

الآليات الجزيئية المسؤولة الكامنة وراء الانشطة المضادة للسرطان المحدثة  
بالتايموكينون ضد خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد: دور جيني *Bcl2* و *WT1*

اسم الطالب

مشاري بن غازي مصلي

اشراف

د. محمود الحسين

قسم الكيمياء الحيوية - كلية العلوم - جامعة الملك عبدالعزيز

د. مصطفى عدنان زيادي

قسم الكيمياء الحيوية - كلية العلوم - جامعة الملك عبدالعزيز

## المستخلص العربي

يعتبر سرطان الدم النخاعي الحاد (AML) مرض عدواني وغير متجانس يتميز بانتشار غير طبيعي واختلال في التمايز بين الخلايا النخاعية المبكرة. لا تزال نتيجة الاستجابة بالنسبة لمعظم مرضى AML قليلة مع ارتفاع معدلات الانتكاس ولا يزال العلاج الكيميائي الخط الأول لمعالجة هذا المرض. تعتبر (BCL-2) و (WT1) من الجينات المرتفعة في AML بالإضافة الى دورهما في عملية تثبيط موت الخلايا المبرمج. تم في هذه الدراسة استخدام نموذج من سرطان الدم النخاعي الحاد HL-60 cell line وذلك بهدف اكتشاف الآليات الجزيئية المستحثة بمادة الثيموكينون المؤدية الى تثبيط نمو خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد وتنشيط عمل موت الخلايا المبرمج. كما تم دراسة تأثير مادة الثيموكينون على جينات (BCL-2) و (WT1). تم في هذه الدراسة تحديد نسبة تكاثر الخلايا بواسطة كاشف WST-1 وتم تقييم معدل موت الخلايا المبرمج بواسطة جهاز التدفق الخلوي (Flow cytometry) باستخدام صبغة Annexin-V/7AAD. كما تم تقييم التعبير الجيني لـ (BCL-2) و (WT1) باستخدام النسخ العكسي - تفاعل البوليميرز المتسلسل الكمي اللحظي (RT-qPCR). أظهرت هذه الدراسة قدرة مادة الثيموكينون على تثبيط نمو خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد HL-60 وتنشيط موت الخلايا المبرمج لديها وكان ذلك مترفقا بتثبيط تعبير الجينات المرتبطة بموت الخلايا المبرمج (BCL-2) و (WT1). تبين هذه الدراسة ان مادة الثيموكينون تثبط نمو خلايا سرطان الدم النخاعي الحاد وتنشط موت الخلايا المبرمج من خلال تثبيط جينات (BCL-2) و (WT1) المرتبطة بموت الخلايا المبرمج مما يدل على إمكانية استخدام مادة الثيموكينون كعلاج فعال لسرطان الدم النخاعي الحاد.

**Molecular mechanisms underlie the anticancer activities induced by thymoquinone acute myeloid leukemia cells: role of apoptosis-related WT1 and BCL2 genes**

By

**Mishary Ghazi Musalli**

Under Supervision of

**Dr. Mahmoud Alhosin**

Associate Professor of Biochemistry  
Faculty of Science - King Abdulaziz University

**Dr. Mustafa Adnan Zeyadi**

Assistance Professor of Biochemistry  
Faculty of Science - King Abdulaziz University

## Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive and heterogeneous disease characterized by an abnormal proliferation and impaired differentiation of the myeloid precursor cells. The outcome for most AML patients remains poor with high relapse rates and chemotherapy remains the first line treatment for AML. The Wilms tumor *WT1* and the anti-apoptotic *BCL2* genes are upregulated in AML and are known to be involved in apoptosis inhibition. In the present study we evaluated the molecular mechanisms underlying the anti-proliferative and pro-apoptotic activities exerted by thymoquinone (TQ), the major biologically active compound of the black seed oil on acute myeloid leukemia cell line-HL60. Cell proliferation was determined by WST-1 assay and apoptosis rate was assessed by flow cytometry using annexin-V/7AAD staining. The expression of target genes was analyzed by real-time RT-PCR analysis. TQ significantly reduced HL60 cell viability and induced apoptosis in a dose and time-dependent manner. In order to decipher the molecular mechanisms underlying the anti-cancer activities induced by TQ in AML cells, we investigated its effect on the expression of *WT1* and *BCL2* genes. TQ significantly decreased the expression of *WT1* and *BCL2* genes in a dose and time-dependent manner. In summary, these findings suggest that TQ induces cell proliferation inhibition and apoptosis in acute myeloid leukemia cells most likely through targeting the apoptosis-related *WT1* and *BCL2* genes and also suggest that TQ could be a promising strategy for AML therapy.