خلاصه:

مقدمه: سلول‌های بنیادی خون‌ساز بالغ دو رده سلولی لنفوئید و مایلوئید را به وجود می‌آوردند، رده سلولی لنفوئید، سلول‌های B، T و NK را به وجود می‌آورند. رده سلولی لنفوئید قبل از ایجاد سلول‌های B و T سلول‌های PreB و PreT را ایجاد می‌کنند سلول‌های PreB و PreT طی تولید ایمونوگلوبین (IG) و گیرنده‌های سلولی T (T Cell Receptor :TCR) یک بازآرایی ژنی (Gene Recombination) توسط آنزیمی به نام TDT انجام می‌دهند. بیان بیش از حد TDT باعث بازآرایی ژنی (Gene Recombination) غیر متعارف شده و سلول‌های خونی را به سمت سرطانی شدن می‌برد و باعث ایجاد انواع مختلف سرطان سلول‌های خون‌ساز مانند لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) می‌شود. فاکتورهای رونویسی NF-Kb، به عنوان اهداف درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا در بسیاری از بیماری‌های انسانی، به طور غیرطبیعی فعال بوده و در پاتولوژی بیماری‌ها نقش دارند. فاکتور رونویسی c-Rel، یک عضو منحصر به فرد از خانواده NF-kB است که در آپوپتوز، تکثیر و بقای سلولی، نقش عمده‌ای دارد. بیان بیش از حد c-Rel، در بسیاری از تومورهای سلول B انسان، از جمله لوکمیای سلول‌های B و سرطان‌های متعدد، تشخیص داده شده است. **هدف از انجام این مطالعه،** تاثیر مهار c-Rel (با استفاده از siRNA)، به عنوان مهمترین زیر واحد NF-kB و مهار TDT (با Genistin)، بر روی تکثیر و آپوپتوز سلول‌های ALL می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، سلول‌های مونونوکلئار با استفاده از فایکول از نمونه خون بیماران pre-B ALL، جداسازی شدند. مهار ژن c-Rel، با استفاده از siRNA در سلول‌های لوکمیای بیماران (primary cell) و در سلول‌های (ALL cell lines) Nalm-6 و Molt-4 انجام گرفت. همچنین، در سلول‌های Nalm-6 و Molt-4، مهار آنزیم TDT با مهارکننده TDT (داروی Genistin) انجام گرفت. سپس میزان بیان ژن c-Rel پس از مهار، توسط Real time-PCR و وسترن بلات مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی اثرات c-Rel siRNA و Genistin روی سلول‌های لوکمیا، میزان بروز آپوپتوز و تکثیر سلولی، با روش Real time-PCR و فلوسیتومتری مورد بررسی قرار گرفت. همچنین تغییرات مورفولوژیکی و فراساختاری ایجاد شده پس از مهار ژن c-Rel، با استفاده از siRNA و مهار آنزیم TDT با Genistin، در سلول‌های Nalm-6، توسط میکروسکوپ الکترونی، مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج: بررسی نمونه‌های بیماران، نشان داد میزان بیان ژن c-Rel در بیماران ALL، در مقایسه با افراد نرمال بالا است. ترنسفکت سلول ها با siRNA c-Rel، به طور معنی‌داری بیان ژن c-Rel را در سطح mRNA و پروتئین به صورت وابسته به زمان بلاک کرد. یافته‌ها نشان داد که مهار c-Rel، توسط siRNA در سلول‌هایB ALL، منجر به کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوزیس، از طریق کاهش در BCL-2 گردید. اطلاعات به‌دست آمده در مطالعه حاضر، برای c-Rel knockdown نشان داد که روش‌های درمانی با هدف‌گزاری

c-Rel، ممکن است مزایای بالینی در بیماران c-Rel+ pre-B ALL داشته باشد و کارآیی عوامل شیمی درمانی در بیماران ALL را بهبود بخشد. همچنین مهار آنزیم TDT، باعث کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوزیس در سلول‌های B- ALL و T- ALL شد. علاوه بر این، ترکیبی از مهار c-Rel، توسط siRNA و مهار آنزیم TDT، باعث کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوزیس در سلول‌های B- ALL و T- ALL شد.

نتیجه‌گیری: مهار c-Rel و آنزیم TDT در سلول‌های لوکمیا، بر پیشبرد آپوپتوزیس تاثیر داشت و نیز باعث کاهش تکثیر شد.

کلمات کلیدی: لوکمی لنفوبلاستیک حاد، ژنc-Rel، RNA کوچک مداخله‌گر، آنزیم NF-κB TDT