



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتراى تخصصى رشته جراحی

عنوان

بررسی تغییرات بیان miRNA های مرتبط با ژن Survivin در بیماران مبتلا به  
سرطان کولورکتال

نگارش:

دکتر مرتضی فرض الله پور

اساتید راهنما:

دکتر امیر احمد عرب زاده

دکتر فرهاد پور فرضی

اساتید مشاور:

دکتر یاسمین پهلوان

دکتر میر سلیم سید صادقی

اردیبهشت ۱۴۰۲

شماره پایان نامه : ۰۲۱۳

# تقدیم به

همسر عزیز و خانواده مهربانم که در این  
مسیر من را یاری کردند.

با تشکر از

اساتید بزرگوارم جناب آقای دکتر  
امیراحمد عرب زاده و جناب آقای دکتر  
فرهاد پورفرضی و سرکار خانم دکتر  
یاسمین پهلوان و جناب آقای دکتر  
میرسلیم سیدصادقی که در مراحل  
انجام این پایان نامه راهنمایی های  
لازم را مبذول فرمودند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول مقدمه
۴	۱-۱- اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق
۸	۲-۱- اهداف و فرضیات طرح
۸	۱-۲-۱- هدف کلی مطالعه
۸	۲-۲-۱- اهداف اختصاصی
۹	۳-۲-۱- سوالات
۹	۳-۱- تعریف واژه ها
	فصل دوم بررسی متون
۱۲	۱-۲- سرطان
۱۴	۲-۲- سرطان کولورکتال
۱۵	۱-۲-۲- اتیولوژی سرطان کولورکتال
۲۱	۲-۲-۲- پیشگیری اولیه
۲۲	۳-۲-۲- غربالگری
۲۳	۴-۲-۲- علایم بالینی
۲۴	۵-۲-۲- مرحله بندی، عوامل دخیل در پیش آگهی و الگوهای انتشار
۲۴	۶-۲-۲- درمان سرطان کولورکتال
۲۷	۳-۲- MicroRNA
۲۹	۱-۳-۲- بیوژنز microRNA ونحوه مهار ترجمه

۳۲	.....	۲-۳-۲ عملکرد بیولوژیکی microRNA ها
۳۴	.....	۳-۳-۲ تنظیم microRNA ها در فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف
۳۴	.....	۱-۳-۳-۲ microRNA ها و تکامل سلولی
۳۴	.....	۲-۳-۳-۲ microRNA ها و تمایز سلول های بنیادی
۳۵	.....	۳-۳-۳-۲ microRNA و سیستم ایمنی
۳۶	.....	۴-۳-۳-۲ microRNA و نقش آن در دیگر فرایندهای پاتولوژیکی
۳۷	.....	۵-۳-۳-۲ شناسایی مولکول های هدف microRNA
۳۸	.....	۶-۳-۳-۲ میکرو RNA و سرطان
۴۱	.....	۷-۳-۳-۲ miR548 و miR542
۴۲	.....	۴-۲ Survivin
۴۵	.....	۵-۲ آینده ژنتیک در سرطان
۴۵	.....	۶-۲ نقش جهش های ژنی در سرطان
۴۹	.....	۷-۲ مطالعات مشابه

#### فصل سوم مواد و روش کار

۵۴	.....	۱-۳- نوع، زمان و محیط مطالعه
۵۴	.....	۲-۳- جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه ها
۵۶	.....	۳-۳- روش گردآوری اطلاعات
۶۲	.....	۴-۳- معیارهای ورود به مطالعه
۶۲	.....	۵-۳- معیارهای خروج از مطالعه
۶۲	.....	۶-۳- ملاحظات اخلاقی

۶۳	۷-۳- روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری
۶۴	۸-۳- متغیرهای مطالعه
	فصل چهارم نتایج
۶۶	۱-۴- اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات بالینی گروه ها
۶۸	۲-۴- نتایج بیان miR-548 در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال
۶۸	۱-۲-۴- ارزیابی کیفیت miRN-548 استخراج شده
۶۹	۲-۲-۴- بیان miRNA-548
۷۱	۳-۲-۴- بیان miRNA-542 در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال
	فصل پنجم بحث و نتیجه گیری
۷۴	۱-۵- بحث
۸۰	۲-۵- جمع بندی و نتیجه گیری
۸۱	۳-۵- محدودیت های مطالعه
۸۲	۴-۵- پیشنهادات
۸۴	منابع

## فهرست جداول

جدول ۳-۱ مواد و تجهیزات مورد نیاز..... ۵۶

جدول ۳-۲ متغیر های مطالعه..... ۶۴

جدول ۴-۱ مشخصات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. ۶۶

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۲ مدل بیوژنز microRNA و نحوه عملکرد آن ..... ۳۲
- شکل ۲-۲ مکانیسم های تنظیم بیان ژن miRNA ها ..... ۳۳
- شکل ۱-۳ اصول انجام Real-time PCR به روش SYBERGreen ..... ۶۱
- شکل ۱-۴ الکتروفورز نمونه های RNA استخراج شده ..... ۶۸
- شکل ۲-۴ تصویر نمونه ای از منحنی ذوب داده های حاصل از اندازه گیری بیان miRNA-548  
و miRNA-542 ..... ۶۹
- شکل ۳-۴ مقایسه میزان بیان miRNA-548 ..... ۷۰
- شکل ۴-۴ مقایسه میزان بیان miRNA-542 ..... ۷۲



## فهرست علائم اختصاری

miRNA: microRNA

spss: Statistical Package for the Social Sciences

CRC: Colorectal Cancer

RNA: Ribonucleic acid

IBD: Inflammatory Bowel Disease

BIRC5: Baculoviral IAP Repeat Containing 5

## بررسی تغییرات بیان miRNA های مرتبط با ژن Survivin در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

### چکیده

زمینه: سرطان کولورکتال (CRC) یکی از شایع ترین بدخیمی های دستگاه گوارش و مشارکت کننده اصلی مرگ و میر در دنیاست. miRNA های تنظیم کننده بیان ژن سورویوین و اختلال در بیان آن در شروع و پیشرفت سرطان نقش دارند. درباره تغییرات بیان برخی از miRNA ها از قبیل miR548, miR542 در نمونه های بافت توموری و مجاور توموری در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال که مورد جراحی قرار می گیرند، به ویژه در جمعیت استان اردبیل مطالعه ای صورت نگرفته است.

هدف: این مطالعه با هدف تعیین تغییرات بیان miRNA های مرتبط با ژن Survivin در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۳۵ نمونه بافت توموری و مجاور توموری از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال جمع آوری شد. بیان میکروRNAها با استفاده از تکنیک Real-time PCR مورد مطالعه قرار گرفت. آنالیز آماری داده ها با استفاده از آزمون t و نرم افزار SPSS-22 انجام گرفته و معنی داری در سطح  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد شرکت کننده این مطالعه  $65/91 \pm 12/03$  بود. از ۳۵ مورد ۲۶ (۷۵٪) نفر مرد و ۹ (۲۵٪) نفر زن بودند. از نظر تقسیم بندی مرحله بیماری، در این مطالعه ۲۲.۹٪ موارد سرطان کولورکتال با مرحله ۱ داشتند، ۵۱.۴٪ مرحله ۲، ۲۲.۹٪ مرحله ۳ و ۲.۹٪ موارد نیز در مرحله ۴ بودند.

میزان بیان miRNA-548 در نمونه بافت توموری بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نسبت به نمونه بافت مجاور توموری بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تنظیم افزایشی ( $P < 0.05$ ) و میزان بیان miRNA-542 تنظیم کاهشی ( $P < 0.05$ ) نشان داد.

### بحث و نتیجه گیری:

با توجه به نتایج مطالعه حاضر تغییرات بیان میکرو RNA های مرتبط با ژن Survivin در پاتوژنز سرطان کولورکتال می تواند نقش داشته و هدف قرار گرفتن این میکرو RNA ها می تواند در پیشگیری، تشخیص و غربالگری این بیماری حائز اهمیت باشد.

**واژه های کلیدی:** مهاجم، متاستاز، سرطان کولورکتال، miRNA، Survivin