

چکیده

لوسمی میلوئیدی مزمن نوعی تغییر ژنتیکی است که در فرم نابالغ سلول‌های میلوئیدی رخ می‌دهد که کروموزوم فیلادلفیا را به وجود می‌آورد. در نتیجه این تغییر، انکوژن BCR-ABL به وجود می‌آید. ایماتینیب اولین داروی درمانی CML است که فعالیت تیروزین کینازی BCR-ABL را مهار می‌کند؛ اما به دلیل مقاومت‌های ذاتی یا اکتسابی بیماران تحت درمان با ایماتینیب استفاده از آن با چالش همراه است. HSP90 یکی از این چاپرون‌های مولکولی است که در تومورزایی و شکل‌گیری بدخیمی‌ها نقش دارد. NVP-AUY922 نوعی مهارکننده HSP90 است که می‌تواند از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کند و باعث القای آپوپتوز نیز شود. مسیرهای سیگنالی مختلفی در سلول وجود دارند که فرایندهای مختلف سلولی را تنظیم می‌کنند. مسیر سیگنالی هیپو باعث تنظیم فرایندهای فیزیولوژیکی مختلفی می‌شود و به هم خوردن تنظیم آن در بیماری‌های متعددی از جمله سرطان گزارش شده است. هسته اصلی این مسیر از کینازهای SAV1، MST1، LATS1/2 و MOB1A/B تشکیل شده است که فعال شدن این آبشار کینازی منجر به فسفریله شدن YAP و TAZ می‌شود. YAP و TAZ فسفریله غیرفعال شده و با ماندن در سیتوپلاسم از ورودشان به داخل هسته و باند شدن با فاکتورهای رونویسی و تکثیر سلولی جلوگیری می‌شود. MicroRNAs به گروهی از RNAهای غیرکدشونده ۱۹-۲۳ نوکلئوتیدی هستند که باعث تنظیم بیان ژن هدف خود پس از رونویسی می‌شوند. به هم خوردن تعادل MicroRNAs در سلول در پدیداری بیماری‌های مختلف از جمله سرطان‌ها نقش دارد. در این مطالعه بررسی بیان برخی ریزآرناها، اجزای مسیر هیپو و HSP90 در سلول‌های K562 تحت تیمار با NVP-AUY922 در غلظت IC50 (۲۵۰ نانومولار) بررسی شد. نتایج نشان دادند که تیمار سلول‌ها با NVP-AUY922 پس از ۱۲ و ۴۸ ساعت باعث کاهش بیان HSP90 شده است. همچنین بیان ژن‌های MOB1B، LATS1، STK3/4 پس از ۱۲ ساعت تیمار با NVP-AUY922 کاهش یافته و بیان ژن‌های MOB1A، LATS2، YAP، SAV1 دچار افزایش شد. بیان ژن‌های STK3/4، MOB1A/B، SAV، LATS1/2 پس از ۴۸ ساعت تیمار با NVP-AUY922 نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است و بیان YAP دچار کاهش شد. بیان miR-103، miR-182 و miR-135 تحت تیمار ۱۲ ساعته با NVP-AUY922 دچار کاهش شده و بیان miR-29، miR-590 و miR-125 دچار افزایش شد. همچنین بیان miR-182، miR-29 در سلول‌های

تیمار شده نسبت به کنترل پس از ۴۸ ساعت افزایش یافت و بیان miR-590، miR-103، miR-135 و miR-125 تحت تیمار ۴۸ ساعته با NVP-AUY922 کاهش یافت. باتوجه به نتایج حاصل شده می‌توان از microRNAها به عنوان نوعی بیومارکر در تشخیص و درمان سرطان استفاده کرد. همچنین می‌توان از مهارکننده‌های HSP90 برای درمان CML در بیماران دارای مقاومت به ایماتینیب و سایر TKIs استفاده نمود.

کلیدواژه‌ها: لوسمی میلوئیدی مزمن، پروتئین شوک حرارتی، ریزآرنا، مسیر سیگنالینگ هیپو