

بررسی تغییرات بیان ژن آدیپونکتین در مغز استخوان بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۱۹ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۲/۳۱

زمینه و هدف: لوسمی میلوئیدی حاد با افزایش تکثیر و تمایز غیرطبیعی پیش‌سازهای میلوئیدی مشخص می‌شود که با انباشت سلول‌های نابالغ در مغز استخوان باعث ایجاد تغییرات مولکولی و سلولی در ساختار ریزمحیط مغز استخوان می‌شود. هورمون آدیپونکتین از بافت چربی مغز استخوان منشاء می‌گیرد که عملکردهای مختلفی از جمله مهار متاستاز، آنژیوژنز و تکثیر باعث سرکوب سرطان می‌گردد. هدف این مطالعه بررسی میزان بیان ژن آدیپونکتین در نمونه مغز استخوان بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی و ارتباط آن با انواع زیرگروه‌های این بیماری است.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت بنیادی-کاربردی در مرکز تحقیقات دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و با همکاری آزمایشگاه پیوند بیمارستان طالقانی از فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۵ انجام گرفت. تعداد ۴۰ نمونه مغز استخوان از بیماران تازه شناخته شده مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و ۱۵ نمونه مغز استخوان از افراد داوطلب سالم به‌عنوان گروه شاهد گردآوری شد. سپس از روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) جهت تشخیص میزان بیان ژن آدیپونکتین در نمونه مغز استخوان بیماران مبتلا و افراد سالم استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سطح بیان آدیپونکتین در مغز استخوان بیماران در مقایسه با افراد سالم کاهش بیان معناداری داشت ($P=0/002$). درحالی‌که اختلاف بیان آدیپونکتین بین زیرگروه‌های میلوپلاستیک، پرومیلوسیتیک و میلوئوسیتیک/مونوسیتیک از لحاظ آماری اختلاف معناداری را نشان نداد ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: کاهش بیان ژن آدیپونکتین در بیماران لوسمی میلوئیدی حاد می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر کلیدی در میزان تغییرات در ساختار ریزمحیط مغز استخوان در بیماران لوسمی میلوئیدی حاد باشد.

کلمات کلیدی: آدیپونکتین، لوسمی میلوئیدی حاد، مغز استخوان.

سید حسین ابطحی^۱، محمد حسین محمدی^۲، مهدی الله‌بخشیان فارسانی^{۲*}

۱- گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات HSCT دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، تجریش، میدان قدس، دانشکده پیراپزشکی.
تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۱۷۵۰۴
E-mail: allahbakhshian@sbmu.ac.ir

مقدمه

مولکولی و چیدمان سلولی ریزمحیط مغز استخوان می‌شود. مغز استخوان نیچ‌های اولیه برای سلول‌های میلومایی و چندین بدخیمی‌های خونی که طی توسعه و پیشرفت بیماری وابسته به این اجزا هستند را فراهم می‌کند. بدخیمی‌های هماتولوژیک مانند لوسمی و مولتیپل میلوما به‌طور خاص به این ریزمحیط خاص بستگی دارند. محیط مغز استخوان دربرگیرنده‌ی انواع سلول‌های مختلف شامل سلول‌های خون، سلول‌های استرومای مزانشیمی، آدیپوسیت‌ها،

لوسمی میلوئیدی حاد با تغییرات در مکانیسم‌های سیگنالینگ درون‌سلولی شناخته می‌شود.^{۱،۲} این تغییرات باعث تکثیر پیشرونده و تمایز غیرطبیعی سلول‌های بنیادی خون‌ساز شناخته می‌شود که منجر به افزایش سلول‌های میلوئیدی نابالغ به‌همراه کاهش پتانسیل تمایز می‌گردد.^{۳-۵} انباشت سلول‌های میلوئیدی نابالغ باعث تغییر در ساختار

بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلویدی و ارتباط میزان بیان آدیپونکتین با انواع زیرگروه‌های لوسمی میلویدی حاد است.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت بنیادی-کاربردی در مرکز تحقیقات دانشکده پیرپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و با همکاری آزمایشگاه پیوند بیمارستان طالقانی از فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۵ انجام گرفت. تعداد ۴۰ نمونه مغز استخوان از بیماران تازه شناخته شده مبتلا به لوسمی میلویدی حاد و ۱۵ نمونه مغز استخوان از افراد داوطلب سالم به عنوان گروه شاهد گردآوری شد. سپس از روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) جهت تشخیص میزان بیان ژن آدیپونکتین در نمونه مغز استخوان بیماران مبتلا به و افراد سالم استفاده گردید. رضایت آگاهانه در توافق با اعلامیه هلسینکی در اختیار همه بیماران قرار داده شد. همچنین این مطالعه دارای کد اخلاق IR.SBMU.REC.1397.032 مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد. مشخصات دموگرافیک نمونه‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

استخراج RNA با استفاده از کیت (Qiagen, Germany) RNase از نمونه‌های مغز استخوان انجام شد. مقدار و کیفیت کل RNA و آلودگی با ژنوم DNA توسط الکتروفورس ژل آگاروز و نانودراپ صورت گرفت. در مرحله بعد، سنتز cDNA با استفاده از RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, MA, USA) انجام شد. یک محلول ۱/۱۰ (۱ میکرولیتر cDNA / ۹ میکرولیتر آب) به عنوان سوپسترا برای RT-PCR توسط دستگاه Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Hilden, Germany) مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱). پرایمرهای Real-time PCR برای ژن‌های هدف و ژن پروتئین تیروزین کیناز آبلسون (ABL) با استفاده از Gene Runner software, version 6.0.28 (http://www.generunner.com) طراحی شد و اختصاصیت پرایمر توسط ابزار NCBI Primer-BLAST Tool (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/) تایید شد (جدول ۲).

تمام نتایج با دو بار تکرار و با کنترل منفی به دست آمد. بازدهی

سلول‌های اندوتلیال و غیره می باشد که ترکیب سلولی آن در کل چرخه زندگی تغییر می کند.^{۷،۸} بافت چربی در بدن پستانداران شامل بافت چربی مغز استخوان و بافت چربی سفید است. بافت چربی مغز استخوان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی منشاء می گیرد که ویژگی‌های متفاوت را نشان می دهد و به طور بالقوه به عنوان یک کلاس متمایز با ویژگی‌های منحصر به فرد مورد بحث می باشد.^۸ بافت چربی مغز استخوان ممکن است به عنوان مخزن ذخیره انرژی و منبع ترشح آدیپوسیتوکاین‌های موضعی برای رشد و تمایز سلولی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک متفاوت به کار گرفته شود. آدیپونکتین انسانی یکی از انواع آدیپوسیتوکاین‌ها است که پیش تر با نام پروتئین مرتبط به مکمل آدیپوست یا آدیپونکتین Q شناخته شده است. آدیپونکتین یک هورمون پاراکرین است که توسط آدیپوسیت‌های بافت چربی ترشح شده و دارای نقش کلیدی در حساس سازی به انسولین است. آدیپونکتین با ۳۰ کیلودالتون وزن از ۲۴۷ اسید آمینه تشکیل شده است که توسط ژن *apM1* کدگذاری شده و در کروموزوم ۳، لوکوس 3q27 قرار دارد.^{۹-۱۱}

درحالی که پروتئین آدیپونکتین در پلاسما افراد سالم به میزان زیاد یافت می شود، در افراد مبتلا به چاقی و دیابت ملیتوس میزان پلاسمایی آن به طور چشمگیری کاهش می یابد.^{۱۲،۱۳} بنابراین با توجه به این که چاقی و دیابت ملیتوس نوع ۲ به عنوان خطر بالقوه ابتلا به سرطان گزارش شده اند، گمانه زنی می شود که سطح بیان آدیپونکتین با خطر ابتلا به سرطان در ارتباط باشد.^{۱۴}

آدیپونکتین از طریق رسپتورهای خود با نام‌های رسپتور ۱ آدیپونکتین و رسپتور ۲ آدیپونکتین به سطح سلول هدف متصل می شود. یکی از سلول‌های دارای گیرنده برای هورمون آدیپونکتین، سلول‌های بنیادی خون ساز می باشد. عملکردهای شناخته شده آدیپونکتین در متابولیسم لیپید، حساسیت به انسولین و ضد التهاب در مطالعات مختلف تایید شده است. شواهد روزافزون نشان می دهد که آدیپونکتین افزون بر عملکردهای موثر در متابولیسم سلولی، از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله مهار متاستاز، آنژیوژنز و تکثیر باعث سرکوب سرطان می شود. به ویژه، مطالعات اخیر نشان داده اند که آدیپونکتین از طریق فعال سازی آنزیم پروتئین کیناز وابسته به AMP (*AMPK*) مانع رشد سلول‌های سرطانی می شود.^{۱۵} بنابراین هدف این مطالعه بررسی میزان بیان ژن آدیپونکتین در نمونه مغز استخوان

پرایمرها توسط پنج سری رقت از cDNA در ۰/۹۹-۰/۹۵ انجام شد. روش لیواک (Livak method) (2-ΔΔCt) برای محاسبه مقدار نسبی بیان mRNA برای هر نمونه استفاده شد (FQ = fold change).^{۱۶} SPSS software, version ۲۵ (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و GraphPad Prism, version 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS software, version ۲۵ (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و GraphPad Prism, version 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) انجام شد. به‌منظور ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها وجود اختلاف معنادار در بیان ژن آدیپونکتین بین بیماران و گروه کنترل استفاده شد. مقدار (P<۰/۰۵) به‌عنوان یک تفاوت معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان بیان آدیپونکتین در بیماران با FQ=۶/۵ Folde Changes نسبت به گروه کنترل دارای بیان کمتری بود. سطح بیان آدیپونکتین در گروه کنترل به‌عنوان محدوده فاصله اطمینان ۹۵٪ (Confidence interval) ۱/۹-۵/۳ بود.

با توجه به این محدوده‌ی اطمینان، بیماران لوسمی میلویدی حاد که بیان آدیپونکتین آن‌ها در این محدوده قرار داشت، به‌عنوان بیان نرمال (۱/۴٪) در نظر گرفته شدند. در بیماران لوسمی میلویدی حاد که سطح بیان آدیپونکتین آن‌ها پایین‌تر از محدوده‌ی اطمینان (۱/۹) قرار داشت، به‌عنوان سطح بیان کم آدیپونکتین (۶۳٪) معین شدند. برعکس، سطح بیان افزایش یافته آدیپونکتین در بالاتر از محدوده‌ی اطمینان (۵/۳) به‌عنوان سطح بیان بیشتر (۱۳٪) در بیماران لوسمی میلویدی حاد تعیین شد.

نمونه‌ها بیماران براساس جنس به دو گروه مرد و زن تقسیم‌بندی شدند و با استفاده از آزمون Student's t-test اختلاف بیان آدیپونکتین بین این گروه‌ها در بیماران لوسمی میلویدی حاد مورد ارزیابی قرار گرفت. از لحاظ آماری اختلاف معناداری در بیان آدیپونکتین بین گروه‌های جنسی مرد و زن مشاهده نشد.

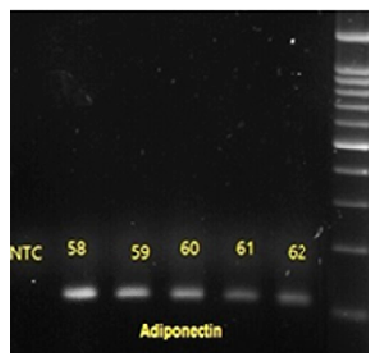
از Student's t-test برای ارزیابی اختلاف بیان آدیپونکتین بین انواع زیرگروه‌های لوسمی میلویدی حاد (میلوپلاستیک، پرومیلوستیک و میلوئوسیتیک/ مونوسیتیک) در بیماران استفاده شد. از لحاظ آماری اختلاف معناداری در بیان آدیپونکتین بین انواع زیرگروه‌های لوسمی میلویدی حاد مشاهده نشد.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک جنس، سن و طبقه‌بندی انواع لوسمی میلویدی حاد

جنس	مرد	زن
سن	۲۵ (٪۶۳)	۱۵ (٪۳۷)
میانگین	۳۳	۱-۷۲
محدوده	۳۵ (٪۵۸)	۱۵ (٪۲۵)
<۴۰	۱۰ (٪۱۷)	
۴۰-۵۵		
>۵۵		
طبقه‌بندی تعداد نمونه‌ها براساس انواع لوسمی میلویدی حاد		
میلوپلاستیک	۱۶ (٪۴۱)	
پرومیلوستیک	۱۵ (٪۳۷)	
میلوئوسیتیک/مونوسیتیک	۹ (٪۲۲)	

جدول ۲: توالی پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی مورد استفاده در RT-PCR

توالی پرایمرها	نام ژن
GAGATCCAGGTCTTATTGGTC AATGCTGAGCGGTATACATAG	آدیپونکتین F-primer R-primer
TGGAGATAAACTCTAAGCATAACTAAAG GATGTAGTTGCTTGGGACCA	پروتئین تیروزین کیناز آبلسون (ABL) F-primer R-primer



شکل ۱: الکتروفورز پرایمر آدیپونکتین بر روی ژل آگارز در دماهای مختلف. برای پرایمر آدیپونکتین در دماهای مختلف PCR گرادینت انجام شد و دمای ایتیم برای کارایی بهتر RT-PCR مورد استفاده قرار گرفت.

بحث

داده‌اند که اثرات ضدتومور را در مدل‌های موش‌های مبتلا به میلوما، سرطان پستان و سرطان تخمدان ایجاد می‌کنند.^{۲۸-۳۰}

نتیجه مطالعه حاضر نشان می‌دهد کاهش بیان آدیپونکتین ممکن است به علت کاهش تعداد آدیپوسیت‌ها ترشح‌کننده آدیپونکتین باشد. در واقع پیشنهاد می‌شود که در مغز استخوان افراد مبتلا به لوسمی میلویدی حاد، نه تنها فشار مکانیکی ناشی از انباشت سلول‌های میلویدی باعث کاهش تعداد آدیپوسیت‌ها می‌شود، بلکه سلول‌های لوسمی با هدایت گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد استرس تغذیه‌ای یا اکسیداتیو به دیگر سلول‌های موجود در مغز استخوان باعث مرگ سلول‌های آدیپوسیت و سایر سلول‌های خونی می‌شوند.

بنابراین آدیپونکتین یک مولکول جدید و قابل توجه در رابطه با درمان رده‌های میلویدی است. به‌طور چشمگیری، آدیپونکتین با تنظیم منفی یک آنزیم کلیدی در سنتز لیپید، استیل کوآ کربوکسیلاز، موجب مرگ سلولی در سلول‌های میلومایی می‌شود. بنابراین کاربرد داروهای افزایش‌دهنده سطح آدیپونکتین به‌عنوان یک استراتژی جدید مبارزه با تومور امیدوارکننده است. با این حال، جنبه کاشکسی تومور ممکن است نادیده گرفته شود که بر همین اساس نظارت دقیق در طول دوره درمان ضروری خواهد بود.^{۲۹،۳۰}

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "ارزیابی میزان بیان ژن سستترین ۲ و آدیپونکتین و *mTOR* و *AMPK* (اجزای مسیر *mTOR*) در بیماران لوسمی میلویدی حاد" در مقطع کارشناسی ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون در سال ۱۳۹۷ و کد IR.SBMU.REC.1397.032 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی تهران اجرا شده است.

در این مطالعه، آدیپونکتین به‌طور معناداری در ۶۳٪ بیماران با (FQ=۶/۵) نسبت به گروه کنترل دارای بیان کمتری بود. پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که آدیپونکتین پلازما در لوسمی میلویدی حاد، سرطان پستان، سرطان‌های هپاتوسلولار و کولورکتال کاهش می‌یابد.^{۱۹-۲۳} یافته‌های این مطالعه با نتایج مطالعه‌ای که در شرایط محیط آزمایشگاه آدیپونکتین را به‌عنوان عامل تحریک پرولیفراسیون در سلول‌های بنیادی خون‌ساز معرفی کرده است،^{۱۸} در مغایرت می‌باشد. افزون‌بر این نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان این ژن ارتباطی با جنس بیماران ندارد و در افراد مرد و زن به یک میزان دچار تغییر می‌شوند. همچنین نتایج مقایسه بیماران در زیرگروه‌های میلوبلاستیک، پرومیلوستیک و میلومونوسیتیک/منوسیتیک نشان داد که تفاوت بیان معنادار آماری در این زیرگروه‌ها برای ژن آدیپونکتین وجود ندارد و بیان این ژن بدون ارتباط با طبقه‌بندی انواع زیرگروه‌های لوسمی میلویدی حاد انجام می‌شود.

امروزه مطالعات متعددی نشان می‌دهند که آدیپونکتین دارای فعالیت‌های ضدتوموری است. برهمین اساس قابلیت ضدتکنیری آدیپونکتین در طیف گسترده‌ای از سلول‌ها مانند پروستات، اندومتروم، سلول‌های سرطانی پستان، نشان داده شده است.^{۲۴-۲۶} افزون‌بر این مطالعه دیگر نشان داده که در سرطان‌های هماتولوژیک مانند مالتپیل میلوما، سطوح کم آدیپونکتین با افزایش خطر ابتلا به میلوما همراه است.^{۲۷} بر همین اساس به‌تازگی داروهای افزایش‌دهنده سطوح آدیپونکتین از جمله Apolipoprotein mimetic L-4F نشان

References

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113(18):4179-87.
2. Spalding KL, Amer E, Westermarck PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453(7196):783-7.
3. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague B, Malghem J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 1998;8(8):1335-44.
4. Tavassoli M. Marrow adipose cells. Histochemical identification of labile and stable components. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100(1):16-8.
5. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271(18):10697-703.
6. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23(5):963-74.
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221(2):286-9.
8. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.

9. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941-6.
10. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132(6):2208-25.
11. Shrestha A, Nepal S, Kim MJ, Chang JH, Kim SH, Jeong GS, et al. Critical role of AMPK/FoxO3A axis in globular adiponectin-induced cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells. *J Cell Physiol* 2016;231(2):357-69.
12. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008;3(6):1101-8.
13. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001;25(4):402-8.
14. DiMascio L, Voermans C, Uqoezwa M, Duncan A, Lu D, Wu J, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007;178(6):3511-20.
15. Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(29):e11433.
16. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009;34(2):339-44.
17. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels. *Annu Rev Nutr* 2014;34:31-55.
18. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikaloti SK, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2006;94(1):156-60.
19. Aref S, Ibrahim L, Azmy E, Al Ashary R. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. *Hematology* 2013;18(4):198-203.
20. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340(4):1158-66.
21. Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(3):713-20.
22. Kang JH, Lee YY, Yu BY, Yang BS, Cho KH, Yoon DK, et al. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res* 2005;28(11):1263-9.
23. Hofmann JN, Liao LM, Pollak MN, Wang Y, Pfeiffer RM, Baris D, et al. A prospective study of circulating adipokine levels and risk of multiple myeloma. *Blood* 2012;120(22):4418-20.
24. Fowler JA, Lwin ST, Drake MT, Edwards JR, Kyle RA, Mundy GR, et al. Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease. *Blood* 2011;118(22):5872-82.
25. Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, Kelesidis I, Williams CJ, Kaprara A, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1041-8.
26. Gao F, Chattopadhyay A, Navab M, Grijalva V, Su F, Fogelman AM, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides inhibit expression and activity of hypoxia-inducible factor-1alpha in human ovarian cancer cell lines and a mouse ovarian cancer model. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342(2):255-62.

Alterations of adiponectin gene expression in bone marrow of acute myeloid leukemia

Abstract

Received: 11 Oct. 2019 Revised: 18 Oct. 2019 Accepted: 13 May 2020 Available online: 20 May 2020

Seyed Hossein Abtahi M.Sc.¹
Mohammad Hossein Mohammadi Ph.D.²
Mehdi Allahbakhshian Farsani Ph.D.^{2*}

1- Department of Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- HSCT Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: School of Allied Medical Sciences, Quds Sq., Tajrish, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22717504
E-mail: allahbakhshian@sbmu.ac.ir

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the proliferation of myeloid precursors and abnormal differentiation of hematopoietic stem cells, which results in the accumulation of immature cells in the bone marrow (BM). The accumulation of these cells in the bone marrow causes molecular and cellular changes in the microenvironment of the bone marrow. The adiponectin hormone originates from adipose tissue of the bone marrow, which in addition to effective functions in cellular metabolism, suppresses cancer through various mechanisms, including inhibition of metastasis, angiogenesis, and proliferation. In the bone marrow sample, patients with acute myeloid leukemia are associated with different subtypes of the disease.

Methods: In this basic-fundamental research, a total of 40 BM samples from de novo AML patients and 15 BM samples from healthy volunteers as the healthy group referred to the Stem Cell Transplantation Laboratory and Cell Therapy of Taleghani Hospital and with assisting the Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, from March 2015 to February 2017, were entered into the study. Then used the Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method for diagnosis level of adiponectin gene expression in BM samples patients and the healthy group.

Results: The results of the present study showed that the level of adiponectin gene expression in the BM sample of patients was significantly decreased in comparison with the healthy group ($P=0.002$). While, there was no significant difference ($P<0.05$) in adiponectin gene expression in AML subtypes myeloblastic, promyelocytic, and myelomonocytic/monocytic.

Conclusion: The results of this study indicate that there was a decrease in adiponectin gene expression in the bone marrow of acute myeloid leukemia patients compared to healthy controls. This decrease in adiponectin expression may be due to myeloid hyperplasia and a decrease in bone marrow adipocytes. In fact, The nutritional, metabolic, and mechanical stresses associated with myeloid cells accumulation cause alterations in bone marrow microenvironment structure and destruction of bone marrow adipose tissue. Therefore, reduced adiponectin gene expression in AML patients is one of the key indicators of bone marrow microenvironmental changes in AML patients.

Keywords: adiponectin, acute myeloid leukemia, bone marrow.