بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم زیستی

گروه ژنتیک

رساله دکتری رشته زیست‌شناسی گرایش ژنتیک مولکولی

عنوان رساله:

بررسی اثرات بیش‌بیان miR-326 بر فعالیت مسیر پیام‌رسانی Hedgehog و القای آپاپتوز در سلول‌های بنیادی لوکمی میلوئیدی مزمن $CD34^+$

نگارنده:

صادق باباشاه

استادان راهنما:

جناب آقای دکتر مجید صادقی‌زاده

جناب آقای دکتر مسعود سلیمانی

استادان مشاور:

جناب آقای دکتر عباس حاجی فتحعلی

جناب آقای دکتر مصطفی رضایی طاویرانی

دی ۱۳۹۱

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای **صادق باباشاه** دانشجوی مقطع **دکتری** رشته **ژنتیک مولکولی** به شماره دانشجویی **۸۸۵۱۱۱۲۰۱۰** تحت عنوان : **" بررسی اثرات بیش بیان miR-326 برفعالیت مسیر پیام رسانی Hedgehog و القاء آپوپتوز در سلولهای لوکمیایی میلونیدی مزمن +CD34 "**در تاریخ **۱۳۹۱/۱۰/۳۰** روز **شنبه** ساعت **۱۳:۳۰**در اتاق شماره **۵۰۰۹** دانشکده **علوم زیستی** ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می‌کنند.

اعضای هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	رتبهٔ علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	آقای دکترمجید صادقی زاده	استاد	
۲- استاد راهنمای دوم	آقای دکتر مسعود سلیمانی	دانشیار	
۳- استاد مشاور اول	آقای دکتر عباس حاجی فتحعلی	دانشیار	
۴- استاد مشاور دوم	آقای دکتر مصطفی رضایی طاویرانی	دانشیار	
۵- استاد ناظر داخلی	آقای دکتر سید جواد مولی	دانشیار	
۶- استاد ناظر داخلی	آقای دکتر بهرام محمد سلطانی	استادیار	
۷- استاد ناظر خارجی	آقای دکتر علی اکبر پورفتح الله	استاد	
۸- استاد ناظر خارجی	آقای دکتر محمد علی شکرگزار	دانشیار	
۹- نماینده تحصیلات تکمیلی	آقای دکتر سید جواد مولی	دانشیار	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **صادق باباشاه** دانشجوی رشته **زیست شناسی ژنتیک مولکولی** ورودی سال تحصیلی **۱۳۸۸** مقطع **دکتری تخصصی** دانشکده **علوم زیستی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم».

نام و نام خانوادگی: **صادق باباشاه**

تاریخ و امضا: ۱۳۹۱/۱۰/۳۰

آیین نامه چاپ رساله های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار رساله‌های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس مبین بخشی از فعالیت های علمی-پژوهشی دانشگاه است، بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثارعلمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته زیست‌شناسی ژنتیک مولکولی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر مجید صادقی زاده و جناب آقای دکتر مسعود سلیمانی و مشاوره جناب آقای دکتر عباس حاجی فتحعلی و جناب آقای دکتر مصطفی رضایی طاویرانی از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثارعلمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر درمعرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت‌مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می‌تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتاب‌های عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **صادق باباشاه** دانشجوی رشته **زیست شناسی ژنتیک مولکولی** مقطع **دکتری تخصصی** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده و به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: **صادق باباشاه**

تاریخ و امضا: ۱۳۹۱/۱۰/۳۰

تقدیم به

پدر و مادر بزرگوارم

که

شوق آموختن را در من پروراندند

و دعای خیرشان توشه راه پر فراز و نشیب علمی‌ام بوده است

خواهر عزیزم

که از صمیمانه‌های نگاهش لبریزم

جناب آقای پروفسور مجید صادقی زاده

که مفتخر به بهره مندی از راهنمایی‌هایشان هستم

جناب آقای دکتر مسعود سلیمانی

که قدردان همیشگی راهنمایی‌هایشان هستم

و تمامی اساتید محترمی

که به من آموخته‌اند

تشکر و قدردانی

اکنون که در سایه لطف بیکران پروردگار، موفق به انجام این رساله شده‌ام، لازم می‌دانم از راهنمایی و همکاری اساتید خود تشکر و قدردانی نمایم.

از استاد گرانقدر **جناب آقای پروفسور مجید صادقی زاده** که افتخار بهره‌مندی از راهنمایی‌ها و حمایت‌هایشان در سالیان گذشته تا همیشه برای اینجانب باقی خواهد ماند، کمال تشکر را دارم.

از استاد ارجمند **جناب آقای دکتر مسعود سلیمانی** که عمده موفقیت‌های علمی خود را مدیون راهنمایی‌های ایشان هستم، کمال قدردانی را می‌نمایم.

از استاد گرامی **جناب آقای دکتر عباس حاجی فتحعلی** که همکاری صمیمانه ایشان نقشی برجسته در راستای اجرای این رساله داشته است، سپاسگزاری می‌نمایم.

از استاد فرزانه **جناب آقای دکتر مصطفی رضایی طاویرانی** که حمایت‌های بی‌بدیل‌شان همواره یاری‌رسان اینجانب بوده است، نهایت قدردانی را می‌نمایم.

همچنین لازم می‌دانم مراتب احترام و قدردانی خود را نسبت به **تمامی اساتید محترم گروه ژنتیک دانشکده علوم زیستی** و **گروه هماتولوژی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس** و سایر اساتیدی که در تمام دوران تحصیل زمینه ساز رشد علمی اینجانب بوده اند، اعلام دارم.

چکیده

بیان و عملکرد نابجای microRNA ها در لوکمی سطح جدیدی از پیچیدگی را در زمینه درک چگونگی توسعه و پیشرفت این بیماری ایجاد نموده است. با این حال، هدف‌گیری مسیرهای پیام‌رسانی اختصاصی که مرتبط با ویژگی‌های تداوم و بقای سلول‌های بنیادی لوکمیایی باشد، تاکنون به‌خوبی روشن نشده است. مسیر پیام رسانی Hedgehog که مسیر تکاملی به شدت حفاظت شده‌ای می باشد، به‌عنوان مسیری ضروری برای حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی لوکمیایی شناخته شده است. فقدان این مسیر توسعه لوکمی میلوئیدی مزمن (Chronic myeloid leukemia, CML) را که توسط انکوژن BCR-ABL القا می‌شود، متوقف نموده و منجر به کاهش سلول‌های بنیادی CML می‌شود. بنابر این، به نظر می‌رسد کسب نابجای ویژگی خودنوزایی که به‌علت فعالیت نابجای مسیر پیام‌رسانی Hedgehog ایجاد می شود، در پیشرفت CML نقش داشته باشد. این امر اهمیت مهار اهداف دیگری نظیر پیام‌رسانی Hedgehog را در کنار مهار BCR-ABL خاطر نشان می سازد. مهار چنین اهدافی که ویژگی خودنوزایی سلول‌های لوکمیایی را تنظیم می نمایند، در جهت ریشه‌کنی سلول‌های بنیادی لوکمیایی $CD34^+$ حاوی انکوژن BCR-ABL صورت می‌گیرد. تحقیق حاضر نشان داد که بیش‌تنظیمی ژن Smo که نقش انتقال‌دهنگی پیام Hedgehog را بر عهده دارد، با بیان کاهش‌یافته miR-326 در سلول‌های $CD34^+$ گروهی از بیماران مبتلا به CML همراه است. افزون بر این، بیش‌بیان miR-326 بواسطه سیستم بیانی لنتی‌ویروسی منجر به تنظیم کاهش‌یافته ژن Smo شد و این امر به کاهش تکثیر سلولی و افزایش میزان آپاپتوز در سلول‌های $CD34^+$ CML منتج گردید. بنابراین، به نظر می‌رسد که Smo هدفی مهم برای miR-326 در طی بیماری‌زایی CML باشد. مطالعه حاضر در واقع اولین مدرک در زمینه نقش تنظیم مسیر پیام رسانی Hedgehog بواسطه microRNA در پاتوفیزیولوژی CML است. یافته‌های مطالعه حاضر منتج به این پیشنهاد گردید که تنظیم کاهش یافته miR-326 مکانیسم محتملی برای فعالیت نامحدود انتقال دهنده پیام Smo در مسیر انکوژنی Hedgehog در CML است. بنابراین به نظر می‌رسد بازگرداندن سطوح بیانی miR-326 می‌تواند در زمینه ریشه‌کنی سلول‌های بنیادی/ اجدادی $CD34^+$ CML که منبع بالقوه عود بیماری در مبتلایان CML به شمار می‌آید، مفید واقع شود.

واژگان کلیدی: لوکمی میلوئیدی مزمن؛ سلول های بنیادی $CD34^+$؛ مسیر پیام رسانی Hedgehog؛ خودنوزایی؛ تکثیر؛ آپاپتوز؛ سیستم بیانی لنتی ویروسی

فهرست مطالب

۱- فصل اول؛ مقدمه

۱-۱- سرطان ۲
۱-۱-۱- آسیب شناسی سلولی و مولکولی سرطان ۲
۱-۱-۲- اساس ژنتیکی سرطان ۴
۱-۱-۳- ژن درمانی سرطان ۶
۱-۱-۳-۱- سیستم‌های تحویل رسانی ژن ۷
۱-۱-۳-۲- ناقل های لنتی ویروسی؛ ناقل های ویروسی ادغام شونده ۸
۱-۲- سلول های بنیادی ۱۲
۱-۲-۱- ویژگی های سلول های بنیادی ۱۲
۱-۲-۲- توان سلول های بنیادی ۱۴
۱-۲-۳- انواع سلول های بنیادی ۱۵
۱-۲-۴- سلول های بنیادی خون ساز ۱۶
۱-۲-۴-۱- مارکرهای سطحی سلول های بنیادی خون‌ساز ۱۷
۱-۲-۴-۲- عوامل مثبت اثرگذار بر سلول های بنیادی خون ساز ۱۷
۱-۲-۴-۳- عوامل منفی اثرگذار بر سلول های بنیادی خون ساز ۱۸
۱-۳- سلول های بنیادی سرطانی ۱۸
۱-۳-۱- نظریه سلول بنیادی سرطانی ۱۹
۱-۳-۲- منشای سلول های بنیادی سرطانی ۲۰
۱-۳-۳- راهکار های مقابله با سلول های بنیادی سرطانی ۲۲
۱-۳-۳-۱- مهار قابلیت خودنوزایی سلول های بنیادی سرطانی ۲۲
۱-۳-۳-۲- القای تمایز در سلول های بنیادی سرطانی ۲۲
۱-۳-۳-۳- القای آپاپتوز در سلول های بنیادی سرطانی ۲۳
۱-۳-۳-۴- افزایش حساسیت سلول های بنیادی سرطانی به شیمی درمانی ۲۳
۱-۴- لوکمی میلوئیدی مزمن ۲۳
۱-۴-۱- بیماری زایی ۲۳
۱-۴-۲- همه گیر شناسی ۲۴
۱-۴-۳- یافته های بالینی و تاریخچه طبیعی CML ۲۵
۱-۴-۴- بیولوژی مولکولی CML ۲۶
۱-۴-۴-۱- انکوژن BCR-ABL1 ..... ۲۶
۱-۴-۴-۲- مسیر های انتقال پیام انکو پروتئین BCR-ABL1 کیناز ۲۸
۱-۴-۵- تشخیص CML ۲۹
۱-۴-۶- درمان مبتلایان CML ۳۰
۱-۴-۶-۱- اینترفرون- α ۳۰
۱-۴-۶-۲- هیدروکسی اوره ۳۰

۱-۴-۶-۳- پیوند سلول بنیادی ۳۱
۱-۴-۶-۴- داروی Imatinib mesylate (Gleevec, STI-571) ۳۲
۱-۴-۶-۵- نسل دوم مهار کننده های تایروزین کیناز ۳۳
۱-۴-۷- مقاومت دارویی سلول های بنیادی CML ۳۴
۱-۴-۸- مسیر های پیام رسانی مرتبط با خود نوزایی در سلول های بنیادی CML ۳۵
۱-۴-۸-۱- مسیر پیام رسانی Wnt/β-catenin ۳۶
۱-۴-۸-۲- مسیر پیام رسانی Alox5 ..... ۳۶
۱-۴-۸-۳- مسیر پیام رسانی Foxo ۳۷
۱-۴-۸-۴- مسیر پیام رسانی Hedgehog ۳۸
۱-۴-۹- ضرورت هدف گیری مسیر های مولکولی مرتبط با خود نوزایی در سلول های بنیادی CML ۳۹
۱-۵- مولکول های microRNA ۴۰
۱-۵-۱- بیوژنز، پردازش و عملکرد مولکول های microRNA ۴۲
۱-۵-۱-۱- ژن های miRNA: سازمان یابی، رونویسی و پردازش هسته ای ۴۲
۱-۵-۱-۲- خروج از هسته، پردازش سیتوپلاسمی و الحاق miRNA به کمپلکس RISC ۴۴
۱-۵-۱-۳- پروتئین های Ago، واسطه های کلیدی عملکرد miRNA ۴۵
۱-۵-۱-۴- عملکرد کمپلکس بارگذاری RISC و مهار بیان ژن ۴۶
۱-۵-۲- مولکول های microRNA و تنظیم عملکرد سلول های بنیادی ۴۸
۱-۵-۳- ارتباط میان microRNA و سلول های بنیادی سرطانی ۴۸
۱-۵-۴- مثال هایی از ارتباط بالقوه میان microRNA و سلول های بنیادی سرطانی ۵۰
۱-۵-۴-۱- انکوژن ها ۵۰
۱-۵-۴-۲- سرکوب گر های تومور ۵۱
۱-۵-۵- نقش microRNA های سلول‌های بنیادی در انکوژنز و اشاراتی در زمینه درمان مولکولی سرطان ۵۳
۱-۵-۶- بیان نابجای microRNA ها و نقش آن در بیماری زایی انواع لوکمی ها ۵۵
۱-۵-۷- درمان های مولکولی مبتی بر microRNA ۵۷
۱-۵-۸- تحویل رسانی موثر؛ مهمترین چالش در زمینه درمان های مبتنی بر microRNA ۵۸
۱-۶- نمای کلی از تحقیق و اهمیت دستاورد های آن ۶۰

۲- فصل دوم؛ مواد و روش ها

۲-۱- روش تهیه محلول ها و بافرهای مورد استفاده ۶۴
۲-۲- روش تهیه محیط های کشت مورد استفاده ۶۷
۲-۳- رده های سلولی و بیماران ۶۸
۲-۳-۱- تهیه و کشت دودمان های لوکمی میلوئیدی K562 و HL60 ..... ۶۸
۲-۳-۲- تهیه و کشت رده سلولی HEK 293T ۶۹
۲-۳-۳- انجماد رده های سلولی ۶۹
۲-۳-۴- انجماد زدایی رده های سلولی ۷۰
۲-۳-۵- جداسازی و کشت اولیه سلول های بنیادی لوکمی میلوئیدی مزمن $CD34^+$ ۷۰
۲-۳-۵-۱- جداسازی سلول های تک هسته ای کم چگال ۷۱
۲-۳-۵-۲- جداسازی سلول های $CD34^+$ توسط سیستم جداسازی ایمنومگنتیک MACS ۷۲

۲-۳-۵-۳- کشت و تکثیر سلول های بنیادی $CML\ CD34^+$ ۷۳
۲-۳-۵-۴- تائید خلوص و زیست پذیری سلول های بنیادی $CML\ CD34^+$ ۷۳
۲-۴- تکثیر و کلونینگ ناحیه ژنی در بردارنده توالی پیش ساز microRNA-326 ..... ۷۴
۲-۴-۱- استخراج DNA ژنومی از خون محیطی ۷۴
۲-۴-۲- بررسی خلوص و غلظت DNA تخلیص شده و کنترل کیفی آن ۷۵
۲-۴-۳- تکثیر ناحیه ژنی در بردارنده توالی پیش ساز miR-326 ..... ۷۶
۲-۴-۳-۱- مطالعات بیوانفورماتیک و طراحی پرایمر ها ۷۶
۲-۴-۳-۲- واکنش زنجیره ای پلیمراز ۷۶
۲-۴-۳-۳- الکتروفورز محصول تکثیر یافته بر روی ژل آگارز ۷۷
۲-۴-۴- جدا سازی محصول تکثیر یافته از ژل ۷۸
۲-۴-۵- پلاسمیدها ۸۰
۲-۴-۵-۱- پلاسمید pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP ۸۰
۲-۴-۵-۲- پلاسمید pMD.G (VSV-G) ۸۲
۲-۴-۵-۳- کشت باکتری های حاوی پلاسمید ۸۲
۲-۴-۵-۴- استخراج پلاسمید ۸۲
۲-۴-۵-۵- ارزیابی کیفی و کمی پلاسمیدهای استخراج شده ۸۴
۲-۴-۶- برش آنزیمی قطعه تکثیر یافته pri-miR-326 و پلاسمید pCDH ۸۴
۲-۴-۷- پاک سازی قطعه تکثیر یافته pri-miR-326 و پلاسمید pCDH پس از برش آنزیمی ۸۵
۲-۴-۸- اتصال آنزیمی قطعه تکثیر یافته pri-miR-326 و حامل پلاسمیدی pCDH ۸۶
۲-۴-۹- انتقال پلاسمید نوترکیب به سویه باکتریایی DH5α ۸۷
۲-۴-۹-۱- تهیه سلول‌های باکتریایی DH5α مستعد دریافت پلاسمید با استفاده از محلول کلرید کلسیم . ۸۷
۲-۴-۹-۲- ترانسفورماسیون ۸۸
۲-۴-۱۰- سنجش های تائید کننده صحت کلونینگ ۸۹
۲-۴-۱۰-۱- کلونی PCR برای انتخاب کلون مثبت ۹۰
۲-۴-۱۰-۲- برش آنزیمی کلون مثبت ۹۰
۲-۴-۱۰-۳- توالی یابی پلاسمید نوترکیب در محدوده قطعه ژنی وارد شده ۹۰
۲-۵- تولید لنتی ویروس‌های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 توسط ترانسفکشن موقت سلول‌های 293T ۹۱
۲-۵-۱- کشت و آماده سازی سلول های 293T ۹۱
۲-۵-۲- تهیه مخلوط پلاسمیدها جهت بسته بندی ۹۱
۲-۵-۳- تهیه محلول واکنشی کلسیم فسفات، جمع آوری و تغلیظ ذرات ویروسی ۹۱
۲-۵-۴- تعیین تیتر ویروسی ۹۳
۲-۶- آلوده سازی سلول های هدف با لنتی ویروس های نوترکیب حامل miR-326 ..... ۹۳
۲-۷- تداخل در بیان ژن از طریق استراتژی RNAi ۹۳
۲-۷-۱- آماده سازی مقدماتی الیگونوکلئوتید ها ۹۴
۲-۷-۲- آماده سازی سلول ها جهت انجام ترانسفکشن ۹۴
۲-۷-۳- تهیه سوسپانسیون و انجام فرایند ترانسفکشن سلول ها با siRNA ۹۵
۲-۷-۴- ارزیابی میزان کارایی ترانسفکشن ۹۵
۲-۸- ارزیابی بیان ژن در سطح رونوشت توسط واکنش زنجیره ای پلیمراز ۹۶

۲-۸-۱- استخراج RNA تام از سلول ۹۶
۲-۸-۲- ارزیابی کیفی و کمی RNA استخراج شده ۹۷
۲-۸-۳- ارزیابی بیان mRNA ۹۸
۲-۸-۳-۱- واکنش نسخه برداری معکوس؛ سنتز cDNA تک رشته از الگوی mRNA ۹۸
۲-۸-۳-۲- واکنش زنجیره ای پلیمراز آنزیم نسخه بردار معکوس ۱۰۰
۲-۸-۳-۲-۱- طراحی و آماده سازی پرایمر های سنجش RT-PCR ۱۰۰
۲-۸-۳-۲-۲- واکنش RT-PCR؛ مخلوط واکنشی و شرایط دمایی و زمانی ۱۰۱
۲-۸-۳-۳- واکنش زنجیره ای پلیمراز کمی در زمان واقعی ۱۰۲
۲-۸-۳-۳-۱- طراحی و آماده سازی پرایمر های سنجش Real-time PCR ۱۰۴
۲-۸-۳-۳-۲- واکنش Real-time PCR؛ مخلوط واکنشی و شرایط دمایی و زمانی ۱۰۵
۲-۸-۳-۳-۳- آنالیز داده ها با استفاده از روش مقایسه ای چرخه آستانه ۱۰۶
۲-۸-۴- ارزیابی بیان microRNA ۱۰۸
۲-۸-۴-۱- واکنش نسخه برداری معکوس؛ سنتز cDNA تک رشته از الگوی miRNA ۱۰۸
۲-۸-۴-۲- واکنش زنجیره ای پلیمراز کمی miRNA ۱۱۱
۲-۸-۴-۲-۱- طراحی و آماده سازی پرایمر های سنجش miRNA QPCR ۱۱۳
۲-۸-۴-۲-۲- واکنش QPCR؛ مخلوط واکنشی و شرایط دمایی و زمانی ۱۱۳
۲-۸-۴-۲-۳- آنالیز داده ها با استفاده از روش مقایسه ای چرخه آستانه ۱۱۴
۲-۹- ارزیابی بیان ژن در سطح پروتئین توسط لکه گذاری وسترن ۱۱۵
۲-۹-۱- استخراج پروتئین تام از سلول ۱۱۵
۲-۹-۲- غلظت سنجی پروتئین ۱۱۵
۲-۹-۳- الکتروفورز ژل پلی اکریلامید- سدیم دودسیل سولفات ۱۱۶
۲-۹-۴- انتقال از ژل به غشا PVDF ۱۱۸
۲-۹-۵- مهار واکنش زمینه ۱۱۹
۲-۹-۶- انکوباسیون با آنتی بادی اولیه ۱۱۹
۲-۹-۷- انکوباسیون با آنتی بادی ثانویه ۱۲۰
۲-۹-۸- شناسایی سیگنال ۱۲۰
۲-۱۰- سنجش گزارش گر لوسیفراز ۱۲۲
۲-۱۰-۱- ترانسفکشن همزمان سازه گزارش‌گر GoClones UTR□3 و مقلد miRNA در سلول‌های 293T و سنجش فعالیت لوسیفرازی ۱۲۴
۲-۱۰-۲- نکاتی در زمینه طراحی سنجش گزارش گر لوسیفراز ۱۲۴
۲-۱۱- ارزیابی بقاء و تکثیر سلولی ۱۲۸
۲-۱۲- ارزیابی میزان مرگ سلولی ۱۲۸
۲-۱۲-۱- بررسی فلوسایتومتری سلول های رنگ آمیزی شده با Annexin V-FITC ۱۲۸
۲-۱۲-۲- بررسی فعالیت کاسپاز- ۳ و کاسپاز- ۷ ..... ۱۳۰
۲-۱۳- آنالیز آماری داده ها ۱۳۴

۳- فصل سوم؛ یافته ها

۳-۱- یافته های بیوانفورماتیک در مورد ژن و رونوشت miR-326 ..... ۱۳۶

۳-۲- بررسی کمی و کیفی DNA ژنومی استخراج شده ۱۳۷
۳-۳- بررسی کمی و کیفی RNA تام سلولی استخراج شده ۱۳۸
۳-۴- بررسی کیفی پلاسمید های مورد استفاده ۱۳۹
۳-۵- نتایج تکثیر و کلونینگ ناحیه ژنی حاوی توالی ژن پیش‌ساز miR-326 در وکتور pCDH ۱۴۰
۳-۵-۱- نتایج تکثیر ناحیه ژنی حاوی توالی ژن پیش‌ساز miR-326 ..... ۱۴۰
۳-۵-۲- نتایج برش آنزیمی پلاسمید pCDH ۱۴۱
۳-۵-۳- نتایج برش آنزیمی قطعه ژنی حاوی توالی ژن پیش‌ساز miR-326 ..... ۱۴۱
۳-۵-۴- آزمون کلونی- PCR؛ انتخاب پلاسمید های نوترکیب ۱۴۲
۳-۵-۵- آزمون برش آنزیمی؛ انتخاب پلاسمید های نوترکیب ۱۴۳
۳-۵-۶- تعیین توالی DNA؛ تأیید صحت توالی کلون شده ۱۴۳
۳-۶- تولید لنتی‌ویروس‌های نوترکیب بیان کننده miR-326 توسط ترانسفکشن موقت سلول‌های 293T ۱۴۴
۳-۶-۱- نتایج تولید و تعیین تیتر لنتی‌ویروس‌های نوترکیب ۱۴۴
۳-۶-۲- ارزیابی تغییرات در سطوح بیانی miR-326 پس از ترانسداکشن ۱۴۶
۳-۷- نتایج جداسازی و تعیین خلوص سلول های $CML\ CD34^+$ ۱۴۸
۳-۸- ارزیابی بیان ژن ادغامی BCR-ABL در سلول های $CML\ CD34^+$ توسط RT-PCR ۱۴۹
۳-۹- ارزیابی بیان ژن های مسیر Hedgehog در سلول های لوکمیایی توسط RT-PCR ۱۴۹
۳-۱۰- سنجش های اعتبار سنجی برای واکنش Real-time PCR و روش مقایسه ای چرخه آستانه ۱۵۰
۳-۱۰-۱- تعیین کارایی واکنش Real-time PCR با استفاده از ترسیم منحنی استاندارد ۱۵۰
۳-۱۰-۲- تعیین ویژگی واکنش Real-time PCR با استفاده از آنالیز منحنی ذوب ۱۵۴
۳-۱۱- ارزیابی بیان ژن‌های Smo و miR-326 در سلول‌های $CML\ CD34^+$ توسط Real-time PCR ۱۵۶
۳-۱۲- ارزیابی بیوانفورماتیکی قابلیت miR-326 در هدف گیری رونوشت Smo ۱۵۷
۳-۱۳- ارزیابی قابلیت miR-326 در مهار فعالیت سازه گزارش‌گر لوسیفرازی حاوی 3'UTR ژن Smo ۱۵۸
۳-۱۴- ارزیابی سلول‌های $CML\ CD34^+$ آلوده شده با لنتی‌ویروس‌های نوترکیب توسط میکروسکوپ فلورسانت ۱۵۹
۳-۱۵- ارزیابی بیان رونوشت و پروتئین Smo در سلول‌های $CML\ CD34^+$ آلوده‌شده با لنتی‌ویروس‌های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 ..... ۱۵۹
۳-۱۶- ارزیابی بیان رونوشت و پروتئین Smo در سلول‌های $CML\ CD34^+$ ترانسفکت‌شده با siRNA اختصاصی بر علیه Smo ۱۶۱
۳-۱۷- ارزیابی بیان رونوشت‌های Ptch1 و Gli1 در سلول‌های $CML\ CD34^+$ آلوده شده با لنتی‌ویروس های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 ..... ۱۶۳
۳-۱۸- ارزیابی تکثیر سلولی در سلول‌های لوکمیایی گیرنده Hh مثبت آلوده شده با لنتی‌ویروس‌های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 ..... ۱۶۳
۳-۱۹- آزمایش رهایی از اثرات ضدتکثیری miR-326 در سلول‌های K562 دارای بیان اکتوپیک Smo ۱۶۵
۳-۲۰- ارزیابی تکثیر سلولی در سلول‌های لوکمیایی گیرنده Hh مثبت ترانسفکت شده با siRNA اختصاصی بر علیه Smo ۱۶۷
۳-۲۱- ارزیابی القای آپاپتوز در سلول‌های $CML\ CD34^+$ آلوده شده با لنتی‌ویروس‌های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 ..... ۱۶۹

۳-۲۲- ارزیابی بیان پروتئین Bcl-2 در سلول‌های $CML\ CD34^+$ آلوده شده با لنتی‌ویروس‌های نوترکیب بیان‌کننده miR-326 ..... ۱۷۱

۴- فصل چهارم؛ بحث، نتیجه گیری و پیشنهاد ها

۴-۱- مقاومت درمانی سلول‌های بنیادی CML؛ ضرورت شناسایی مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و خود نوزایی ۱۷۳
۴-۲- ارتباط توسعه و بقای سلول های بنیادی CML با مسیر پیام رسانی Hedgehog ۱۷۳
۴-۳- اهمیت هدف‌گیری مسیر پیام‌رسانی Hedgehog به‌منظور ریشه‌کنی سلول‌های بنیادی $CML\ CD34^+$ ۱۷۴
۴-۴- اهمیت بیان نابجای microRNA ها در بیماری زایی CML ۱۷۵
۴-۵- ارتباط معکوس میان بیان رونوشت Smo و سطوح بیانی miR-326 در سلول های $CML\ CD34^+$ ۱۷۷
۴-۶- قابلیت miR-326 در کاهش میزان تکثیر و القای آپاپتوز در سلول های $CML\ CD34^+$ ۱۷۸
۴-۷- استفاده از سیستم بیانی لنتی‌ویروسی؛ ابزاری مناسب در جهت تحویل‌رسانی موثر microRNA ها به سلول ۱۸۱
۴-۸- نتیجه گیری ۱۸۳
۴-۹- پیشنهاد ها ۱۸۴

فهرست مراجع ۱۸۵
عناوین مقالات تألیف شده ۲۰۱
چکیده انگلیسی ۲۰۲

فهرست جدول ها

جدول ۱- ۱: فهرست برخی از مارکر های سطحی سلول های بنیادی طبیعی و سرطانی انسان (الف) و موش (ب) . ۲۱
جدول۱- ۲: یافته‌های معمول خون محیطی بیماران CML در زمان تشخیص ۲۹
جدول ۱- ۳: برخی از داده‌های آزمایشگاهی تأیید شده در زمینه اثبات نقش عملکردی microRNA ها در انواع لوکمی‌ها ۵۶
جدول ۲- ۱: مقادیر مواد لازم برای تهیه PBS 1X ۶۴
جدول ۲- ۲: مقادیر مواد لازم برای تهیه EDTA ۶۴
جدول ۲- ۳: مقادیر مواد لازم برای تهیه TE ۶۴
جدول ۲- ۴: مقادیر مواد لازم برای تهیه TAE 50X ۶۵
جدول ۲- ۵: مقادیر مواد لازم برای تهیه TBE 10X ۶۶
جدول ۲- ۶: مقادیر مواد لازم برای تهیه محلول RIPA ۶۶
جدول ۲- ۷: مقادیر مواد لازم برای تهیه محلول برادفورد ۶۷
جدول ۲- ۸: مقادیر مواد لازم برای تهیه LB ۶۷
جدول ۲- ۹: مقادیر مواد لازم برای تهیه LB-Agar ۶۷
جدول ۲- ۱۰: پرایمر های استفاده شده برای تکثیر قطعه پیش ساز miR-326 ..... ۷۶
جدول ۲- ۱۱: شرایط دمایی و زمانی بهینه شده برای تکثیر قطعه ژنی miR-326 ..... ۷۷
جدول ۲- ۱۲: پرایمر های الیگونوکلئوتیدی به کار رفته در سنجش RT-PCR ۱۰۰
جدول ۲- ۱۳: شرایط دمایی و زمانی در سنجش RT-PCR ۱۰۱
جدول ۲- ۱۴: پرایمر های الیگونوکلئوتیدی به کار رفته در سنجش Real-time PCR ۱۰۴
جدول ۲- ۱۵: شرایط دمایی و زمانی در سنجش Real-time PCR ۱۰۶
جدول ۲- ۱۶: رابطه شیب منحنی استاندارد و کارایی تکثیر ۱۰۷
جدول ۲- ۱۷: شرایط دمایی و زمانی در سنجش miRNA- QPCR ۱۱۴
جدول ۳- ۱: نتایج غلظت و نسبت جذب نوری 280 /260 نانومتر برای چهار نمونه منتخب DNA ژنومی ۱۳۷
جدول ۳- ۲: نتایج غلظت و نسبت های جذب نوری 280 /260 و 260 /230 نانومتر برای چهار نمونه منتخب RNA تام سلولی ۱۳۸
جدول ۳- ۳: محاسبه کارایی تکثیر ژن Smo ۱۵۳
جدول ۳- ۴: محاسبه کارایی تکثیر ژن Gli1 ..... ۱۵۳
جدول ۳- ۵: محاسبه کارایی تکثیر ژن Ptch1 ..... ۱۵۳
جدول ۳- ۶: محاسبه کارایی تکثیر ژن مرجع GAPDH ۱۵۳

فهرست شکل ها

شکل ۱- ۱: شمای کلی مکانیسم سرطان زایی ۵
شکل ۱- ۲: مراحل ایجاد سرطان ۶
شکل۱- ۳: سیستم پلاسمیدی استاندارد برای تولید ناقل های لنتی ویروسی با استفاده از ترانسفکشن موقت ۱۰
شکل۱- ۴: تولید ناقل لنتی ویروسی ۱۱
شکل ۱- ۵: نقش سلول های بنیادی سرطانی در رشد تومور و پاسخ به درمان ۲۰
شکل ۱- ۶: تشکیل کروموزوم فیلادلفیا و ژن امتزاجی BCR-ABL1 ..... ۲۴
شکل ۱- ۷: محل نقطه شکستگی در ژن های ABL و BCR و ساختار رونوشت های ادغامی ۲۷
شکل ۱- ۸: دیاگرام شماتیک از مسیر های پیام رسانی که توسط BCR-ABL کیناز فعال می شوند ۲۸
شکل ۱- ۹: گسترش لام خون محیطی در لوکمی میلوئیدی مزمن ۲۹
شکل ۱- ۱۰: مکانیسم عمل مهار کننده تایروزین کینازی Imatinib mesylate ۳۲
شکل ۱- ۱۱: سلول های بنیادی CML به مهار کننده BCR-ABL کیناز Imatinib مقاوم هستند. ۳۵
شکل ۱- ۱۲: مسیر پیام رسانی Hedgehog ۳۹
شکل ۱- ۱۳: ساختار سنجاق سری یک pri-miRNA مونو سیسترونی ۴۲
شکل ۱- ۱۴: نمای کلی از پردازش miRNA ۴۳
شکل ۱- ۱۵: پردازش miRNA پیش ساز ۴۵
شکل ۱- ۱۶: نمای شماتیکی از بیوژنز، پردازش و عملکرد miRNA ۴۷
شکل ۱- ۱۷: ارتباط بین miRNA های سلول‌های بنیادی و برهم‌کنش آن‌ها با ژن‌های ویژه سلول‌های بنیادی ۵۳
شکل ۱- ۱۸: ارتباط میان miRNA ها و سلول های بنیادی سرطانی ۵۴
شکل ۲- ۱: نقشه پلاسمید pCDH-CMV-MCS-EF1-copGFP و مشخصات مربوط به آن ۸۱
شکل ۲-۲: نقشه پلاسمید pMD.G و مشخصات مربوط به آن ۸۲
شکل ۲- ۳: چرخه آستانه ۱۰۳
شکل ۲-۴: نقشه پلاسمید pLightSwitch-3□UTR و مشخصات مربوط به آن ۱۲۲
شکل ۲- ۵: واکنش اکسیداسیون سوبسترای Coelenterazine توسط پروتئین لوسیفراز ۱۲۳
شکل ۲- ۶ : مراحل سیستم سنجش گزارش گر لوسیفراز ۱۲۴
شکل ۲- ۷: رنگ آمیزی Annexin V-FITC ۱۲۹
شکل ۲- ۸: شکاف کاسپاز ۳/ ۷ سوبسترای لومینوژنیک حاوی توالی DEVD ۱۳۱
شکل ۲- ۹: دیاگرام شماتیک روش سنجش Caspase-Go® 3/7 ..... ۱۳۱
شکل ۳- ۱: موقعیت کروموزومی و جایگاه ژن miR-326 انسانی ۱۳۶
شکل ۳- ۲: ساختار حلقه- ساقه pre-miR-326 ..... ۱۳۷
شکل ۳- ۳: باند های DNA ژنومی روی ژل آگارز ۱۳۸
شکل ۳- ۴: باند های RNA تام سلولی روی ژل آگارز ۱۳۹
شکل ۳- ۵: باند های پلاسمید pCDH روی ژل آگارز ۱۳۹
شکل ۳- ۶: باند های پلاسمید pMD.G (VSV-G) روی ژل آگارز ۱۴۰
شکل ۳- ۷: الکتروفورز محصول PCR بهینه‌سازی شده قطعه‌ژنی حاوی توالی پیش‌ساز miR-326 روی ژل آگارز ۱۴۰
شکل ۳- ۸: الکتروفورز پلاسمید pCDH برش یافته روی ژل آگارز ۱۴۱

شکل ۳- ۹: الکتروفورز قطعه ژنی حاوی توالی ژن پیش‌ساز miR-326 پس از برش آنزیمی روی ژل آگارز ۱۴۲
شکل ۳- ۱۰: الکتروفورز محصول کلونی- PCR روی ژل آگارز..... ۱۴۲
شکل ۳- ۱۱: الگوی الکتروفورزی برش آنزیمی پلاسمید نوترکیب روی ژل آگارز ۱۴۳
شکل ۳- ۱۲: توالی یابی و بلاست توالی قطعه ژنی کلون شده ۱۴۴
شکل ۳- ۱۳: میزان بیان ژن گزارش‌گر GFP درسلول‌های 293T ترانسفکت شده با رقت‌های مختلف از ویروس ۱۴۵
شکل ۳- ۱۴: تعیین درصد سلول های GFP مثبت توسط آنالیز فلوسایتومتری ۱۴۶
شکل ۳- ۱۵: منحنی های تکثیر مربوط به cDNA ساخته شده از روی miR-326 در دو گروه سلولی کنترل و آلوده شده با لنتی ویروس نوترکیب واجد miR-326 در یک سنجش منتخب ۱۴۷
شکل ۳- ۱۶: میزان نسبی بیان miR-326 برگرفته از آزمایشات متعدد Real-time PCR ۱۴۷
شکل ۳- ۱۷: سلول های $CD34^+$ جداسازی شده از تمونه مغز استخوان بیمار مبتلا به CML ۱۴۸
شکل ۳- ۱۸: نتیجه تعیین خلوص سلول های $CD34^+$ جداسازی شده از تمونه مغز استخوان بیمار مبتلا به CML توسط آنالیز فلوسایتومتری ۱۴۸
شکل ۳- ۱۹: ارزیابی بیان ژن ادغامی BCR-ABL در سلول‌های $CD34^+$ CML بواسطه RT-PCR ۱۴۹
شکل ۳- ۲۰: ارزیابی بیان ژن های مسیر Hh توسط RT-PCR ۱۵۰
شکل ۳- ۲۱: منحنی‌های تکثیر ژن‌های GAPDH، Smo، Gli1 و Ptch1 با استفاده از رقت‌های متوالی DNA ۱۵۱
شکل ۳- ۲۲: رسم منحنی استاندارد بر پایه رقت‌های متوالی از نمونه DNA به منظور محاسبه کارایی تکثیر ژن ۱۵۲
شکل ۳- ۲۳: ارزیابی همزمان شاخص های ΔCt برای Smo/GAPDH، Gli1/GAPDH، Ptch1/GAPDH بر پایه غلظت های متوالی از DNA الگو ۱۵۴
شکل ۳- ۲۴: بررسی اختصاصی بودن تکثیر ژن ها در واکنش Real-time PCR ۱۵۵
شکل ۳- ۲۵: بررسی کمی بیان ژن‌های Smo، Gli1 و miR-326 در سلول‌های $CD34^+$ CML ۱۵۶
شکل ۳- ۲۶: یافته های بیوانفورماتیکی در زمینه هدف‌گیری Smo توسط miR-326 ..... ۱۵۷
شکل ۳- ۲۷: سنجش لوسیفرازی در زمینه تأیید قابلیت miR-326 در هدف گیری Smo ۱۵۸
شکل ۳- ۲۸: تصویر میکروسکوپ فلورسانت در مورد بیان ژن گزارشگر GFP ۱۵۹
شکل ۳- ۲۹: کاهش بیان Smo در پی بیش‌بیان miR-326 به‌واسطه لنتی‌ویروس نوترکیب در سلول‌های $CD34^+$ CML ۱۶۰
شکل ۳- ۳۰: کاهش بیان Smo بواسطه عملکرد siRNA اختصاصی در سلول های $CD34^+$ CML ۱۶۲
شکل ۳- ۳۱: سطوح نسبی بیان رونوشت های Ptch1 و Gli1 در سلول های $CD34^+$ CML آلوده شده با Lenti-miR-326 و Lenti-Ctrl ۱۶۳
شکل ۳- ۳۲: اثر مهار کنندگی miR-326 بر روی تکثیر سلولی با هدف گیری Smo اعمال می شود. ۱۶۴
شکل ۳- ۳۳: سطوح نسبی بیان mRNA ی Smo در سلول های K562 ترانسفکت شده با ترکیبات متفاوتی از پلاسمید (pcDNA3-Smo و وکتور کنترل خالی) و الیگونوکلئوتید ها (مقلد miR-326 و الیگوی کنترل منفی) در مقاطع زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت ۱۶۵
شکل ۳- ۳۴: اثرات ترکیبات متفاوتی از پلاسمید (pcDNA3-Smo و وکتور کنترل خالی) و الیگونوکلئوتید ها (مقلد miR-326 و الیگوی کنترل منفی) بر تکثیر سلول های K562 در مقاطع زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. ۱۶۷
شکل ۳- ۳۵: اثر مهار کنندگی siRNA اختصاصی بر علیه Smo بر روی تکثیر سلولی ۱۶۸
شکل ۳-۳۶: آنالیز Annexin V^+/ PI^+ سلول های $CD34^+$ CML آلوده شده با Lenti-miR-326 در یک سنجش منتخب ۱۶۹
شکل ۳- ۳۷: آنالیز Annexin V^+/ PI^+ سلول های $CD34^+$ CML آلوده شده با Lenti-miR-326 در یک

سنجش منتخب ۱۷۰
شکل ۳- ۳۸: ارزیابی فعالیت کاسپاز۳/ کاسپاز ۷ در پی آلوده سازی سلول های $CML\ CD34^+$ با Lenti-miR-326 یا Lenti-Ctrl ۱۷۰
شکل ۳- ۳۹: آنالیز لکه گذاری وسترن بیان اندوژنوس پروتئین Bcl-2 در سلول های $CML\ CD34^+$، K562 و HL60 ۴۸ ساعت پس از آلوده سازی با Lenti-miR-326 یا Lenti-Ctrl ۱۷۱

فهرست اختصارات

3' UTR, 3' Untralslated region	ناحیه ترجمه ناشدنی ′۳
AAV, Adeno-Associated Viruses	ویروس های مرتبط با آدنو
AE, AML1/ETO	پروتئین ادغامی حاصل از جابجایی کروموزومی t(8;21)
Ago, Argonaute	پروتئین مرتبط با پردازش miRNA
ALL, Acute lymphoblastic leukemia	لوکمی لنفوبلاستیک حاد
Alox5, Arachidonate 5-lipoxygenase (5-LO)	ژن کلیدی در مسیر پیام رسانی Alox5
AML, Acute myeloid leukemia	لوکمی میلوئیدی حاد
AP, Accelerated phase	مرحله تسریع
ARG, ABL related gene	ژن مرتبط با ABL
Arrb1, β-arrestin 1 gene	ژن β-arrestin 1
ASCs, Adult stem cells	سلول های بنیادی بالغ
BC, Blast crisis	بحران بلاست
BCL-2, B-cell leukemia/lymphoma-2	پروتئین ضد آپاپتوزی لوکمی/ لنفومای سلول B
BCR, Breakpoint cluster region	ناحیه خوشه ای نقطه شکستگی
BM, Bone marrow	مغز استخوان
C/EBPα, CCAAT/enhancer binding protein alpha	نوعی جهش منجر به ناهنجاری در AML
c-Kit, v-Kit hardy-zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog	ژنی که اولین بار به عنوان هومولوگ انسانی انکوژن ویروسی v-Kit شناسایی شد.
CB, Cord blood	خون بند ناف
CCR, Complete cytogenetic response	پاسخ کامل سیتوژنتیک
CHR, Complete hematologic response	پاسخ کامل هماتولوژیک
CLL, Chronic lymphoid leukemia	لوکمی لنفوئیدی مزمن
CML, Chronic myeloid leukemia	لوکمی میلوئیدی مزمن
CMR, Complete molecular response	پاسخ کامل مولکولی
CMV, Cytomegalovirus	سیتومگالوویروس
CN-AML, cytogenetically normal acute myeloid leukemia	لوکمی میلوئیدی حاد که از نظر سیتوژنتیکی طبیعی است.
CNL, Chronic neutrophilic leukemia	لوکمی مزمن نوتروفیلی
CP, Chronic phase	مرحله مزمن
CPPT, Central polypurine tract	عنصری که سبب افزایش کارایی ترانسداکشن می‌شود.
CSCs, Cancer stem cells	سلول های بنیادی سرطانی
Ct, Cycle of threshold	چرخه آستانه
DGCR8, DiGeorge syndrome critical region 8,	پروتئین دخیل در پردازش miRNA
Dhh, Desert Hh	یکی از انواع لیگاند های پروتئینی Hh
dsRBD, Double strand RNA binding domain	ناحیه اتصال به RNA دو رشته ای
E2F-1, E2 transcription factor family-1	فاکتور رونویسی E2
EF1α promoter, Elongation factor 1α promoter	پروموتر EF1α
eIF4E, Eukaryotic initiation factor 4E	فاکتور شروع 4E یوکاریوتی

ESCs, Embryonic stem cells	سلول های بنیادی جنینی
FLT3-ITD, FMS-like tyrosine kinase 3	تایروزین کیناز شبه FMS
GMPs, Granulocyte macrophage progenitors	پیش ساز های گرانولوسیت ماکروفاژ
GRB2, Growth factor receptor bound protein 2	فاکتور رشد متصل به پروتئین ۲
Hh, Hedgehog	مسیر پیام رسانی حفاظت شده مرتبط با خود نوزایی
HIV-1, Human immunodeficiency virus-1	ویروس نقص ایمنی انسان نوع ۱
HLA, Human leukocyte antigen	آنتی ژن های لکوسیت انسانی
HOX, homeobox	ژن های مرتبطی که در تکامل جنین نقش دارند.
HSCs, Hematopoietic stem cells	سلول های بنیادی خون ساز
ICSBP, Interferon consensus sequence binding protein	پروتئین متصل شونده به توالی مورد توافق اینترفرون
IFN-α, Interferon-α	اینترفرون- α
Ihh, Indian hedgehog	یکی از انواع لیگاند های پروتئینی Hh
IRIS, International randomized study of IFN-α plus Ara-C versus STI-571	مطالعه بین المللی روی اینترفرون- α و Ara-C که در مقایسه با داروی STI-571 انجام شده است.
Itch, itchy E3 ubiquitin protein ligase homolog	هومولوگ پروتئین یوبیکوئیتین لیگاز itchy E3
LSCs, Leukemic stem cells	سلول های بنیادی لوکمیایی
LTRs, Long terminal repeats	تکرار های انتهایی طولانی
MEIS1, myeloid ecotropic viral integration site 1	از اعضای خوشه ژنی HOX
microRNA, miRNA, miR	میکرو RNA
MCL-1, myeloid cell leukemia 1	ژن ضد آپاپتوزی از خانواده BCL-2
MCR, Major cytogenetic response	پاسخ عمده سایتوژنتیک
MCS, Multiple cloning site	جایگاه چندگانه کلونینگ
Mfe, Minimum free energy	حداقل انرژی آزاد
MMLV, Moloney murine leukemia virus	ویروس لوکمی مولونی موشی
mODC, Mouse Ornithine Decarboxylase	اورنیتین دکربوکسیلاز موشی
MOI, Multiplicity of infection	ضریب آلودگی
MREs, miRNA recognition elements	عناصر تشخیصی miRNA
MSCs, Mesanchymal stem cells	سلول های بنیادی مزانشیمی
Mut, Mutated type	نوع جهش یافته
NFκB, nuclear factor kappa B	فاکتور هسته ای کاپای B
NOD/ SCID mice, Non-obese/severe- combined immunodeficient mice	موش های NOD/ SCID
OncomiRs, Oncogenic miRNAs	میکرو RNA با عملکرد انکوژنی
ORF, Open frame reading	قالب خواندنی باز
Pasha, Partner of Drosha	پروتئین دخیل در پردازش miRNA
PBS, Primer binding site	جایگاه اتصال پرایمر
PCD, Programmed cell death	مرگ برنامه ریزی شده سلولی
PDGF, Platelet-derived growth factor	فاکتور رشد مشتق از پلاکت
Ph, Philadelphia chromosome	کروموزوم فیلادلفیا
PI, Propidium iodide	پروپیدیوم یوداید
PI3K, Phosphatidylinositol 3 kinase	فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز
PiRNA, Piwi Interacting RNA	نوعی RNA غیر کد کننده در سلول های زایا
PLK2, Polo-like kinase 2	نوعی ژن سرکوب گر تومور دخیل در تقسیم سلولی