

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم فاطمه قائمی منش رساله واحدی خود را با عنوان: «بررسی نقش ژن SORT 1 در بقای سلولهای رده سرطان تخمدان» در تاریخ ۹۰/۰۲/۲۵ 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 می کند.

امضاء	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	استادیار	دکتر غلام رضا احمدیان	۱- استاد راهنما
	دانشیار	دکتر حجت الله ربانی	۲- استاد راهنما دوم
	دانشیار	دکتر امیرحسین زرنانی	۳- استادمشاور
	دانشیار	دکتر مهرداد بهمنش	۴- استادمشاور دوم
	دانشیار	دکتر سیدجواد مولی	۴- استاد ناظر داخلی
	استادیار	دکتر بهرام محمد سلطانی	۵- استاد ناظر داخلی
	دانشیار	دکتر حمیدالله غفاری	۶- استاد ناظر خارجی
	دانشیار	دکتر سیدمحمدحسین مدرسی	۷- استاد ناظر خارجی
	استاد	دکتر مجیدصادقی زاده	۸- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی



بسمه تعالی

دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم زیستی

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

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی 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 هیات علمی، دانشجویان، دانش آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

ماده ۱- حقوق مادی و معنوی پایان‌نامه‌ها / رساله‌های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هرگونه بهره‌برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین‌نامه‌ها و دستورالعمل‌های مصوب دانشگاه باشد.

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 استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله باشد. تبصره: در مقالاتی که پس از دانش آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه / رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

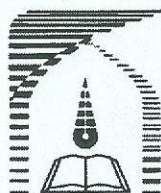
ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان‌نامه / رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام می‌شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه 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 حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸۴/۴/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم الاجرا است و هرگونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری می‌شود.

نام و نام خانوادگی: فاطمه قائمی منش

امضاء
۹۰،۳،۲۳



بسمه تعالی
دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم زیستی

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» 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 ژنتیک مولکولی است که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی آقای دکتر غلامرضا احمدیان و آقای دکتر حجت اله ربانی، مشاوره آقای دکتر امیر حسن زررانی و آقای دکتر مهرداد بهمنش از آن دفاع شده است.»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

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

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

ماده ۶: اینجانب فاطمه قائمی منش دانشجوی رشته زیست شناسی، گرایش ژنتیک مولکولی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: فاطمه قائمی منش

تاریخ و امضا: ۱۳۹۰/۳/۲۱



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم زیستی

رساله دکتری رشته زیست شناسی، گرایش ژنتیک مولکولی

عنوان رساله:

بررسی نقش ژن SORT1 در بقای سلول های رده سرطان تخمدان

نام دانشجو

فاطمه قائمی منش

استاد راهنما(اصلی)

دکتر غلامرضا احمدیان

استاد راهنما(دوم)

دکتر حجت اله ربانی

استاد مشاور(اول)

دکتر امیر حسن زرنانی

استاد مشاور(دوم)

دکتر مهرداد بهمنش

اردیبهشت ۱۳۹۰ هجری شمسی

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر مهربانم،

آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسیم.

همسر فداکارم،

که سایه مهربانیش همواره سایه سار زندگیم است. او که با صبر و شکیبایی بی نظیر خود تحمل مشکلات مسیر را برایم تسهیل نمود.

خواهران صمیمی ام،

که وجودشان شادی بخش و حضورشان مایه آرامش من بود.

و

تمامی آنانکه

به من آموختند چگونه بهتر زیستن را

«حمد و ستایش خدای را سزد که سرنوشت مرا با علم به هم آمیخت»

پروردگارا!

در لحظه لحظه انجام این پایان نامه، چشمان نیازمند من به سوی درگاه بی نیاز تو بود و تو همواره مهربان و سخاوتمند درباره من. تو خود بهتر می دانی بدون یاری تو انجام این مهم میسر نبود، پس باز هم یاریم کن تا خالصانه آن را تقدیم پیشگاه پاک تو کنم.

با سپاس فراوان از:

- کلیه عزیزانی که در طول دوران تحصیل مرا یاری نموده و لطف و محبتشان را صادقانه به من ارزانی داشتند: پدرم، مادرم، همسرم، خواهرانم و همه کسانی که اندک سهمی در پیشرفت من داشته اند.
- استاد بزرگوار جناب آقای دکتر حجت اله ربانی، که صمیمانه در جهت هدایت و راهنمایی هر چه بهتر این پایان نامه کوشیده و در این راستا از هیچ کمک مادی و معنوی دریغ نفرمودند. از خداوند بزرگ، سلامتی و سعادت ایشان را خواستارم.
- استاد گرامی جناب آقای دکتر غلامرضا احمدیان که راهنمایی این پایان نامه را به عهده داشته و با مساعدت و راهنمایی های ارزنده شان در طول انجام رساله مرا یاری نمودند.
- اساتید گرانقدر جناب آقای دکتر امیر حسن زرنانی و جناب آقای دکتر مهرداد بهمنش که مشاوره این پایان نامه را به عهده داشتند و هیچ گاه مساعدت و مشاورت ارزنده شان را از من دریغ نفرمودند.
- ریاست محترم پژوهشگاه فناوری های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی ابن سینا، جناب آقای دکتر محمد مهدی آخوندی و معاونت محترم ایشان جناب آقای دکتر محمود تهرانی که شرایط انجام این پایان نامه را در آن پژوهشگاه برای اینجانب فراهم آوردند.
- جناب پروفیسور Håkan Mellstedt و اعضاء محترم گروه پاتولوژی-انکولوژی در دانشگاه Karoliska که خالصانه مرا در جمع علمی خود پذیرفتند.
- همکاران محترم پژوهشگاه ابن سینا و دوستان عزیزم در گروه آنتی بادی منوکلونال که به نحوی شایسته در گذران هر چه بهتر لحظات علمی من سهیم بودند.

چکیده

مقدمه: به دلیل تشخیص دیر هنگام سرطان تخمدان و عدم شیوه های درمانی مؤثر، این بیماری از نظر تلفات در بین سرطان های زنان بیشترین مرگ و میر را داراست. مطالعات نشان می دهد که برای دستیابی به روش های مؤثر برای تشخیص زود هنگام بیماری، جلوگیری از متاستاز و نیز درمان غیر تهاجمی این نوع سرطان، نیاز به شناخت وقایع مولکولی درون و برون سلولی است. مطالعه قبلی ما نشان داد که ژن SORT1 در هر دو سطح ژن و پروتئین، به صورت نابجا در نمونه های توموری سرطان تخمدان، بیان شده در حالیکه در بافت سالم تخمدان بیان نمی شود. از آنجا که پروتئین حاصل از این ژن دارای عملکرد های مختلف و لیگاند های متنوعی در سلول می باشد به نظر می رسد که احتمالاً در ایجاد تومور نقش داشته باشد.

مواد و روش ها: ابتدا با بهره گیری از استراتژی RNAi بیان ژن SORT1 در رده سلولی سرطان تخمدان با نام Caov-4 کاهش داده شد. knockdown بیان ژن SORT1 توسط تکنیک های Real-time qPCR و وسترن بلات بررسی شد. سپس به بررسی تأثیر این کاهش در میزان آپوپتوز و تقسیم سلولی توسط تکنیک های Apoptosis assay و $[^3\text{H}]$ -Thymidine proliferation assay پرداخته شد. از سوی دیگر قسمت خارج سلولی پروتئین Sortilin (پروتئین حاصل از ترجمه رونوشت ژن SORT1) توسط آنتی بادی های منوکلونال تولید شده بر ضد دامین خارج سلولی آن هدف قرار گرفت. میزان توانایی اتصال آنتی بادی ها به پروتئین Sortilin سطح سلولی، توسط تکنیک FACS و نیز میزان توانایی آنها در القاء آپوپتوز سلولی توسط Apoptosis assay بررسی شد. همچنین پروفایل بیان گیرنده های کمکی¹ Sortilin در رده های سلولی سرطان تخمدان توسط روش های RT-PCR و وسترن بلات مطالعه و با نمونه تخمدان سالم مقایسه شد.

نتایج: پس از اطمینان از کاهش بیان حدوداً ۷۰-۸۰ درصدی ژن SORT1 در سلولهای مورد آزمایش، به اندازه گیری تأثیر کاهش بیان ژن، د. آهسته و تقسیم سلولی پرداخته شد. بررسی آپوپتوز

¹ Co-receptor

سلولی حاکی از القای حدوداً ۲۷ درصد آپوپتوز سلولی در زمان ۴۸ ساعت پس از ترانسفکشن در سلول های Caov-4 و عدم آپوپتوز در رده سلولی کنترل بود. این نتیجه توسط بررسی تقسیمات سلولی با استفاده از روش $[^3\text{H}]$ -Thymidine proliferation assay تأیید شد. نتایج به دست آمده از بررسی توانایی آنتی بادی های تولید شده در شناسایی Sortilin خارج سلولی نشان داد که Mab3 بیش از دو آنتی بادی دیگر (در حدود ۶۹-۲۰ درصد) پروتئین هدف خود را می شناسد. در حالیکه Mab2 در القاء آپوپتوز سلولی، از دو آنتی بادی دیگر توانمند تر است و در رده های سرطان تخمدان سبب القاء آپوپتوزی در حدود ۲۷-۱۱ درصد می شود. از سوی دیگر بررسی بیان گیرنده های کمکی Sortilin، نشانگر بیان نابجای گیرنده NTR1 در رده های سلولی سرطان تخمدان و عدم بیان آن در بافت سالم تخمدان بود.

بحث: نتایج به دست آمده نشان می دهد که احتمالاً Sortilin در بقای سلول های رده سرطان تخمدان نقش ایفا می کند. این فرضیه مطرح شد که احتمالاً هتروداایمر بین Sortilin و NTR1 به عنوان گیرنده های پپتید نوروتنسین در رشد سلول های سرطان تخمدان نقش داشته باشد. بررسی میزان آپوپتوز سلولی توسط هدف گیری دمین خارج سلولی Sortilin با استفاده از آنتی بادی های منوکلونال تولید شده بر علیه آن، حاکی از امکان القای آپوپتوز در سلول های سرطان تخمدان با استفاده از این شیوه بود. در مجموع با توجه به بیان نابجای ژن SORT1 در تومور تخمدان و امکان ایجاد آپوپتوز در این سلول ها توسط کاهش بیان این ژن، SORT1 می تواند در آینده در درمان بیماری سرطان تخمدان مورد توجه باشد.

کلمات کلیدی: سرطان تخمدان، SORT1, Sortilin, siRNA، آپوپتوز