

تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور
مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

مجموعة الأورام للعائل miR-17-92 تعمل على التحكم العكسي بدورة حياة فيروس ال MMTV عن طريق استهداف
الحمض النووي الريبي الجينومي عبر miR-92a

للطالبة

جاسمين بيبي

المشرف

ا.د. فرح مصطفى

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

الساعة الرابعة مساء

الثلاثاء 13 ديسمبر 2022

قاعة يناح، الطابق الثاني، كلية الطب والعلوم الصحية (2C010)

عبر الانترنت

Join with ZOOM or 849 3284 6226

الملخص

فيروس الأورام الثديية (MMTV) هو فيروس معدي ينتقل عن طريق الحليب وله القدرة على إحداث أورام الثدي بشكل أساسي بالإضافة إلى سرطان الدم / الأورام اللمفاوية في الفئران. بينما يتم استخدام فيروس ال MMTV عادةً للتحقيق في العمليات الأساسية في بدء سرطان الثدي وتطوره، لا يُعرف سوى القليل جدًا عن تفاعل العائل مع الفيروس أثناء هذه العملية. MicroRNAs (miRNAs) هي منظمات رئيسية معروفة والتي تؤثر على الأنشطة الخلوية الرئيسية، بما في ذلك المسارات المضادة للفيروسات التي تكافح العدوى الفيروسية. كشفت دراسة حديثة من مجموعتنا أنه على عكس بعض الفيروسات الارتجاعية مثل فيروس ال (BLV)، لا يقوم فيروس ال MMTV بتشفير miRNAs الفيروسي (v-miRs)؛ بدلاً من ذلك، فإنه يعمل على اضطراب وتنشيط التعبير لل miR-17-92 المضيفة الخاصة بالعائل في أورام الثدي التي يسببها فيروس ال MMTV. تُعرف مجموعة ال miR-17-92 أيضاً باسم OncomiR-1 لأنه غالباً ما يُلاحظ أنه غير منظم في السرطانات. دفعتنا هذه النتائج إلى التحقيق في دور مجموعة ال miR-17-92 أثناء دورة حياة فيروس ال MMTV. بناءً على البحث الحالي تم اكتشاف دوراً جديداً مضاداً للفيروسات لمجموعة miR-17-92 في دورة حياة فيروس ال MMTV حيث يستهدف عضو المجموعة miR-92a الحمض النووي الريبي الجينومي لل MMTV كامل الطول، وبالتالي يقع بشكل كبير نسخ ال MMTV. على وجه التحديد، كشف تحليل miRNAseq للخلايا المعبرة عن ال MMTV أن فيروس ال MMTV يعمل على حدوث خلل في مجموعة miR-17-92 وعلى وجه الخصوص التعبير عن miR-92 كان الأكثر تأثراً بين جميع أعضاء المجموعة. على العكس من ذلك، فإن الإفراط في التعبير عن الكتلة الكاملة أو الجزئية يؤدي إلى قمع التعبير لل MMTV بشكل كبير. ومن المثير للاهتمام، أن الإفراط في التعبير عن عضو المجموعة miR-92a وحده أدى إلى قمع ال MMTV بنفس القدر الذي لوحظ مع المجموعة بأكملها. يشير هذا إلى أن miR-92a يمكن أن يكون المكون الرئيسي المضاد للفيروسات في مجموعة miR-17-92 التي تنظم النسخ المتماثل لل MMTV. تم اختبار هذه الفرضية باستخدام نهج مضاد قائم على oligo وكذلك نهج قائم على البلازميد لقمع miR-92a. أدى تنشيط miR-92a بأي من هاتين الطريقتين إلى استعادة التعبير الجيني لل MMTV. علاوة على ذلك، أدى حذف أو استبدال تسلسل ال miR-92a داخل المجموعة بأكملها إلى إنقاذ تعبير ال MMTV. نظراً لأن miRNAs تعمل من خلال استهداف mRNAs محددة بشكل مباشر لقمع التعبير الجيني، سألنا عما إذا كانت مجموعة miR-17-92، وعلى وجه الخصوص miR-92a، لديها القدرة على استهداف جينوم ال MMTV. لتحقيق هذه الغاية، استخدمنا أداة STarMir المعلوماتية الحيوية للتنبؤ بمواقع ربط miRNA على جينوم ال MMTV. استناداً إلى كثافة مواقع ربط miRNA المتوقعة، تم تحديد جين gag لل MMTV كهدف محتمل للمجموعة. لذلك، تم استنساخ جين gag في ناقل لوسيفيراز مزدوج مدمج في جين luciferase لمزيد من التحقيق في تفاعله المباشر مع مجموعة miR-17-92. كشفت نتائجنا أن كل من المجموعة بأكملها وكذلك miR-92a وحدها أدت إلى قمع التعبير الجيني لل Gag-luciferase، مما يدل على أن منطقة gag لل MMTV كانت بالفعل هدفاً مباشراً لمجموعة miR-17-92، وعلى وجه الخصوص miR-92a. وبالتالي، توفر دراستنا الدليل الأول الذي يوضح التأثير البيولوجي للعوامل المضيفة miRNAs في التحكم في نسخ ال MMTV.

الأهمية: هذه الملاحظة ذات أهمية كبيرة لأن الأورام التي يسببها فيروس ال MMTV تتشابه بدرجة كبيرة مع سرطان الثدي البشري، ويعتبر نموذج MMTV / الفأر هو النظام النموذجي الحيواني الوحيد المعتمد لدراسة بدء سرطان الثدي وتطوره. علاوة على ذلك، يتم أيضاً تورط فيروس ال MMTV بشكل متزايد في سرطان الثدي البشري، وسرطان الدم / الأورام اللمفاوية، والتليف الصفراوي بسبب احتمالية الإصابة بالفيروس في البشر. وبالتالي، فإن فهم كيفية تعديل miRNAs الخاصة بالعائل لنسخ ال MMTV أمر بالغ الأهمية لأنه يمكن أن يؤدي إلى تطوير علاجات محتملة تستند إلى miRNA لإحباط نسخ ال MMTV في الإنسان، إذا ثبتت صحته، على غرار عقار Miravirsen، أي في التجارب السريرية التي تستهدف التهاب الكبد المزمن البشري الناتج عن عدوى فيروس سي.