



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته ایمنی شناسی پزشکی

عنوان:

ارزیابی میزان بیان ژن های $TGF-\beta$ ، Snail1 و E-Cadherin
در لوسمی لنفوئیدی حاد بالغین

توسط: امین میرزائیان

استاد راهنما: دکتر محمد مهدی محمدی - دکتر شهربانو رستمی

استاد مشاور: دکتر فاطمه میرزائیان

سال تحصیلی: ۱۳۹۶-۱۳۹۷

چکیده فارسی

مقدمه و اهداف: اختلال در مسیر سیگنالینگ TGF- β ، یکی از مکانیزم‌ها و مسیرهای مهم در پاتوژنز بدخیمی‌ها است. یکی از مسیرهایی که در فرایند EMT در تومورهای توپر، فعال می‌شود، مسیر TGF- β /Snail1/E-Cadherin است. شواهد نشان می‌دهد، فرایند‌هایی که در طی EMT، برای تومورهای توپر اتفاق می‌افتد، می‌توانند در پاتوفیزیولوژی بدخیمی‌های خونی مثل لوسمی‌ها نیز نقش داشته باشند. در این مطالعه بیان ژن‌های TGF- β ، Snail1 و E-Cadherin به عنوان عوامل اصلی سیگنالینگ این مسیر و به منظور درک عملکرد آن‌ها در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوئیدی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روشها: در این مطالعه بیان ژن‌های TGF- β ، Snail1 و E-Cadherin در ۹۰ بیمار مبتلا به لوسمی حاد لنفوئیدی در مقایسه با ۳۰ کنترل نرمال آنالیز گردید. نمونه‌ها از افراد به شکل داوطلبانه گرفته شد. سلول‌های تک هسته‌ای با استفاده از فایکول، جدا شد و RNA با استفاده از محلول تریزول استخراج گردید. پس از سنتز c-DNA، بیان ژن با استفاده از روش Real Time PCR، با پایه سایبر گرین، اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق حاکی از کاهش بیان ژن TGF- β ، عدم تغییر بیان ژن Snail1 و کاهش بیان ژن E-Cadherin در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل می‌باشد. میزان بیان ژن E-Cadherin، یک همبستگی منفی با تعداد گلبول سفید خون محیطی و درصد بلاست مغزاستخوان را نشان داد، اما با دیگر فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده، مانند سن، جنس و ایمونوفنوتایپ ارتباط معنی‌داری نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج به دست آمده، مشخص گردید، که مسیر سیگنالینگ TGF- β ، در بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوئیدی، مختل شده است. به نظر می‌رسد ممکن است بر خلاف تومورهای توپر، E-Cadherin از طریق این مسیر و توسط Snail1 مهار نشود. از آنجایی که تغییرات غیر طبیعی در واکنش بین سلول‌های بنیادی خونساز و سلول‌های استرومای مغزاستخوان، توسط مولکول‌های چسبندگی ممکن است به رشد سریع سلول‌های لوکمیک و همچنین خروج زودرس سلول‌های خونساز در لوسمی منجر شود و نتایج به دست آمده، تأکیدی بر این مطلب است، پیشنهاد می‌شود، که مسیر سیگنالینگ E-Cadherin، در ALL بزرگسالان در جهت آشکار شدن بیشتر سبب شناسی بیماری و اهداف بالقوه درمانی، مورد بررسی قرار گیرد.

کلمات کلیدی: لوسمی حاد لنفوئیدی، بیان ژن، TGF- β ، Snail1 و E-Cadherin

Abstract

Background and Objectives: Disturbance in TGF- β signaling pathway is one of the important mechanisms and pathways in the pathogenesis of malignancies. One of the pathways that is active in the EMT process in solid tumors is the TGF- β / Snail1 / E-Cadherin pathway. Evidence suggests that processes that occur during the EMT for solid tumors can play a role in the pathophysiology of blood malignancies such as leukemia. In this study, we evaluated the expression of TGF- β , Snail1 and E-Cadherin as the main signaling factors of this pathway in order to understand their function in patients with acute lymphoid leukemia.

Methods: In this study, the gene expression levels of TGF- β , Snail1 and E-Cadherin was analyzed in 90 patients with acute lymphoid leukemia compared with 30 normal controls. Samples were obtained from dedicated volunteers. Mononuclear cells were isolated using ficoll gradient and RNA was extracted using Trizol solution. After cDNA synthesis, the level of gene expression was evaluated using syber green Real time-PCR method.

Results: The results of this study indicate a decrease in the expression of TGF- β gene, no change in the expression of the Snail1 gene and a reduction in the expression of the E-Cadherin gene in the patient group compared to the control group. The expression level of E-Cadherin gene showed a significant negative correlation with percentage of bone marrow blasts and peripheral blood leukocyte count but, did not have significant relationship with other prognostic factors such as age, gender, and immunophenotype.

Conclusion: According to our results, TGF- β signaling pathway is disrupted in patients with acute lymphoblastic leukemia. Unlike solid tumors, it seems that E-Cadherin may be blocked through this path and by Snail1. Since alterations of adhesion behaviour of haematopoietic stem cells within bone marrow microenvironment may lead to vigorous growth of leukaemic cells and also premature egress of haematopoietic cells, and our results emphasize this, we suggest that E-Cadherin signaling pathway should be further explored in adults with ALL to reveal disease biology and potential therapeutic targets.

Key words: Acute Lymphoid Leukemia, Gene Expression, TGF- β , Snail1 and E-Cadherin



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

In partial fulfilment of the requirement for the Degree
(PhD/MSc)

Title:

**Evaluation of the TGF- β , Snail-1 and E-Cadherin genes expression
levels in adults with acute lymphoid leukemia**

By:

Amin Mirzaeian

Supervisor/s:

1-Dr. Mohammad Mahdi Mohammadi

2-Dr. Shahrbanoo Rostami

Advisor/s:

Dr. Fatemeh Mirzaeian

Year:

2018

صورت جلسه دفاع از پایان نامه با مهر و امضای اساتید راهنما، مشاور و داوران

تاریخ: ۹۷/۷/۳۱

بسمه تعالی



شماره:

صورت جلسه دفاع از پایان نامه

پیوست:

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تخصصات تکمیلی دانشگاه

جمله دفاعیه پایان نامه تحصیلی آقای امین میوزانیان دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ایمنی شناسی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان " ارزیابی میزان ژن های Snail1, TGF-β و E-cadherin در لوسمی لنفوبلاستی حاد باالین " در ساعت ۸ روز شنبه مورخ ۹۷/۷/۳۱ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استاد راهنما:	جناب آقای دکتر محمد مهدی محمدی	
ح: استاد مشاور:	سرکار خانم دکتر فاطمه میوزانیان	
د: عضو هیات داوران (داخلی):	جناب آقای دکتر عبدالله جعفرزاده	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی):	جناب آقای دکتر علیرضا فارسی نژاد	
سازنده تخصصات تکمیلی:	سرکار خانم دکتر لادن لشکری	

تشکیل گردید و سپس اورژانی به شرح پیوست با ... عالی ... وقره ... ۱۹۱ ... مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده پزشکی کرمان