增加HbF表达和F细胞的数量,近期研究使人们对HBFQTL2 和HBFQTL5 位点有了较全面的认识^[11]。

2 HBS1L-MYB与HbF数量性状

Garner等^[12]应用连锁分析的方法确定了HBFQTL2 位点,并且发现HBFQTL2(6q23)跨度 1.5 Mb区域与HbF数量性状相关,该区域共包含 5 个编码蛋白的基因,它们分别为ALDH8A1(Aldehyde dehydrogenase 8 family member A1)、HBS1L(HBS1-like protein)、MYB(v-MYB avian myeloblastosis viral oncogene homolog)、AH1I(Abelson helper integration site 1)和PDE7B(Phosphodiesterase 7B)^[13],其中HBS1L、MYB和AH1I三个基因可在红系祖细胞中表达,被作为重点研究区域。MYB是一种原癌基因,在细胞生长和分化过程中发挥着重要作用,并且还受到cAMP的调节而参与 γ -球蛋白基因的表达^[14],6q23 区还与红细胞指数如血红蛋白和红细胞亚积等相关,这进一步说明MYB可能参与了红细胞的发育过程^[15]。HBS1L是GTP结合的延长因子家族一名成员,GWAS研究表明,HBS1L的多态性与地中海贫血的严重性和HbF含量显著相关,尤其是第一个外显子的 32 位C32T最为普遍^[16]。对镰刀型贫血和地中海贫血病人研究发现,伴随着HbF含量的增多而出现HBS1L和cMYB两种基因表达减少,体外实验表明主要是cMYB影响 γ -球蛋白基因表达,低表达cMYB可加速红细胞成熟,具有与HbF更大的关联^[17]。HBS1L-MYB基因间多态性(HBS1L-MYB intergenic polymorphism, HMIP)是指位于两基因之间的一组单核苷酸多态性,分为 3 个连锁不平衡模块,即HMIP-1、HMIP-2 和HMIP-3,该区域的差异可影响北欧人群中HbF 17%的变化量。3 个模块中,长 22 kb的HMIP-2 与HbF含量的关联性最高^[18]。HMIP不仅与成人HbF含量及F细胞数量密切相关,而且还与其他血液学参数如红细胞数、血小板数及单核细胞数等存在较高相关性,这也意味着F细胞数量或HbF含量在改善镰刀型贫血等疾病方面具有重要作用^[19]。此外HMIP还与镰刀型贫血患者并发症如严重疼痛危象、急性临床事件及早期死亡率关系密切^[20]。对 238 名中国地中海贫血患者HMIP与HbF含量关联性研究也证实了这个结论^[21],

在非洲当地居民以及欧洲后裔人群中也存在这种关联^[22], 这些事实说明 6q23 位点影响HbF表达在不同人种间具有一定的普遍性。

尽管 6q23 位点与HbF含量相关性得到了证实, 然而该区域位于两个基因之间, 如何影响HbF基因表达尚待确定, 最新研究发现在初级人原始红系细胞(Erythroid cell)的*HBSIL-MYB*间存在3个特异性DNA酶I超敏感位点, 此外还存在强的组蛋白乙酰化位点, 该特征可能与胎儿血红蛋白表达相关^[23], 但相关机制不详。

3 BCL11A单核苷酸多态性与HbF含量相关

2007年, Menzel等^[24]应用基因组范围内联合作图策略鉴定出一个与HbF含量相关的位点——2p15, 该位点对应着*BCL11A*(B-cell CLL/lymphoma 11A)基因, 通过计算得出*BCL11A*的单核苷酸变化可影响HbF数量性状的15.1%。*BCL11A*基因由5个外显子和4个内含子构成, 其中第二个内含子区的单核苷酸多态性与HbF含量的关联度最高, 目前已在该区域发现了两个关联度较高的多态性位点, 一个位点是rs1427407($P < 10^{-19}$), 该位点存在G/T多态性, 正常的G转变为T可显著增加HbF的含量^[24], 另一位点是rs11886868($P = 10^{-35}$), 该位点存在C/T多态性, 正常碱基为C^[25]。尤为重要的是这两个位点的多态性还与地中海贫血患者或镰刀型贫血患者临床表现密切相关, rs1427407位点为T或rs11886868位点为T都可改善病人的并发症, 减少死亡率。*BCL11A*的多态性与成人HbF浓度的关联不仅在北欧人和撒丁尼亚人(Sardinian)存在, 而且非洲裔美国人及巴西人方面也得到证实^[20, 22]。此外, 在中国地中海贫血病人体内F细胞数量和泰国地中海贫血病人HbF浓度也与*BCL11A*的这种单核苷酸多态性密切相关^[26], 意味着*BCL11A*与HbF含量的关联具有普遍性。由于单核苷酸多态性位于*BCL11A*基因内部, 而人们对*BCL11A*的功能研究较为全面, 因此为应用带来了可能。

4 BCL11A是HbF表达的负调控因子

*BCL11A*编码一种带有C2H2型锌指基序的转录因子, 可通过转录后选择性拼接而产生多种蛋白亚

型, 这些亚型的N端都相同, 区别在于C端长短上不同, 因此, 在锌指基序数目上就存在差异。*BCL11A*除包含锌指基序外, 还常带有一个富含脯氨酸区和一个酸性结构域, 这些都是转录因子的典型特征。*BCL11A*可直接与DNA上富含GC的基序结合, 这种结合可抑制特定基因的转录和蛋白质翻译过程。*BCL11A*可在多种组织中表达, 最早发现其参与了正常淋巴细胞的发育过程^[27], 后来鉴定出其在红细胞前体细胞中参与了造血肿瘤的发生^[28]。

研究发现*BCL11A*的基因表达与 γ -球蛋白表达成负相关。正常成人幼红细胞中大量表达*BCL11A*, 与此相对应的是体内HbF含量极低, 相反异细胞遗传性HbF存留病人体内的*BCL11A*基因低表达, 与此对应的是血液中含有较多的HbF, 这意味着*BCL11A*是胎儿血红蛋白表达的负调控因子^[29]。此外还发现*BCL11A*可占据 β -球蛋白基因家族几个分开的位点, 暗示其可能是通过直接调节球蛋白的表达而影响HbF的含量。研究发现, 在K562细胞中*BCL11A*可抑制 β -球蛋白的基因表达, 可使启动子转录活性下降50%以上^[30]。这些发现的意义在于*BCL11A*可作为镰刀型贫血或地中海贫血治疗的药物靶点^[31], 通过减少*BCL11A*的表达, 或抑制其蛋白活性, 也可通过阻止其与特定靶点结合而实现增加HbF含量的目的。需要指出的是, *BCL11A*发挥的 γ -球蛋白基因表达调节功能具有种属特异性, 在小鼠中研究发现*BCL11A*的低表达或缺失并不伴随小鼠的胚胎球蛋白(相对于人的 γ -球蛋白)表达增加, 这种现象意味着物种进化过程中部分基因的生理功能出现了改变^[32], 而深入理解人和小鼠*BCL11A*功能差异可能对理解*BCL11A*精确的分子调节机制具有重要意义。

5 其他与HbF含量相关的数量遗传位点

除了HBFQTL2和HBFQTL5与HbF关联研究的较为深入外, 其他位点也有了一定的进展。HBFQTL4在欧洲人群中与HbF含量具有强的关联性, 发挥着HbA和HbF基因表达转化开关的功能^[33], 并且在发挥作用时常常需要与HBFQTL1位点协同效应^[34], 但具体作用机制不详。在*HBB*基因的*Xmn*酶切位点附近的位点也被认为是影响HbF含量的重要因素^[35], 常见突变为158(C→T), 可显著延迟

随着年龄增加 γ -球蛋白表达下降的趋势^[36]。这些结果对部分人群的贫血治疗具有重要意义。

6 临床应用

针对镰刀型贫血或地中海贫血等单基因突变疾病而言,最根本的治疗是修复突变的基因,而该方法目前还无法实现,临床上通常靠频繁输血来维持,而增加HbF含量被认为是治疗或缓解某些血红蛋白功能异常疾病的另一项重要策略^[37]。1998年,美国FDA(Food and Drug Administration)批准羟基脲(Hydroxyurea)作为减少镰刀型贫血并发症的药物,在临床方面显示出巨大的应用价值^[38]。血浆中游离DNA含量是镰刀型贫血病人的一个生物标记物,与临床不良反应(如急性疼痛)成正相关^[39],而羟基脲可有效降低游离DNA的浓度^[40],这可评价其治疗镰刀型贫血的效果。羟基脲发挥贫血缓解作用作用的原因是其可增加HbF的含量,减少镰刀型贫血对机体的损伤效应,明显改善病人的生活质量^[41],应用羟基脲治疗还可明显减少输血数量^[42]。羟基脲促进HbF含量升高的效应可能部分通过调节MYB来实现。羟基脲可激活细胞内可溶性鸟苷酸环化酶(Guanylyl cyclase, GC)的活性,增加了细胞内cGMP浓度^[43],从而促进了幼红细胞的分化^[44],cGMP发挥该效应时通过调节MYB的表达来实现^[14]。

羟基脲在治疗特定类型贫血方面显示出巨大的应用价值^[45],但仍存在一定问题,如部分病人对该药物敏感性差(这与个体差异密切相关),并且还存在着短期和长期使用的一些副作用,尤其是儿童用药更需慎重^[46],因此,需要开发其他更为有效增加HbF含量且副作用小的药物。当前正在试验中的地西他滨(Decitabine)和丁酸衍生物具有重要前途,影响HbF数量性状基因位点如HBS1L-MYB和BCL11A等的阐明,无疑为此目标的实现带来了新的希望。

7 小结与展望

一系列研究确定了与HbF数量相关的几个重要遗传位点,尽管当前这些研究结果还无法立刻转化为临床应用,但通过研究病人在这些位点的遗传特征而更好的预测产生HbF的能力,这一方面有利于疾病严重性的评估,另一方面也有利于更

好的临床用药选择^[47]。当前具有潜在药靶的位点主要是BCL11A和HBS1L-MYB(二者对HbF的贡献在30%以上),其中BCL11A最为理想(该位点只有一个基因),而HBS1L-MYB具有多位点效应,但羟基脲部分通过MYB作用的特点为开发新的药物提供了一些重要借鉴。当然尚有许多问题有待深入研究,如BCL11A生理作用的分子机制,过低BCL11A的蛋白含量对机体是否存在不利影响,干扰BCL11A调节HbF表达关键步骤的理想靶点,直接影响MYB或HBS1L能否发挥贫血治疗效应,HMIP的跨染色体基因调节作用机制如何等,随着这些问题的阐明,才能设计出更为理想、更为有效的镰刀型贫血或地中海贫血治疗药物。

由于镰刀型贫血和地中海贫血等患者HbF数量性状位点的复杂性,甚至不同种群间也存在很大差异^[48],因此全面理解HbF表达的分子机制,还需要继续深入的研究。

参考文献(References):

- [1] Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 2008, 112(10): 3927–3938. [\[DOI\]](#)
- [2] Manca L, Masala B. Disorders of the synthesis of human fetal hemoglobin. *IUBMB Life*, 2008, 60(2): 94–111. [\[DOI\]](#)
- [3] Higgs DR, Wood WG. Genetic complexity in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11595–11596. [\[DOI\]](#)
- [4] Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med*, 2008, 8(7): 600–608. [\[DOI\]](#)
- [5] Menzel S, Thein SL. Genetic architecture of hemoglobin F control. *Curr Opin Hematol*, 2009, 16(3): 179–186. [\[DOI\]](#)
- [6] 严卫丽. 复杂疾病全基因组关联研究进展——研究设计和遗传标记. *遗传*, 2008, 30(4): 400–406.
- [7] Thein SL, Sampietro M, Rohde K, Rochette J, Weatherall DJ, Lathrop GM, Demenais F. Detection of a major gene for heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin after accounting for genetic modifiers. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(2): 214–228.
- [8] Craig JE, Rochette J, Fisher CA, Weatherall DJ, Marc S, Lathrop GM, Demenais F, Thein S. Dissecting the loci controlling fetal haemoglobin production on chromosomes 11p and 6q by the regressive approach. *Nat Genet*, 1996, 12(1): 58–64. [\[DOI\]](#)
- [9] Dover GJ, Smith KD, Chang YC, Purvis S, Mays A, Meyers DA, Sheils C, Serjeant G. Fetal hemoglobin levels in sickle cell disease and normal individuals are partially

- controlled by an X-linked gene located at Xp22.2. *Blood*, 1992, 80(3): 816-824.
- [10] Garner CP, Tatu T, Best S, Creary L, Thein SL. Evidence of genetic interaction between the beta-globin complex and chromosome 8q in the expression of fetal hemoglobin. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(3): 793-799. [\[DOI\]](#)
- [11] Sebastiani P, Wang L, Nolan VG, Melista E, Ma Q, Baldwin CT, Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Bayesian modeling of genetic associations. *Am J Hematol*, 2008, 83(3): 189-195. [\[DOI\]](#)
- [12] Garner C, Mitchell J, Hatzis T, Reittie J, Farrall M, Thein SL. Haplotype mapping of a major quantitative-trait locus for fetal hemoglobin production, on chromosome 6q23. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(6): 1468-1474. [\[DOI\]](#)
- [13] Close J, Game L, Clark B, Bergounioux J, Gerovassili A, Thein SL. Genome annotation of a 1.5 Mb region of human chromosome 6q23 encompassing a quantitative trait locus for fetal hemoglobin expression in adults. *BMC Genomics*, 2004, 5(1): 33.
- [14] Kuroyanagi Y, Kaneko Y, Muta K, Park BS, Moi P, Ausenda S, Cappellini MD, Ikuta T. cAMP differentially regulates gamma-globin gene expression in erythroleukemic cells and primary erythroblasts through c-Myb expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(3): 1038-1047. [\[DOI\]](#)
- [15] Iliadou A, Evans DM, Zhu G, Duffy DL, Frazer IH, Montgomery GW, Martin NG. Genomewide scans of red cell indices suggest linkage on chromosome 6q23. *J Med Genet*, 2007, 44(1): 24-30. [\[DOI\]](#)
- [16] Pandit RA, Svasti S, Sripichai O, Munkongdee T, Triwitayakorn K, Winichagoon P, Fucharoen S, Peerapittayamongkol C. Association of SNP in exon 1 of HBS1L with hemoglobin F level in beta0-thalassemia/hemoglobin E. *Int J Hematol*, 2008, 88(4): 357-361. [\[DOI\]](#)
- [17] Jiang J, Best S, Menzel S, Silver N, Lai MI, Surdulescu GL, Spector TD, Thein SL. cMYB is involved in the regulation of fetal hemoglobin production in adults. *Blood*, 2006, 108(3): 1077-1083. [\[DOI\]](#)
- [18] Thein SL, Menzel S, Peng X, Best S, Jiang J, Close J, Silver N, Gerovassili A, Ping C, Yamaguchi M, Wahlberg K, Ulug P, Spector TD, Garner C, Matsuda F, Farrall M, Lathrop M. Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(27): 11346-11351. [\[DOI\]](#)
- [19] Menzel S, Jiang J, Silver N, Gallagher J, Cunningham J, Surdulescu G, Lathrop M, Farrall M, Spector TD, Thein SL. The HBS1L-MYB intergenic region on chromosome 6q23.3 influences erythrocyte, platelet, and monocyte counts in humans. *Blood*, 2007, 110(10): 3624-3626. [\[DOI\]](#)
- [20] So CC, Song YQ, Tsang ST, Tang LF, Chan AY, Ma ES, Chan LC. The HBS1L-MYB intergenic region on chromosome 6q23 is a quantitative trait locus controlling fetal haemoglobin level in carriers of beta-thalassaemia. *J Med Genet*, 2008, 45(11): 745-751. [\[DOI\]](#)
- [21] Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MA, Araújo AS, Uda M, Sanna S, Cao A, Schlessinger D, Costa FF, Hirschhorn JN, Orkin SH. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11869-11874. [\[DOI\]](#)
- [22] Creary LE, Ulug P, Menzel S, McKenzie CA, Hanchard NA, Taylor V, Farrall M, Forrester TE, Thein SL. Genetic variation on chromosome 6 influences F cell levels in healthy individuals of African descent and HbF levels in sickle cell patients. *PLOS ONE*, 2009, 4(1): e4218. [\[DOI\]](#)
- [23] Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, Jawaid K, Matsuda F, Yamaguchi M, Lathrop M, Thein SL, Best S. The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells. *Blood*, 2009, 114(6): 1254-1262. [\[DOI\]](#)
- [24] Menzel S, Garner C, Gut I, Matsuda F, Yamaguchi M, Heath S, Foglio M, Zelenika D, Boland A, Rooks H, Best S, Spector TD, Farrall M, Lathrop M, Thein SL. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. *Nat Genet*, 2007, 39(10): 1197-1199. [\[DOI\]](#)
- [25] Uda M, Galanello R, Sanna S, Lettre G, Sankaran VG, Chen W, Usala G, Busonero F, Maschio A, Albai G, Piras MG, Sestu N, Lai S, Dei M, Mulas A, Crisponi L, Naitza S, Asunis I, Deiana M, Nagaraja R, Perseu L, Satta S, Cipollina MD, Sollaino C, Moi P, Hirschhorn JN, Orkin SH, Abecasis GR, Schlessinger D, Cao A. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1620-1625. [\[DOI\]](#)
- [26] Sedgewick AE, Timofeev N, Sebastiani P, So JC, Ma ES, Chan LC, Fucharoen G, Fucharoen S, Barbosa CG, Vardarajan BN, Farrer LA, Baldwin CT, Steinberg MH, Chui DH. BCL11A is a major HbF quantitative trait locus in three different populations with beta-hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 41(3): 255-258. [\[DOI\]](#)
- [27] Liu P, Keller JR, Ortiz M, Tessarollo L, Rachel RA, Na-

- kamura T, Jenkins NA, Copeland NG. Bcl11a is essential for normal lymphoid development. *Nat Immunol*, 2003, 4(6): 525–532. [\[DOI\]](#)
- [28] Liu H, Ippolito GC, Wall JK, Niu T, Probst L, Lee BS, Pulford K, Banham AH, Stockwin L, Shaffer AL, Staudt LM, Das C, Dyer MJ, Tucker PW. Functional studies of BCL11A: characterization of the conserved BCL11A-XL splice variant and its interaction with BCL6 in nuclear paraspeckles of germinal center B cells. *Mol Cancer*, 2006, 5: 18. [\[DOI\]](#)
- [29] Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, Mikkola HK, Hirschhorn JN, Cantor AB, Orkin SH. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science*, 2008, 322(5909): 1839–1842. [\[DOI\]](#)
- [30] Chen Z, Luo HY, Steinberg MH, Chui DH. BCL11A represses HBG transcription in K562 cells. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42(2): 144–149. [\[DOI\]](#)
- [31] Michelson AM. From genetic association to genetic switch. *Science*, 2008, 322(5909): 1803–1804. [\[DOI\]](#)
- [32] Sankaran VG, Xu J, Ragoczy T, Ippolito GC, Walkley CR, Maika SD, Fujiwara Y, Ito M, Groudine M, Bender MA, Tucker PW, Orkin SH. Developmental and species-divergent globin switching are driven by BCL11A. *Nature*, 2009, 460(7259): 1093–1097. [\[DOI\]](#)
- [33] Garner C, Silver N, Best S, Menzel S, Martin C, Spector TD, Thein SL. Quantitative trait locus on chromosome 8q influences the switch from fetal to adult hemoglobin. *Blood*, 2004, 104(7): 2184–2186. [\[DOI\]](#)
- [34] Garner C, Menzel S, Martin C, Silver N, Best S, Spector TD, Thein SL. Interaction between two quantitative trait loci affects fetal haemoglobin expression. *Ann Hum Genet*, 2005, 69(Pt 6): 707–714. [\[DOI\]](#)
- [35] Ahmed S, Anwar M. XmnI Ggamma-polymorphism in six unrelated Pakistani families with Inv/Del Ggamma (Agammadeltabeta) degrees deltabeta-thalassemia. *Am J Hematol*, 2005, 80(4): 303–305. [\[DOI\]](#)
- [36] Grosso M, Amendolara M, Rescigno G, Danise P, Todisco N, Izzo P, Amendola G. Delayed decline of gamma-globin expression in infant age associated with the presence of Ggamma-158 (C T) polymorphism. *Int J Lab Hematol*, 2008, 30(3): 191–195. [\[DOI\]](#)
- [37] Testa U. Fetal hemoglobin chemical inducers for treatment of hemoglobinopathies. *Ann Hematol*, 2009, 88(6): 505–528. [\[DOI\]](#)
- [38] Fathallah H, Atweh GF. Induction of fetal hemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 58–62.
- [39] Vasavda N, Ulug P, Kondaveeti S, Ramasamy K, Sugai T, Cheung G, Rees DC, Awogbade M, Bannister S, Cunningham J, Menzel S, Thein SL. Circulating DNA: a potential marker of sickle cell crisis. *Br J Haematol*, 2007, 139(2): 331–336. [\[DOI\]](#)
- [40] Ulug P, Vasavda N, Kumar R, Keir L, Awogbade M, Cunningham J, Rees DC, Menzel S, Thein SL. Hydroxyurea therapy lowers circulating DNA levels in sickle cell anemia. *Am J Hematol*, 2008, 83(9): 714–716. [\[DOI\]](#)
- [41] Ma Q, Wyszynski DF, Farrell JJ, Kutlar A, Farrer LA, Baldwin CT, Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. *Pharmacogenomics J*, 2007, 7(6): 386–394. [\[DOI\]](#)
- [42] Bradai M, Pissard S, Abad MT, Dechartres A, Ribeil JA, Landais P, de Montalembert M. Decreased transfusion needs associated with hydroxyurea therapy in Algerian patients with thalassemia major or intermedia. *Transfusion*, 2007, 47(10): 1830–1836. [\[DOI\]](#)
- [43] Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, Schechter AN. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *J Clin Invest*, 2003, 111(2): 231–239.
- [44] Cokic VP, Andric SA, Stojilkovic SS, Noguchi CT, Schechter AN. Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells. *Blood*, 2008, 111(3): 1117–1123. [\[DOI\]](#)
- [45] Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1362–1369. [\[DOI\]](#)
- [46] Trompeter S, Roberts I. Haemoglobin F modulation in childhood sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2009, 144(3): 308–316. [\[DOI\]](#)
- [47] Thein SL, Menzel S. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults. *Br J Haematol*, 2009, 145(4): 455–467. [\[DOI\]](#)
- [48] Creary LE, McKenzie CA, Menzel S, Hanchard NA, Taylor V, Hambleton I, Spector TD, Forrester TE, Thein SL. Ethnic differences in F cell levels in Jamaica: a potential tool for identifying new genetic loci controlling fetal haemoglobin. *Br J Haematol*, 2009, 144(6): 954–960. [\[DOI\]](#)