

چکیده‌ی پایان‌نامه‌ی شماره‌ی ۱۲۰۴۲ دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه ارومیه. سال تحصیلی ۱۴۰۲-۱۴۰۱

نگارنده: سروش اکبری اردبیلی

عنوان پایان‌نامه: ارزیابی بیان برخی از ریزآرناهای تأثیرگذار بر مسیر پیام‌رسانی Hippo/Yap در رده‌ی سلولی K-562 تحت تیمار با ایماتینیب  
چکیده:

لوسمی مزمن مغز استخوان (CML) یکی از انواع سرطان‌های خون است که در نتیجه‌ی ایجاد یک جهش در سلول‌های پیش‌ساز گلبول‌های سفید در مغز استخوان افراد مبتلا و شکل‌گیری کروموزوم فیلادلفیا به‌وجود می‌آید. با وجود پیشرفت‌های چشم‌گیر در زمینه‌ی درمان دارویی سرطان‌ها، اخیراً مقاومت در برابر بسیاری از داروها به مسأله‌ای بغرنج تبدیل شده‌است. عوامل گوناگونی (از جمله فعال یا غیرفعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی سلولی) می‌توانند در بروز مقاومت دارویی مؤثر باشند. مسیر پیام‌رسانی هیپو یکی از مسیرهایی است در ایجاد مقاومت دارویی نقشی اساسی ایفا می‌کند. این مسیر پیام‌رسانی، در واقع رشد و تمایز سلول‌ها و نیز اندازه‌ی ارگان‌های مختلف بدن را کنترل می‌کند. علاوه بر این، افزایش یا کاهش بیان ژن‌های کدکننده‌ی اجزای اصلی مسیر پیام‌رسانی هیپو در رشد بی‌رویه‌ی سلول‌ها و مقاومت دارویی اهمیت ویژه‌ای دارد. مواد شیمیایی، مسیرهای پیام‌رسانی دیگر، پروتئین‌ها و میکروآرناها از جمله عواملی هستند که می‌توانند در تنظیم کاهشی یا افزایشی اجزای مسیر پیام‌رسانی هیپو اثرگذار باشند. میکروآرناها به‌عنوان توالی‌های غیرکدشونده‌ی ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتیدی، می‌توانند در تنظیم بیان بسیاری از ژن‌های درون سلول نقشی قابل توجه ایفا کنند. این آرناهای کوچک می‌توانند در مراحل مختلف ترجمه‌ی ژن، از طریق برهم‌کنش با آرناهای پیامبر، ترجمه‌ی پروتئین‌ها را کاهش یا افزایش دهند. در سرطان‌های مختلف، به‌طور کلی میزان میکروآرناهای درون سلول کاهش می‌یابد؛ اما گاهی به‌دنبال ایجاد یک سرطان، بیان برخی میکروآرناهای درون سلول افزایش می‌یابد. در این مطالعه، اندازه‌گیری بیان *miR-135a-5p*، *miR-125b-2-3p*، *miR-182-5p*، *miR-103a-3p*، *miR-590-3p* و *miR-29b-3p* با روش USLP صورت گرفت. همچنین ارتباط تغییرات بیان آن‌ها با زنده‌مانی، رشد، تکثیر و سطح گونه‌های فعالی اکسیژن (ROS) در سلول‌های K-562 تحت تیمار با IC<sub>50</sub> داروی ایماتینیب، در دو تیمار ۱۲ و ۴۸ ساعته بررسی شد. در ادامه نیز، میزان بیان اجزای اصلی مسیر پیام‌رسانی هیپو از جمله: *SAVI*، *STK4*، *STK3*، *MOB1A*، *MOB1B*، *LATS1*، *LATS2* و *YAP* و ارتباط آن با سطح بیان میکروآرناهای مذکور، مورد ارزیابی قرار گرفت. *miR-135a-5p*، *miR-125b-2-3p*، *miR-182-5p*، *miR-103a-3p* هم بعد از گذشت ۱۲ ساعت و هم بعد از گذشت ۴۸ ساعت از تیمار، نسبت به شاهد دچار تنظیم افزایشی شدند؛ اما این افزایش بعد از ۴۸ ساعت بارزتر بود. این نشان می‌دهد این میکروآرناها هم‌راستای با مهار رشد و تکثیر بیشتر سلول‌ها بعد از ۴۸ ساعت، احتمالاً در CML نقشی سرکوبگر تومور دارند. سطح بیان تمامی میکروآرناها به غیر از *miR-29b-3p*، بعد از ۴۸ ساعت نسبت به بعد از ۱۲ ساعت، روند افزایشی داشت. بیان *miR-590-3p* بعد از ۱۲ ساعت کاهش و بعد از ۴۸ ساعت از تیمار، نسبت به شاهد افزایش یافت. بیان *miR-29b-3p* نیز در هر دو تیمار ۱۲ و ۴۸

ساعته نسبت به شاهد افزایش یافت، اما این افزایش در تیمار ۱۲ ساعته بیشتر بود. سطح بیان آرنا‌ی پیامبر تمامی اجزای بررسی‌شده از مسیر پیامرسانی هیپو به‌صورت چشمگیر و معناداری بعد از ۱۲ ساعت تیمار با ایماتینیب، نسبت به شاهد بالا رفت. اما این افزایش بیان در تیمار ۴۸ ساعته نسبت به شاهد معنادار نبود. بیان *LATS2* در ۱۲ ساعت نسبت به شاهد به‌شدت افزایش یافت. از طرفی ژن‌های *YAP* و *STK4 (MST1)* در تیمار ۴۸ ساعته نسبت به شاهد دستخوش تنظیم کاهشی شدند؛ اما این کاهش بیان معنی‌دار نبود. سطح بیان تمامی اجزای مسیر پیامرسانی هیپو بعد از گذشت ۴۸ ساعت از تیمار، نسبت به تیمار ۱۲ ساعته، به‌شکل معناداری روند نزولی در پیش گرفت. در مجموع، نتایج ما نشان داد که ایماتینیب احتمالاً بتواند از طریق میکروآرناها بر بیان اجزای مسیر پیامرسانی هیپو مؤثر واقع شود.

واژه‌های کلیدی: CML، آرنا‌های غیرکدکننده، مسیر سیگنالینگ Hippo، درمان هدفمند، لوسمی.