DOI: 10.22122/jims.v38i603.13138 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۶۰۳/هفته‌ی سوم بهمن ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۳/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۲۰ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۱۱/۲۱

تغییرات بیان miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در پاسخ به درمان در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستی

پریسا تندل[۱]، حسن شریفی یزدی[۲]، احسان فرزادفرد[۳]، سهیلا زارعی‌فر[۴]، سعید محمدی‌نژاد[۵]، هما نیکنام[۶]، حسنعلی عابدی[۷]، غلامحسین تمدن[۸]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لوسمی لنفوبلاستی حاد (Acute lymphoblastic leukemia یا ALL) شایع‌ترین لوسمی در کودکان است. تغییر در بیان miRNAها در ALL اتفاق می‌افتد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اهمیت miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در روند تشخیص و پاسخ به درمان در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستی B است.

روش‌ها: در این مطالعه، نمونه‌های سرم از ۱۲ کودک مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستی B در زمان تشخیص (گروه مورد) و همچنین، ۱۲ فرد سالم به عنوان گروه شاهد، جمع‌آوری شده است. پس از درمان، بار دیگر از این بیماران نمونه‌گیری شد و مقدار بیان miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در بیماران در دو مرحله‌ی تشخیص و پس از درمان بررسی شد.

یافته‌ها: بیان miR-144-3p در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش (۰/۲۶ برابر و P = ۰/۰۲۰) و در زمان بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش داشت (۴ برابر و P < ۰/۰۰۱). علاوه بر این، بیان miR-128 (۰/۱۱ برابر و P = ۰/۰۰۶) و miR-181b (۰/۳۴ برابر و P = ۰/۰۴۰) در وضعیت پس از درمان در مقایسه با قبل از درمان به طور معنی‌داری کاهش داشت.

نتیجه‌گیری: کاهش بیان miR-144-3p می‌تواند به عنوان نشانگر تشخیصی و در مقابل، افزایش بیان این miRNA می‌تواند به منظور پی‌گیری پاسخ به درمان در بیماران ALL به کار رود. علاوه بر این، بیان کاهشی miR-128 و miR-181b پس از درمان بیماران، نشان می‌دهد که این miRNAها می‌توانند به عنوان نشانگرهای درمانی در کودکان ALL پیشنهاد شوند.

واژگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستی؛ miRNA؛ نشانگر زیستی

ارجاع: تندل پریسا، شریفی یزدی حسن، فرزادفرد احسان، زارعی‌فر سهیلا، محمدی‌نژاد سعید، نیکنام هما، عابدی حسنعلی، تمدن غلامحسین. **تغییرات بیان miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در پاسخ به درمان در کودکان مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۳): ۹۲۰-۹۱۴.

مقدمه

لوسمی حاد لنفوبلاستیک (Acute lymphoblastic leukemia یا ALL) شایع‌ترین لوسمی در کودکان است؛ به طوری که در ۸۰ درصد موارد در کودکان رخ می‌دهد. این لوسمی، به طور اختصاصی منجر به درگیری پیش‌سازهای لنفوسیت‌های B و T در مغز استخوان می‌شود و در نتیجه، مانع از تمایز پیش‌سازهای لنفوبلاست‌ها در مراحل اولیه تمایز می‌گردد

۱- گروه هماتولوژی، مرکز تحقیقات علوم و فن‌آوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- استادیار، گروه علوم بالینی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات علوم و فن‌آوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴- دانشیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۵- دکترای دام‌پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

۶- دکترای دام‌پزشکی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۷- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

۸- استادیار، مرکز تحقیقات علوم و فن‌آوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: غلامحسین تمدن؛ استادیار، مرکز تحقیقات علوم و فن‌آوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Email: tamaddon.g@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.SID.ir

(۲-۱). درمان رایج برای بیماران ALL شیمی درمانی می‌باشد. شیمی درمانی طی سه مرحله‌ی القایی (Induction)، تحکیمی (Consolidation) و مرحله‌ی نگهدارنده (Maintenance) انجام می‌گردد که درمان با مرحله‌ی درمانی القایی که هدف از این مرحله رسیدن بیمار به بهبودی اولیه می‌باشد، شروع می‌شود. پس از شیمی درمانی در اغلب موارد، درمان بیماران موفقیت‌آمیز است و با نرخ بالای بقا همراه می‌باشد. با این حال، حدود ۲۰ درصد از بیماران عود یا بازگشت بیماری را تجربه می‌کنند (۴-۳). بنابراین، با وجود پیش‌آگهی خوب و پاسخ رضایت‌بخش بیماران به درمان، همچنان نیاز به شناسایی نشانگرهای زیستی حساس و بالقوه برای تشخیص زودرس و پیش‌بینی پاسخ درمانی بیماران وجود دارد. miRNAها گروهی از RNAهای غیر کد کننده‌ی کوچک با طول ۲۵-۱۹ نوکلئوتید هستند که به عنوان تنظیم کننده‌ی بیان ژن در سطح پس از رونویسی عمل می‌کنند (۵). تغییرات در بیان miRNAها می‌تواند در لنفوپویز بدخیم، نقش داشته باشد.

همچنین، تغییرات درسطح بیان چندین miRNA در بیماران مبتلا به ALL گزارش شده است که می‌توانند در بیماری‌زایی، پیش‌آگهی و مقاومت دارویی ALL دخیل باشد. علاوه بر این، miRNAها می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی، پیش‌آگهی دهنده و درمانی به منظور تشخیص افتراقی و نظارت بر نتیجه و پاسخ به درمان در بیماران استفاده شوند (۷-۶). در مطالعه‌ی حاضر، چهار miRNA به دنبال گزارش‌های تعیین پروفایل miRNA از بیماران ALL نوع B انتخاب گردید. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، یافتن اهمیت miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در تشخیص و پاسخ به شیمی درمانی در کودکان مبتلا به ALL نوع B بود.

روش‌ها

این مطالعه، از نوع مورد- شاهدی بود و مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز قرار گرفت (IR.SUMS.REC.1394.S800). معیارهای ورود به مطالعه، شامل کودکان با تشخیص قطعی ALL از نوع سلول B با رضایت کتبی والدین بودند. بنابراین، نمونه‌های سرم از ۱۲ کودک تازه تشخیص داده شده (گروه مورد) و همچنین، ۱۲ فرد سالم به عنوان گروه شاهد که از نظر سن و جنس با بیماران هماهنگ بودند و هیچ گونه بیماری و یا بدخیمی خونی نداشتند، جمع‌آوری شد. تمامی ۱۲ بیمار تازه تشخیص داده شده، تحت شیمی درمانی قرار گرفتند و پس از شیمی درمانی و در مرحله‌ی القایی بهبودی، بار دیگر از نمونه‌ی این بیماران استفاده گردید. رضایت آگاهانه‌ی کتبی از کلیه‌ی شرکت کنندگان در این مطالعه اخذ گردید. معیار خروج از مطالعه، انصراف از ادامه‌ی مشارکت در مطالعه و یا مرگ بیماران بود.

استخراج RNA و سنتز cDNA (complementary DNA): RNA تام از نمونه‌های سرم با استفاده از Trizol (اینویتروژن، آمریکا) مطابق با دستورالعمل آن استخراج شد. پس از آن، سنتز cDNA با استفاده از آغازگرهای اختصاصی و کیت سنتز cDNA (پارس ژنوم، ایران) انجام گردید. در ابتدا، به منظور افزودن دم PolyA به miRNAها، از پلی A پلیمراز استفاده گردید. سپس، به منظور سنتز cDNA، آنزیم RT، بافر واکنش و آغازگرهای اختصاصی miR به دم RNA polyA اضافه شد. پس از آن، مخلوط واکنش در دمای ۴۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه و ۸۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه انکوبه گردید.

Real time PCR: آغازگرهای اختصاصی به صورت تجاری از شرکت پارس ژنوم خریداری شدند. بررسی بیان کمی miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 با استفاده از یک سیستم Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) (آپلایید بیوسیستم، آمریکا) انجام شد. 5s rRNA (Ribosomal RNA) به عنوان شاهد داخلی واکنش در نظر گرفته شد. برنامه‌ی qRT-PCR برای هر اجرا، شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و ۴۵ چرخه‌ی دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ ثانیه، جفت شدن در دمای ۶۳ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و گسترش در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه بود.

واکاوی آماری: به منظور تحلیل آماری داده‌ها، از نرم‌افزار Graphpad ویرایش 8.0.2 (کالیفورنیا، آمریکا) استفاده شد. تغییرات بیان miRNAها با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد. از آزمون‌های آماری Mann-Whitney و Paired t برای ارزیابی بیان miRNAها بین هر دو گروه استفاده شد. مقادیر $P < ۰/۰۵۰$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های بالینی بیماران و گروه شاهد: مشخصات بالینی کودکان گروه مورد (مبتلا به ALL) و گروه شاهد در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک کودکان مبتلا به Acute lymphoblastic leukemia (ALL) (گروه مورد) و افراد سالم (گروه شاهد)

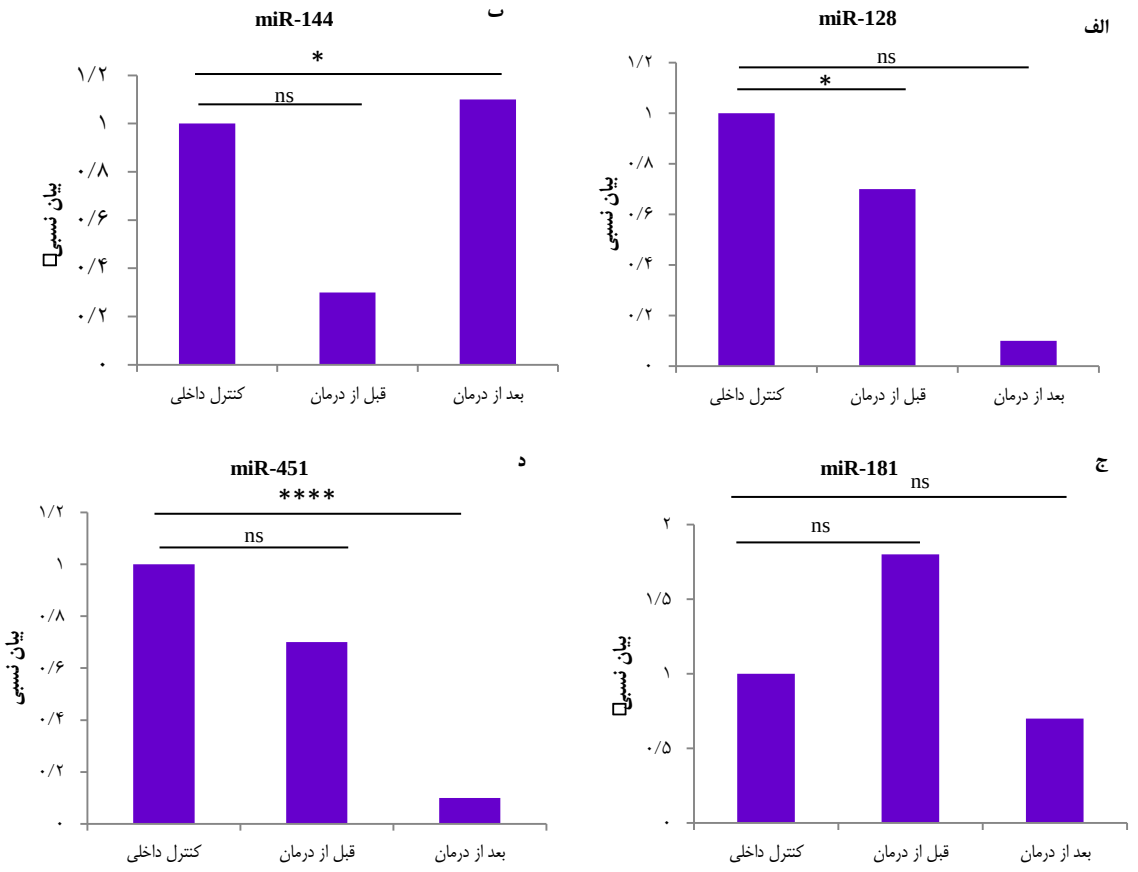
مشخصات بالینی	کودکان مبتلا به ALL (گروه مورد)	افراد سالم (گروه شاهد)
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۶ ± ۵	۷ ± ۴
جنس (مذکر/مؤنث)	۸/۴	۷/۵
شمارش گلبول‌های سفید (۱۰۹ ×) (طیف)	۴-۷۰	۵-۱۱
تعداد بلاست	متغیر	-

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

www.SID.ir
http://jims.mui.ac.ir

بیان miRNA در سرم بیماران ALL در مقایسه با گروه شاهد: میزان بیان نسبی miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در بیماران ALL در زمان‌های قبل و بعد از درمان بررسی و سپس، با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج، نشان دهنده‌ی کاهش بیان معنی‌دار miR-144-3p در بیماران تازه تشخیص داده شده نسبت به گروه‌های شاهد بود (۰/۲۶ برابر و P = ۰/۰۲۰). علاوه بر این، کاهش معنی‌دار سطح بیان miR-128 (۰/۰۹برابر و P = ۰/۰۴۰) و miR-451 (۰/۰۹ برابر و P < ۰/۰۰۱) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد دیده شد. با این حال، تفاوت معنی‌داری در سطح بیان miR-188 در مرحله‌ی تشخیص و بعد از درمان در افراد گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد وجود نداشت. این نتایج، در شکل ۱ نشان داده شده است.

مقایسه‌ی بیان miRNAهای سرم در کلیه‌ی بیماران بعد و قبل از درمان: در این مطالعه، بیان miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در نمونه‌ی سرم ۱۲ بیمار ALL (گروه مورد) در مرحله‌ی قبل از درمان در مقایسه با مرحله‌ی بعد از درمان همان بیماران مقایسه شد. نتایج نشان داد که بیان miR-128 (۰/۱۱ برابر و P = ۰/۰۰۶) و miR-181b (۰/۳۴ برابر و P = ۰/۰۴۰) در نمونه‌های پس از درمان نسبت به بیماران تازه تشخیص داده شده، به طور معنی‌داری کاهش



شکل ۱. مقایسه‌ی میزان بیان نسبی miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در بیماران Acute lymphoblastic leukemia (ALL) (گروه مورد) در زمان‌های قبل و بعد از درمان نسبت به افراد سالم (گروه شاهد)

الف: سطح بیان نسبی **miR-128** در زمان تشخیص (قبل از شروع درمان) و بعد از درمان کودکان مبتلا به **ALL** در مقایسه با گروه شاهد. بیان **miR-128** در کل بیماران بعد از درمان نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد (**P** = ۰/۰۴۰).

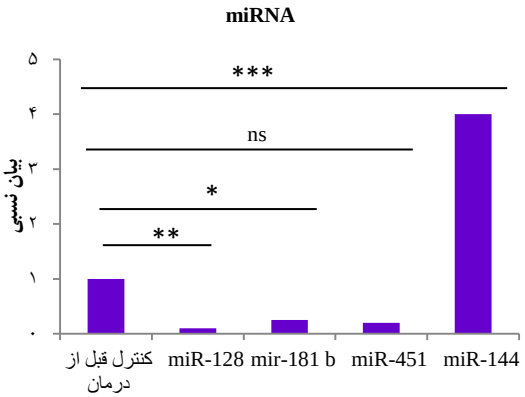
ب: بیان **miR-144-3p** در زمان تشخیص (قبل از شروع درمان) و بعد از درمان در کودکان مبتلا به **ALL** در مقایسه با گروه شاهد. بیان **miR-144-3p** در کل بیماران تازه تشخیص داده شده در مقایسه با گروه شاهد کاهش چشم‌گیری داشت (**P** = ۰/۰۲۰).

ج: بیان **miR-181b** در زمان تشخیص (قبل از شروع درمان) و بعد از درمان کودکان مبتلا به **ALL** در مقایسه با گروه شاهد. تفاوت معنی‌داری در بیان **miR-181b** در مرحله‌ی تشخیص و بعد از درمان در کل بیماران در مقایسه با گروه شاهد وجود نداشت (**P** > ۰/۰۵۰).

د: بیان **miR-451** در زمان تشخیص (قبل از شروع درمان) و بعد از درمان در کودکان مبتلا به **ALL** در مقایسه با گروه شاهد. بیان **miR-451** در مرحله‌ی پس از درمان بیماران نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (**P** < ۰/۰۰۱).

www.SID.ir
http://jims.mui.ac.ir

یافت. برعکس، بیان miR-144-3p در مرحله‌ی پس از درمان در مقایسه با قبل از درمان به طور معنی‌داری افزایش یافت (۴ برابر و P < ۰/۰۰۱). این داده‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲. بیان miR-128، miR144-3p، miR-181 و miR451 در بیماران بعد از درمان نسبت به قبل از درمان

miR-144-3p در مرحله‌ی بعد از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش بیان داشت (P < ۰/۰۰۱). بیان **miR-128** (P = ۰/۰۰۶) و **miR-181b** (P = ۰/۰۴۰) در وضعیت پس از درمان در مقایسه با قبل از درمان به طور معنی‌داری کاهش داشت.

بحث

لوسمی لنفوبلاستی حاد، نوعی بدخیمی خون‌ساز با تکثیر غیر طبیعی و تمایز پیش‌سازهای لنفوئیدی می‌باشد که در کودکان شایع‌تر است (۱). اگر چه، میزان بقای کلی در کودکان بعد از درمان زیاد است، اما در حدود ۲۰ درصد موارد عود اتفاق می‌افتد (۴). از این رو، تشخیص زودهنگام و همچنین، پیش‌بینی پاسخ به درمان با استفاده از ابزارهای جدید برای بهبود نتیجه‌ی درمان در بیماران ALL مفید می‌باشد. miRNAها یک گروه از RNAهای کوچک و غیر رمزگذار هستند که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن در سلول‌ها دارند (۸). تغییر در بیان miRNAها در چندین سرطان و لوسمی گزارش شده است (۹). مطالعات اخیر، ثابت کرده است که miRNAها می‌توانند در پاتوژنز، پیش‌آگهی و مقاومت به درمان در بیماری ALL نقش داشته باشند. بنابراین، می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی، پیش‌آگهی دهنده و همچنین، نشانگرهای بالقوه‌ی درمانی در بیماران پیشنهاد شوند (۱۰، ۶). miRNAها، همچنین به صورت انکوژن یا سرکوب کننده‌ی تومور در ALL عمل می‌کنند (۱۱). miR-128 به عنوان یکی از miRNAها که می‌تواند هم نقش سرکوبگر تومور و هم انکوژن در سرطان‌ها داشته باشد، شناخته شده است. علاوه بر این، بیان نامناسب miR-128 در انواع بدخیمی‌ها گزارش شده است (۱۲). miR-144، همچنین نقش سرکوبگر تومور در بیماران ALL دارد (۱۳). بر اساس مطالعات قبلی، miR-451 به عنوان تنظیم کننده‌ی چرخه‌ی بلوغ گلبول‌های قرمز عمل می‌کند (۱۴). علاوه بر این، نقش مهمی در تومورزایی، تشخیص سرطان و درمان سرطان‌های انسانی دارد (۱۵). miR-181b، عضو خانواده‌ی miR-181 است. تغییرات بیان این miRNA در انواع مختلفی از لوسمی‌ها مثل Acute myeloid leukemia (AML) و Chronic lymphocytic leukemia (CLL) گزارش شده است (۱۷-۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر، بیان نسبی miR-128، miR144-3p، miR-181b و miR-451 قبل و بعد از درمان کودکان مبتلا به ALL ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که بیان نسبی miR-144-3p (۰/۲۶ برابر و P = ۰/۰۲۰) در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت (شکل ۱). علاوه بر این، بیان miR-144-3p در مرحله‌ی بعد از درمان نسبت به مرحله‌ی تشخیص به طور معنی‌داری افزایش داشت (۴ برابر و P < ۰/۰۰۱) (شکل ۱). این نتایج نشان می‌دهد که miR-144-3p ممکن است به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل کند و همچنین، به عنوان یک نشانگر بالقوه‌ی تشخیصی و درمانی در کودکان مبتلا به ALL به کار برده شود. همچنین، به نظر می رسد افزایش بیان miR-144 می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی مفید جهت بهبود پاسخ به درمان در بیماران ALL مطرح شود. به طور مشابه، Jie و همکاران گزارش کرده‌اند که این miRNA به طور معنی‌داری در رده‌های سلولی و نمونه‌های بیماران ALL کاهش بیان داشته است که این کاهش، مربوط به نقش ضد توموری این miRNA می‌باشد (۱۳).

در این مطالعه، بیان miR-128 (۰/۰۹ برابر و P = ۰/۰۴۰) و miR-451 (۰/۰۹ برابر و P < ۰/۰۰۱) در نمونه‌های گروه مورد پس از درمان، در مقایسه با گروه شاهد، به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (شکل ۱) که این نتایج، نشان دهنده‌ی نقش احتمالی این دو miRNA در روند درمان می‌باشد؛ در نتیجه، شاید بتوان از آن‌ها جهت پی‌گیری پاسخ به درمان بهره برد که البته، مطالعات بیشتر در این زمینه لازم است. علاوه بر این، در وضعیت پس از درمان نسبت به قبل از درمان، بیان miR-128 (۰/۱۱ برابر و P = ۰/۰۰۶) و miR-181b (۰/۳۴ برابر و P = ۰/۰۴۰) به طور قابل توجهی کاهش داشتند (شکل ۵). بنابراین، می‌توان این گونه تحلیل کرد که این دو miRNA می‌توانند به عنوان نشانگرهای بالقوه‌ی درمانی در کودکان مبتلا، مورد استفاده قرار گیرد و همچنین، می‌توان پیشنهاد کرد که این دو miRNA، نقش تومورزایی داشته‌اند؛ هر چند باید در مطالعات سرکوب ژن آن را تأیید کرد. به علاوه، می‌توان این دو را با روش‌های مهار miRNA (نظیر استفاده از مکمل‌های miRNA) کاهش بیان داد و میزان مرگ سلولی را پس از مهار آن‌ها ارزیابی کرد.

Nemes و همکاران، یافته‌های مشابهی گزارش کردند؛ به این ترتیب

www.SID.ir
http://jims.mui.ac.ir

که میزان بیان چندین miRNA در زمان تشخیص، در طول درمان و نمونه‌های عود کودکان مبتلا به ALL را ارزیابی کردند. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که بیان miR-128 در نمونه‌های تشخیص اولیه نسبت به سلول‌های تک هسته‌ای طبیعی، به طور معنی‌داری بیشتر بود و بیان miR-128 به طور قابل توجهی در طول درمان کاهش و در وضعیت عود نسبت به مرحله‌ی تشخیص افزایش یافت (۱۸).

همچنین، در گزارش دیگری توسط Rzepiel و همکاران، بیان miR-128-3p و miR-181b-5p پس از درمان کودکان مبتلا به ALL به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۱۹). Kutszegi و همکاران، نشان دادند که بیان miR-181b-5p در روزهای ۸، ۱۵ و ۳۳ پس از درمان در مقایسه با تشخیص اولیه‌ی ALL کودکان به طور معنی‌داری کمتر بود (۲۰).

به علت بعضی محدودیت‌ها، بیماران عود کننده در این مطالعه وارد نشدند. بنابراین، ارزیابی miR-128، miR-144-3p، miR-181b و miR-451 در بیماران در مرحله‌ی عود ALL به مطالعه‌ی دیگری موکول شد. اهمیت نقش miRNA در پیش‌آگهی کودکان مبتلا به ALL می‌تواند در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد. به علاوه، تحقیقات بیشتر به منظور تأیید نقش این miRNAها در پاسخ به درمان کودکان ALL مورد نیاز می‌باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این تحقیق، نشان دهنده‌ی نقش سرکوبگر توموری miR-144-3p در ALL کودکان می‌باشد. کاهش بیان miR-144-3p می‌تواند به عنوان نشانگر تشخیصی و بر عکس، افزایش بیان این miRNA می‌تواند به منظور پی‌گیری پاسخ به درمان در بیماران ALL به کار رود. علاوه بر این، بیان غیر عادی کاهشی miR-128 و miR-181b پس از درمان بیماران، نشان می‌دهد که این miRNAها می‌توانند به عنوان نشانگرهای درمانی در کودکان ALL پیشنهاد شوند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام شرکت کنندگان در این مطالعه و همچنین، کارکنان و همکاران مرکز تحقیقات علوم و فن آوری تشخیص آزمایشگاهی (Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center یا DLSTRC) تشکر و قدردانی می‌نمایند. این مقاله، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شیراز با شماره‌ی طرح 93-01-45-8068 انجام گردید.

References

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381(9881): 1943-55.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017; 7(6): e577.
3. Rahmani F, Abdi N, Zaj P, Rostaminezhad A, Behnammoghadam M, Rahmani F. Management and treatment in acute lymphoblastic leukemia: A review article. Adv Environ Biol 2014; 8(10): 1642-7.
4. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011; 29(5): 532-43.
5. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 402.
6. Farzadfard E, Kalantari T, Tamaddon G. Serum expression of seven microRNAs in chronic lymphocytic leukemia patients. J Blood Med 2020; 11: 97-102.
7. Gutierrez-Camino A, Garcia-Obregon S, Lopez-Lopez E, Astigarraga I, Garcia-Orad A. miRNA deregulation in childhood acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. Epigenomics 2020; 12(1): 69-80.
8. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: An overview of nuclear functions. Int J Mol Sci 2016; 17(10): 1712.
9. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, function and role in cancer. Curr Genomics 2010; 11(7): 537-61.
10. Drobna M, Szarzynska-Zawadzka B, Dawidowska M. T-cell acute lymphoblastic leukemia from miRNA perspective: Basic concepts, experimental approaches, and potential biomarkers. Blood Rev 2018; 32(6): 457-72.
11. Schotte D, Pieters R, Den Boer ML. MicroRNAs in acute leukemia: from biological players to clinical contributors. Leukemia 2012; 26(1): 1-12.
12. Li M, Fu W, Wo L, Shu X, Liu F, Li C. miR-128 and its target genes in tumorigenesis and metastasis. Exp Cell Res 2013; 319(20): 3059-64.
13. Jin J, Wang Y, Xu Y, Zhou X, Liu Y, Li X, et al. MicroRNA-144 regulates cancer cell proliferation and cell-cycle transition in acute lymphoblastic leukemia through the interaction of FMN2. J Gene Med 2017; 19(6-7): e2898.
14. Rasmussen KD, Simmini S, Abreu-Goodger C, Bartonicek N, Di GM, Bilbao-Cortes D, et al. The miR-144/451 locus is required for erythroid homeostasis. J Exp Med 2010; 207(7): 1351-8.
15. Pan X, Wang R, Wang ZX. The potential role of miR-451 in cancer diagnosis, prognosis, and therapy. Mol Cancer Ther 2013; 12(7): 1153-62.
16. Lu F, Zhang J, Ji M, Li P, Du Y, Wang H, et al. miR-181b increases drug sensitivity in acute myeloid leukemia via targeting HMGB1 and Mcl-1. Int J Oncol 2014; 45(1): 383-92.
17. Visone R, Veronese A, Rassenti LZ, Balatti V, Pearl DK, Acunzo M, et al. miR-181b is a biomarker of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 118(11): 3072-9.

www.SID.ir
http://jims.mui.ac.ir

Archive of SID

18. Nemes K, Csoka M, Nagy N, Mark A, Varadi Z, Danko T, et al. Expression of certain leukemia/lymphoma related microRNAs and its correlation with prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pathol Oncol Res 2015; 21(3): 597-604.
19. Rzepiel A, Kutszegi N, Gezsi A, Sagi JC, Egyed B, Peter G, et al. Circulating microRNAs as minimal residual disease biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Transl Med 2019; 17(1): 372.
20. Kutszegi N, Rzepiel A, Gézsi A, Papp M, Egyed B; et al. Monitoring the potential role of circulating miR-181b-5p in minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. J Extracell Vesicles 2018; 7(Suppl 1): 241.

www.SID.ir

Archive of SID

DOI: 10.22122/jims.v38i603.13138 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Vol. 38, No. 603, 3rd Week, February 2021

Received: 11.06.2020 Accepted: 10.09.2020 Published: 19.02.2021

Changes in Expression of miR-128, miR−144-3p, miR−181b, and miR−451 in Response to Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)

Parisa Tandel[1], Hassan Sharifiyazdi[2], Ehsan Farzadfard[3], Soheila Zareifar[4], Saeed Mohammadinezhad[5], Homa Niknam[6], Hassanali Abedi[7], Gholamhossein Tamaddon[8]

Original Article

Abstract

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common leukemia in children. Changes in the expression of microRNAs occur in ALL. The purpose of this study was to investigate the importance of miR-128, miR-144-3p, miR-181b, and miR-451 in diagnosis and response to treatment in children with B-ALL.

Methods: In this study, serum samples were collected from 12 children with B-ALL at diagnosis, as well as 12 healthy individuals as a control group. All patients received chemotherapy and after treatment entered in this study, and the expression of miR-128, miR-144-3p, miR-181b, and miR-451 was evaluated after and before treatment of patients.

Finding: miR-144 was significantly downregulated in newly diagnosed patients with ALL compared to control groups (0.26 fold, P = 0.020), and also the expression of miR-144-3P significantly increased after treatment in comparison to before it (4 fold, P < 0.001). In addition, miR-128 (0.11, P = 0.006), and mir-181b (0.34 fold, P = 0.040) expression significantly decreased after treatment compared to newly diagnosed patients.

Conclusion: The reduced expression of miR-144-3p can be served as diagnostic biomarker, and upregulation of miR-144-3p can predict treatment response in patients with ALL. Moreover, the abnormally reduced expression of miR-128 and miR-181b after the treatment of patients, indicate that these microRNAs can be candidate as therapeutic biomarker in pediatric ALL.

Keywords: Acute lymphocytic leukemia; microRNAs; Biomarkers

Citation: Tandel P, Sharifiyazdi H, Farzadfard E, Zareifar S, Mohammadinezhad S, Niknam H, et al. **Changes in Expression of miR-128, miR-144-3p, miR-181b, and miR-451 in Response to Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).** J Isfahan Med Sch 2021; 38(603): 914-20.

1- Department of Hematology, Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2- Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
3- Department of Biotechnology, Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4- Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5- PhD of Veterinary Medicine, Research Center for Noncommunicable Diseases, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
6- PhD of Veterinary Medicine, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
7- Assistant Professor, Research Center for Noncommunicable Diseases, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
8- Assistant Professor, Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
Corresponding Author: Gholamhossein Tamaddon, Assistant Professor, Department of Hematology, Diagnostic Laboratory Sciences and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; Email: tamaddon.g@gmail.com

www.SID.ir