نقش ژنتیک در مقاومت دارویی در بیماری AML

● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد تمام ژنتیک مولکولی انسانی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی

svallian@sci.ui.ac.ir

● زهرا حاتمی پور

کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی

● زینب مشایخ

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی

چکیده

لوسمی میلوئیدی حاد (AML) شایع‌ترین نوع سرطان خون در میان بزرگسالان به شمار می‌رود. این بیماری از نظر فنوتیپی و ژنتیکی بسیار ناهمگون است. ناهنجاری‌های ژنتیکی باعث ایجاد تغییرات نئوپلاستیک و تکثیر کلونال در این بیماری می‌شود. با وجود اینکه AML یک بدخیمی نادر است اما حدود یک سوم لوسمی های تشخیص داده شده را به خود اختصاص می‌دهد. مقاومت به داروهای شیمی درمانی دلیل اصلی موفق نبودن درمان در AML می‌باشد. پیشرفت‌ها و یافته‌های اخیر در زمینه ژنتیک و تغییرات ژنتیکی در AML منجر به ایجاد درمان‌های جدید و امید به بهبود درصد بیشتری از بیماران در آینده شده است. در این مطالعه نقش و اهمیت ژنتیک در تشخیص و انتخاب روش درمانی مؤثر در بیماری AML مورد بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: لوسمی میلوئیدی حاد، مقاومت دارویی، شیمی درمانی، ژنتیک

مقدمه

لوسمی میلوئیدی حاد[1] (AML) شکلی از سرطان خون است که حدود یک سوم انواع سرطان‌های خون تشخیص داده شده را در بر می‌گیرد. در این بیماری، سلول‌های سیستم خون ساز (HSCs[2]) که موفق به تمایز به صورت نرمال نشده‌اند تکثیر شده و به مغز استخوان، خون محیطی و سایر بافت‌ها نفوذ می‌کنند (۱). دلیل اصلی ایجاد این بیماری تولید سلول‌های خونی غیر نرمال است. در اکثر موارد، علت ایجاد این بیماری تغییرات ژنتیکی (کروموزوم‌های غیر نرمال یا جهش‌های مجزای ژنی) بدون داشتن علت مشخص هستند. مشخص کردن این ناهنجاری‌های ژنتیکی برای طبقه بندی بیماران و مشخص کردن درمان مناسب امری ضروری است.

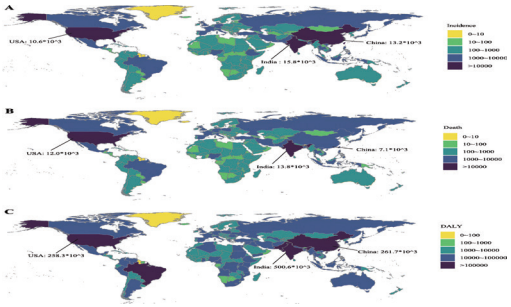
شیوع و اپیدمیولوژی AML

لوسمی ها به عنوان پنجمین نوع سرطان مرگبار در جهان

1- Adult Acute Myeloid Leukemia
2- Hematopoietic stem cells

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

و دومین نوع سرطان مرگبار در ایران در نظر گرفته می‌شوند (۲). شیوع AML در ایران بسته به منطقه و جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. همچنین به نظر می‌رسد در مقایسه با کشورهای غربی، در ایران سن ابتلای به این بیماری پایین‌تر است و به طور میانگین حدود ۴۵ سال گزارش شده است (۲). در شکل ۱-۱ آمار شیوع و مرگ و میر AML در ۱۹۵ کشور در سال ۲۰۱۷ نشان داده شده است (۳).



شکل ۱-۱- شیوع و مرگ و میر AML در ۱۹۵ کشور در سال ۲۰۱۷ (۳)

علائم بالینی AML

AML از نظر فنوتیپی و ژنتیکی بسیار ناهمگون است. جهش‌های متنوع و مکملی که در ایجاد لوسمی نقش دارند در سلول‌های بنیادی خون ساز ایجاد می‌شوند و باعث افزایش خود نوسازی[3] و تکثیر در این سلول‌ها می‌شوند. در نتیجه، مکانیسم‌های طبیعی تمایز سلول‌های خون‌ساز معیوب شده و در نهایت بلاست های لوسمیایی نابالغ گسترش پیدا کرده و در مغز استخوان تجمع می‌یابند. این بلاست ها به تدریج جایگزین بافت خون ساز طبیعی می‌شوند و تولید سلول‌های خونی طبیعی را با اختلال مواجه می‌کنند.

علائم بالینی AML متنوع‌اند و مختص این بیماری نیستند، اما معمولاً منجر به کم خونی یا سیتوپنی[4] می‌شوند. به طور معمول بیماران به دلیل کاهش یافتن گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید به ترتیب نشانه‌هایی مثل خستگی، خونریزی یا عفونت و تب نشان می‌دهند. علائمی مثل رنگ‌پریدگی و تنگی نفس هم بین این بیماران شایع می‌باشد. بزرگ شدن طحال، بزرگ شدن کبد، متورم شدن گره‌های لنفی در صورت نفوذ سلول‌های لوسمیایی به سایر بافت‌های بدن دیده می‌شود (۱).

طبقه بندی AML

طبقه بندی AML بر اساس فاکتورهای ژنتیکی

در دهه ۱۹۷۰ میلادی، براساس سیستم طبقه بندی FAB[5] بیماری AML به ۸ زیر گروه دسته بندی شد (M0-M7). دسته بندی FAB از ویژگی‌های مورفولوژی، سیتوشیمیایی و فلوسایتومتری استفاده می‌کند تا AML را براساس اینکه سلول‌های بلاست از چه دودمان سلولی هستند و تا چه حد بالغ شده‌اند دسته بندی کند. با وجود این که این روش طبقه بندی برای توصیف آزمایشگاهی بلاست های لوسمیایی کاربردی است، ولی تا اواخر قرن بیستم با پیشرفت علم ژنتیک و پیشرفت تکنیک‌های سیتوژنتیکی و ژنتیک مولکولی، این روش به خاطر در نظر نگرفتن ویژگی‌های ژنتیکی، کاربرد خود را از دست داد (۴). در سال ۲۰۰۸ سازمان بهداشت جهانی طبقه بندی جدیدی برای AML ارائه داد که علاوه بر ویژگی‌های مورفولوژی و ایمونوفنوتیپی، ویژگی‌های ژنتیکی را نیز در نظر می‌گیرد و اطلاعات پیش آگاهی خوبی را فراهم می‌کند. این دسته بندی براساس جهش‌های ژنتیکی و ناهنجاری‌های کروموزومی موجود در سلول‌های لوسمی انجام می‌شود (۵). در سال ۲۰۱۶، سازمان بهداشت جهانی مجدد دسته بندی قبلی را بازبینی کرده و تغییرات ژنتیکی و مولکولی شایع را با علائم بالینی، ویژگی‌های مورفولوژیکی، ایمونوفنوتیپی و سیتوشیمیایی ترکیب کرده و AML را به پنج زیر گروه

3- Self -Renewal
4- Cytopenia
5- French-American-British

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

طبقه بندی می‌کند. این طبقه بندی در جدول ۱-۱ نشـــان داده شده است (۶).

جدول ۱) طبقه بندی AML ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی (۶)

Table 1. WHO classification of AML and related neoplasms

Types	*Genetic abnormalites*
AML with recurrent genetic abnormalities	AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
	APL with PML-RARA
	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
	ML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
	AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
	AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
	AML with BCR-ABL1 (provisional entity)
	AML with mutated NPM1
	AML with biallelic mutations of CEBPA
	AML with mutated RUNX1 (provisional entity)
AML with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms	
	AML with minimal differentiation
	AML without maturation
	AML with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Acute erythroid leukemia
	Pure erythroid leukemia
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations related to Down syndrome	Transient abnormal myelopoiesis
	ML associated with Down syndrome

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; APL, acute promyelocytic leukemia; ML, myeloid leukemia; WHO, World Health Organization.

تشخیص AML

تجمـــع یافتن ســـلول‌های نابالغ و بـــدون عملکرد در مغز استخوان شـــروع می‌شود، ولی در اکثر مواقع، این سلول‌ها به سرعت در خون هم شـــروع به تجمع می‌کنند و حتی گاهی اوقات به سایر قســـمت‌های بدن مثل گره‌های لنفی، طحال، کبد، سیســـتم عصبی مرکزی و بیضه‌ها هم گســـترش پیدا می‌کنند. این ســـلول‌ها بسیار سریع تکثیر و تقسیم می‌شوند و در نتیجه خون سازی طبیعی را سرکوب می‌کنند. تشخیص لوسمی میلوئیدی حاد براســـاس آنالیز مغز استخوان و خون محیطی در زیر میکروسکوپ انجام می‌شود. این آنالیزها شامل توجه به شکل و اندازه سلول‌ها و همچنین شمارش سلول‌های خونی و بلاســـت ها می‌باشد. در افراد مبتلا به AML درصد بلاســـت ها در خون و مغز اســـتخوان باید حداقل ۲۰ درصد باشد (درصد بلاست ها در افراد نرمال زیر ۵ درصد می‌باشد). البتـــه در برخی موارد AML که تغییرات کروموزومی در فرد وجود دارد ملاک تشـــخیص AML درصد بلاست ها نیست. تشـــخیص دقیق با روش‌هایـــی مثـــل ایمونوفنوتایپینگ[۶] و سیتوشیمی[۷]، فلوسایتومتری[۸] و ایمونوهیستوشیمی[۹]، بررسی عملکرد میلوپروکسیداز[۱۰] روی بلاست ها و ایمونوفنوتایپینگ مولکول‌های سطح سلول همچون CD34، CD45، CD123 و CD38 تأیید می‌شود (۷).

از تســـت‌های کروموزومـــی و بیومارکرهـــای مولکولی با اســـتفاده از تکنیک‌های مختلف نیز برای تشخیص AML اســـتفاده می‌شود. این تست‌ها ناهنجاری‌های ژنتیکی و نوع آن‌ها را در افراد مشـــخص می‌کنند. تســـت‌های بیومارکری تغییـــرات و جهش در ژن‌هایی کـــه عموماً در افراد مبتلا به AML دارای ناهنجاری هســـتند را بررســـی می‌کنند. در نهایت می‌توان از روش‌های تصویربرداری مثل CT-scan[۱۱]، MRI[۱۲] و سونوگرافی برای بررسی گسترش بیماری به سایر بافت‌ها استفاده کرد (۴).

همچنین، یک فرآیند شناخته شده برای تشخیص ژنوتیپ بیماری و طبقه بندی زیرگروه‌های AML که توسط سازمان بهداشت جهانی پیشنهاد شده است، استفاده از تکنیک‌های طبقه بندی ریخت شناسی[۱۳]، ایمنی شناسی، سیتو ژنتیک و زیست شناسی مولکولی است. این روش طبقه بندی برای تمایـــز دادن ناهنجاری‌های ژنتیکـــی و مولکولی در AML پیشنهاد داده شده است و برای مدیریت بالینی بیماری نیز مفید است. با این وجود، برای هر مورد مشکوک به AML، ابتدا لازم است کاریوتایپینگ[۱۴] انجام شود. در صورت نرمال بودن کاریوتایپ فرد، از تکنیک‌های FISH[۱۵] و qPCR برای

6- Immunophenotyping
7- Cytochemistry
8- Flow cytometry
9- Immunohistochemistry
10- Myeloperoxidase
11- Computed Tomography -scan
12- Magnetic resonance imaging
13- Morphologic
14- Karyotyping
15- Fluorescence in situ hybridization

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

پیدا کردن نوآرایی‌های پنهان در لوکوس مربوطه استفاده می‌شود. از این رویکرد برای تشخیص اولیه و تصمیم گیری برای درمان مناسب استفاده می‌شود. سپس براساس این که بهبودی حاصل شده یا عود مجدد[16] رخ دهد، از تست‌های اضافی دیگر برای بهتر شدن پیش بینی بیماری استفاده می‌شود (۷).

ریسک فاکتورهای خطر بیماری AML

از مهم‌ترین عوامل خارجی که در ایجاد AML نقش دارند می‌توان به قرار گیری در معرض پرتوهای با دوز بالا، قرار گیری طولانی مدت در معرض بنزن با دوز بالا، استعمال تنباکو برای مدت طولانی و داروهای شیمی درمانی مثل عوامل آلکیله کننده اشاره کرد. این عوامل می‌توانند با مکانیسم‌های مختلف به ویژه از طریق آسیب اکسیداتیو باعث ایجاد آسیب در DNA شوند.

به AML ای که در اثر درمان با داروهای شیمی درمانی به وجود می‌آید، AML مرتبط با درمان می گویند. چاقی نیز می‌تواند به عنوان یک فاکتور داخلی ریسک ابتلا به AML را افزایش دهد. مکانیسم دقیق آن هنوز مشخص نیست ولی ممکن است با افزایش سطح انسولین خون، مقاومت به انسولین، سطح افزایش یافته لپتین[17]، کاهش سطح آدیپونکتین[18] و همچنین تلومرهای کوتاه شده که در این بیماران دیده می‌شود مرتبط باشد (۸).

AML همچنین می‌تواند بر اثر یک بدخیمی خونی قبلی مثل MDS[19] یا MPN[20] ایجاد شود. برخی بیماری‌های خونی غیر بدخیم مثل آنمی دیسپلاستیک هم می‌توانند ریسک ایجاد این بیماری را افزایش دهند. بیماران مبتلا به این نوع AML که به آن AML ثانویه می گویند و همچنین بیماران مبتلا به AML مرتبط با درمان در مقایسه با بیمارانی که به صورت جدید به AML[21] مبتلا شده‌اند بقای کلی[22] کمتری دارند، احتمال داشتن سیتوژنتیک با ریسک بالا در آن‌ها بیشتر است و کمتر ممکن است کاملاً بهبود پیدا کنند.

مواردی از سندروم‌های توارثی / خانوادگی هم وجود دارند که با ایجاد AML مرتبط هستند. این سندرم‌ها شامل سندرم‌های توارثی نارسایی مغز استخوان مثل آنمی فانکونی[23] یا سندرم‌های تلومری که با جهش ژن‌های TERT و TERC مرتبط هستند می‌باشند. از دیگر اختلالاتی که استعداد ابتلا به AML را افزایش می‌دهند می‌توان به جهش ژن‌های CEBPA[24]، DDX41[25]، RUNX1[26]، GATA2[27]، SRP72[28]، ANKRD26[29] و ETV6[30] در سلول‌های زایا اشاره کرد. سندرم‌های خاصی که استعداد ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهند مثل سندرم لی-فرامنی[31] و جهش‌های BRCA1/ 2 در

16- Relapse
17- Leptin
18- Adiponectin
19- Myelodysplastic syndrome
20- Myeloproliferative neoplasm
21 Denovo AML
22- Overall Survival
23- Fanconi anemia
24- CCAAT/enhancer-binding protein alpha
25- Dead/H-box helicase gene
26- runt-related transcription factor 1
27- GATA-binding factor 1
28- Signal recognition particle 72
29- Ankyrin repeat domain-containing protein 26
30- ETS variant transcription factor
31- Li-Fraumeni

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

سلول‌های زایا[32] هم با ریسک افزایش یافتهٔ ابتلا به AML مرتبط هستند. ریسک ابتلا به AML در افراد مبتلا به سندرم داون[33] (تریزومی ۲۱) به طور قابل توجهی بالا است و با جهش‌های سوماتیک در ژن GATA1 مرتبط است (۹).

AML در چند نوع متفاوت طبقه بندی می‌شود. هدف از این طبقه بندی‌ها تعیین روش درمانی موثرتر و چشم انداز تأثیر درمان بر بهبود وضعیت بیمار است. دلیل طبقه بندی این است که AML برخلاف دیگر سرطان‌ها که فرآیند تشکیل و توسعه تومور مرحله‌بندی می‌شود، مراحل مشابهی برای تشکیل و پیشرفت تومور وجود ندارد. زیر گروه‌های مختلف AML با روش‌های درمانی مختلفی تحت کنترل و درمان قرار می‌گیرند. همین طور روند درمانی اتخاذ شده می‌تواند بر میزان بقای بالقوه نیز تأثیر داشته باشد.

درمان و نرخ درمان AML

در سال‌های اخیر توسعه آنالیزهای گسترده ژنومی منجر به درک بهتری از ویژگی‌های مولکولی AML شده که در پیش آگهی و درمان بیماری حائز اهمیت هستند. هر چند استراتژی عمومی درمان در طی ۳۰ سال گذشته تغییر چندانی نکرده است ولی گزینه درمانی مناسب برای AML بسته به فاکتورهای مختلفی مثل سن، وضعیت سلامتی بیمار و نوع زیر گروه AML متفاوت می‌باشد.

بررسی اولیه مشخص می‌کند آیا بیمار واجد شرایط دریافت شیمی درمانی متمرکز[34] هست یا خیر. اگر بعد از دریافت شیمی درمانی متمرکز بهبودی کامل حاصل شود، درمان‌های پس از بهبودی مناسب باید در نظر گرفته شود.

در دهه ۱۹۷۰، رژیم القایی متمرکز سیتارابین[35] و آنتراسایکلین[36] (که به آن رژیم ۳+۷ هم می گویند)، برای درمان AML در نظر گرفته شد. این رژیم استاندارد شامل استفاده از دانوروبیسین[37] یا ایداروبیسین[38] در سه روز اول و سپس دریافت سیتارابین برای ۷ روز است. هدف این درمان دستیابی به بهبودی کامل در بیماران می‌باشد. حدود ۶۵ تا ۷۳ درصد بیماران زیر ۶۰ سال و ۳۸ تا ۶۲ درصد بیماران بالای ۶۰ سال با تشخیص ابتلا به AML با دریافت این درمان به بهبودی کامل دست پیدا می‌کنند (۱۰).

مشخص کردن میزان سلامتی افراد بزرگسال مخصوصاً در افراد مسن‌تر در انتخاب استراتژی درمان اهمیت بسیاری دارد. در افراد مسنی که گمان می‌شود درمان القایی برای آن‌ها مؤثر نیست مخصوصاً افرادی که دارای کاریوتایپ پیچیده بدون جهش در ژن NPM1 هستند استفاده از عوامل هایپومتیله کننده (HMA[39]) مثل دسیتابین[40] و آزاسیتیدین[41] که مهار کننده DNA متیل ترانسفرازها هستند مؤثر است. با وجود این که این رژیم کمتر باعث مرگ ناشی از درمان می‌شود، میانگین بقای بیماران بعد از دریافت این رژیم فقط ۶ تا ۱۰ ماه است. این موضوع نشان دهنده نیاز به رژیم‌های موثرتری برای درمان افراد میانسال مبتلا به AML است (۱۱). بیماران مشکوک به ابتلای لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (APL[42]) حتی قبل از تشخیص نهایی باید تحت درمان با ATRA قرار گیرند. درمان اولیه با این دارو خطر انعقاد خون و مرگ را کاهش می‌دهد (۱۲).

درمان تحکیمی برای جلوگیری از عود مجدد و از

32- Germ line
33- Down Syndrome
34- Intensive chemotherapy
35- Cytarabine
36- Anthracycline
37- Daunorubicin
38- Idarubicin
39- Hypomethylating agents
40- decitabine
41- Azacitidine
42- Acute promyelocytic leukemia

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

بیـــن بردن حداقل جزء باقی مانـــده بیماری (MRD[42]) در مغز اســـتخوان و به عنوان پلی برای پیوند یا روشـــی برای درمـــان اســـتفاده می‌شـــود. ارزیابی MRD بـــا روش‌های Real-time PCR یا NGS[43] برای ردیابی پاسخ به درمان و پیش‌بینی عود مجدد نیـــز کمک می‌کند (۱۳). دو روش اصلـــی برای درمان تحکیمی وجود دارد: شـــیمی درمانی و پیوند ســـلول‌های بنیادی خـــون ســـاز (۱۰). این روش‌ها می‌توانند بسته به نوع لوســـمی، میزان سلامتی بیمار و در دســـترس بودن اهدا کننده به تنهایی یا به صورت ترکیبی استفاده شوند.

بعـــد از دریافـــت درمـــان القایـــی، بـــه بیمارانـــی که براســـاس طبقه بندی ELN دارای ریســـک کم هســـتند (مثل CBF-AML) و بهبود پیدا کرده‌اند پیشنهاد می‌شود شـــیمی درمانی تحکیمی[44] دریافت کننـــد که یک رژیم بر پایه دوز بالای ســـیتارابین اســـت. در حالی که افرادی که دارای AML با ریســـک متوســـط یا بالا هستند باید پیوند سلول‌های بنیادی خون ســـاز آلوژنیک دریافت کنند، چون میزان عود مجدد در این افراد پس از دریافت شیمی‌درمانی بـــه طور غیر منتظره‌ای بالاســـت. این درمان که براســـاس طبقه بندی ریســـک[45] انجام می‌شـــود در ۳۵ تا ۴۵ درصد افراد زیر ۶۰ ســـال مؤثر اســـت. اما در افراد بالای ۶۰ سال این رویکرد درمانی در کمتر از ۱۵ درصد افراد مؤثر اســـت. این افراد تحمل دریافت شـــیمی درمانی متمرکز را ندارند و احتمال مرگ مرتبط با درمان هم در آن‌ها بالاست. همچنین در این افراد ریسک بالای سیتوژنتیکی و جهش‌های بیشتری هم وجود دارد. AML بیماری بزرگســـالان است و متوسط ســـن تشخیص آن ۶۸ سال اســـت. در نتیجه درصد زیادی از بیماران واجد شـــرایط دریافت شیمی درمانی متمرکز و HSCT[46] آلوژنیک نیستند (۱۱).

بســـیاری از عوامل شـــیمی درمانی قدیمی یا کلاسیک، مستقیماً به DNA سلول‌های سرطانی آسیب می‌زنند؛ که روشـــی غیر اختصاصی است و دارای ســـمّیت نسبتاً بالایی است. در دهه‌های گذشته داروهای هدفمند جدیدی توسعه داده شـــده‌اند که به صورت اختصاصـــی تغییراتی که باعث تکثیر و رشـــد سرطان می‌شـــوند را هدف قرار داده و آن‌ها را محدود می‌کنند. درمان‌های جدید شامل مهارکننده‌های FLT3[47]، مهارکننده‌های IDH، مهارکننده‌های گیرنده‌های صادرکننده هسته‌ای و ایمنی درمانی است (۱۴).

بســـیاری از مولکول‌های مهارکننده FLT3 با کارایی‌های متفاوت شناسایی شـــده‌اند. مهارکننده‌های نسل اول شامل مهارکننده‌های کینازها هســـتند که از میـــان آن‌ها داروی Midostaurin روی بیماران AML دارای جهش در FLT3 بیشترین تأثیر را دارد. این دارو همراه با شیمی درمانی القایی مصرف می‌شـــود (۱۴). مقاومت دارویی چالش اصلی درمان بیماران تنها با یک مهارکننده FLT3 است. مهارکننده‌های FLT3 که جدیداً شناســـایی شـــده‌اند شـــامل G-749 و ASP2215 هســـتند. این داروها احتمـــالاً ایجاد مقاومت دارویـــی را کاهش می‌دهند ولی مطالعات بالینی بیشـــتری برای تأیید کارایی آن‌ها موردنیاز است. مهارکننده‌های IDH شامل AG-120 و AG-221 هستند و براساس تحقیقات باعث پاســـخ بیش از ۶ ماه در ۷۶ درصد بیماران می‌شـــود (۱۵). مهارکننده‌های گیرنده هســـته‌ای CRM1[48] که غیر

42- Minimal residual disease
43- Next-generation sequencing
44- Consolidative chemotherapy
45- Risk stratification
46- Hematopoietic stem cell transplant
47 Fms-like tyrosine kinase 3
48- Chromosomal Region Maintenance 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

فعال شدن و خروج از هسته ژن‌های سرکوب گر تومور مثل p53[49]، FOXO1[50] و p21[51] را واسطه گری می‌کند بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. این گیرنده در تعدادی از سرطان‌ها مثل AML افزایش بیان پیدا می‌کند (۱۶).

درمان با آنتی بادی انقلابی در درمان لوسمی ها از جمله AML ایجاد کرده است. این داروها شامل آنتی بادی‌های مونوکلونال(Gemtuzumab Ozogamicin) CD33 و آنتی بادی دارای اختصاصیت برای CD33 و CD3 (AMG330) هستند (۱۷). سلول‌های T مهندسی شده (CAR-T cells[52]) سلول‌هایی هستند که یک گیرنده آنتی ژن خاص که آنتی ژن سطح سلولی خاصی را مورد هدف قرار می‌دهد بیان می‌کنند. برای مثال CD123 روی سطح اکثر بلاست‌ها در AML بیان می‌شود. مطالعات روی موش نشان می‌دهند هدف قرار دادن CD123 با CARTs باعث از بین رفتن سلول‌های میلوئیدی می‌شود (۱۸).

مقاومت دارویی

با پیشرفت در شیمی درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی، ایمنی درمانی و همچنین درمان هدفمند، امروزه اکثر بیماران مبتلا به AML به بهبودی کامل دست پیدا می‌کنند. نرخ بهبودی کامل بعد از اولین خط درمانی (رژیم ۷+۳) در جوانان ۶۰ تا ۸۰ درصد و در بیماران بالای ۶۵ سال ۴۰ تا ۶۰ درصد است. با این‌وجود، در بیش از ۶۰ درصد بیماران مسن به دلیل عود مجدد درمان القایی شکست می‌خورد و در کل درمان در بیش از ۸۵ درصد بیماران با شکست مواجه می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند دلیل اصلی شکست روش‌های درمانی رایج در حال حاضر مقاومت دارویی است که با کاهش بقا در AML مرتبط است.

مقاومت دارویی عامل محدود کننده اصلی دستیابی به بهبودی کامل در بیماران است. با وجود موفقیت‌های به دست آمده در زمینه درمان سرطان، مقاومت به شیمی درمانی‌های کلاسیک یا درمان‌های هدفمند جدید، مشکل اصلی در درمان سرطان و همچنین دلیل اصلی بروز عود مجدد، که یکی از عوامل اصلی مرگ در اثر سرطان است، می‌باشد (۱۹). مقاومت به داروهای شیمی درمانی می‌تواند ذاتی یا اکتسابی باشد. مقاومت ذاتی به این معناست که قبل از دریافت شیمی درمانی، عوامل ایجاد مقاومت از قبل در سلول‌های توموری وجود دارند و باعث ناکارآمدی درمان می‌شوند. مقاومت اکتسابی می‌تواند در حین درمان باعث ایجاد تومورهایی شود که ابتدا به درمان حساس بوده‌اند. این نوع مقاومت می‌تواند در اثر جهش‌هایی که حین درمان به وجود می‌آیند یا پاسخ‌های انطباقی مثل افزایش بیان ژن مورد هدف درمان و در نتیجه فعال شدن مسیرهای پیام رسانی جبرانی ایجاد گردد. علاوه بر این، تومورها دارای ناهمگونی مولکولی شدیدی هستند و به همین دلیل، مقاومت دارویی می‌تواند در اثر مقاومت زیرگروه کوچکی از سلول‌ها به درمان (که در تومور اولیه وجود داشته‌اند) ایجاد شود (۲۰).

ارتباط جهش‌های ژنی ارثی در AML و خطر بروز بیماری

تغییرات در ساختار کروموزومی (مثل t(15;17)، t(9;21)، inv(16)، t(8;21) و ...) به عنوان مارکرهای تشخیص و پیشگیری این بیماری مشخص شده‌اند و نشان دهنده این موضوع هستند که ناهنجاری‌های ژنتیکی اکتسابی نقش مهمی در ایجاد لوسمی ایفا می‌کنند.

49- TP53 gene
50- Forkhead box O-3
51- CDKN1A gene
52- Chimeric antigen receptor-transduced T cells

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

جابجایی‌های کروموزومی باعث ایجاد پروتئین‌های کایمر[53] مثل PML-RARA در لوسمی پرومیلوسیتیک حاد[54] یا RUNX-RUNX1T1 در CBF-AML[55] می‌شوند و این پروتئین‌ها پروسهٔ بالغ شدن طبیعی سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی را تغییر می‌دهند. با این وجود، بسیاری از موارد AML دارای کاریوتایپ نرمال هستند و در بسیاری از آن‌ها ناهنجاری‌های ساختاری هم دیده نمی‌شود. جهش در شش ژن شامل FLT3، NPM1، TP53، CEBPA، RUNX1 و ASXL1 خطر ابتلا به AML را افزایش می‌دهد. جهش در ژن‌های دیگری نیز در بیماران مبتلا به AML گزارش شده است. مشخص کردن ویژگی‌های این جهش‌های ژنی برای درک مکانیسم‌های ایجاد لوسمی به ما کمک می‌کند. برخی از این جهش‌های ژنی نیز به عنوان مارکرهای مهم تشخیص و پیشگیری این بیماری مشخص شده‌اند. همچنین درمان‌های جدیدی که این تغییرات مولکولی را هدف قرار می‌دهند در حال پیشرفت هستند. بنابراین، امروزه پیشنهاد می‌شود که تشخیص مولکولی بسیاری از این مارکرهای ژنتیکی برای بیمارانی که در مراحل اولیه تشخیص این بیماری هستند انجام شود (۲۱). زیرگروه‌های مختلف AML هرکدام با ناهنجاری‌های ژنتیکی و مولکولی خاصی مرتبط هستند. به دلیل ناهمگونی ژنومی لوسمی، تلاش‌های زیادی در راستای ایجاد درمان‌های هدفمند برای شخصی سازی درمان AML در حال انجام است.

براساس مدلی که در سال ۲۰۰۱ ارائه شده است، AML در نتیجه همکاری بین حداقل دو گروه از جهش‌ها به وجود می‌آید: دسته اول جهش‌هایی که باعث افزایش تکثیر و بقا می‌شوند (مثل جهش در ژن‌های FLT3، KIT، RAS, PNP11, JAK2[56] و CBL) و دسته دوم باعث تغییر در تمایز سلولی و مرگ برنامه ریزی‌شده سلولی می‌شوند (مثل جهش در ژن‌های CEBPA،NPM1[57] و MLL[58]). با این وجود، مطالعات جدید با استفاده از تکنیک‌های جدید توالی‌یابی نشان می‌دهند یک گروه دیگر از جهش‌ها هم وجود دارند که در هیچ‌کدام از دو گروه قبلی جای نمی‌گیرند و بنابراین دسته بندی نشده‌اند (جدول ۲). این جهش‌ها باعث ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی می‌شوند و شامل جهش در ژن‌های IDH1، IDH2، ،WT1، TET2[59] ASXL1[60]و DNMT3a هستند (۲۲).

جدول ۲) انواع جهش‌های ژنی افزایش‌دهنده استعداد ابتلای به AML

Classification	Gene	Pathways
Class I	FLT3, KIT, RAS, PNP11, JAK2, CBL	Proliferation & Survival
Class II	CEBPA, NPM1, MLL	Differentiation & Apoptosis
Class III	WT1, TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, DNMT3a	Epigenetic modification

براساس نتایج سیتوژنتیکی بیماران را به سه دسته با ریسک

53- Chimeric Proteins
54- Acute promyelocytic leukemia
55- Core-binding factor acute myeloid leukemia
56- Janus Kinase 2
57- Nucleophosmin
58- Mixed-Lineage Leukemia 1
59- Tet methylcytosine dioxygenase 2
60- Putative Polycomb group protein

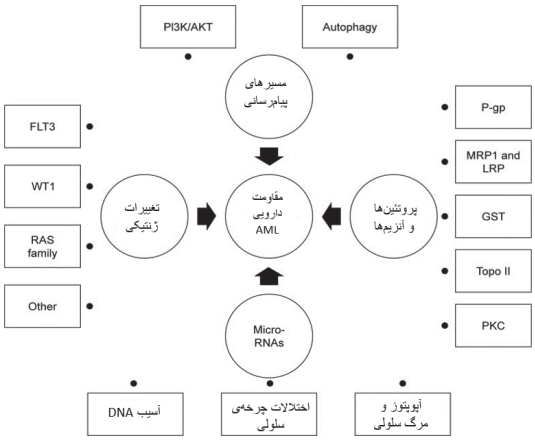
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

کم، با ریسک متوسط و با ریسک بالا تقسیم بندی می‌کنند. بنابرایـــن بیمارانی که دارای ناهنجاری‌های ســـیتوژنتیکی t(8;21)(q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1]،inv(16)(p13;q22) [CBFB/MYH11] و t(15;17)(q24;q21) [PML/RARA] هســـتند دارای پیش آگهی خوبی هستند، به درمان پاسخ خوبـــی می‌دهنـــد و کاملاً بهبـــود پیدا می‌کنند. از ســـوی دیگر، بیماران حامـــل t(9;11)(p22;q23) [MLLT3/MLL] دارای پیـــش آگهی متوســـط هســـتند و بیمـــاران حامل t(6;9) (p23;q34) [DEK/NUP214]، inv(3)(q21;q26) [RPN1/EVI1] و t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKL1]، به دلیل تهاجمی بودن بیمـــاری دارای پیش آگهی ضعیف هســـتند و به درمان خوب پاســـخ نمی‌دهند. این تغییرات سیتوژنتیکی ژن‌های فیوژن را ایجاد می‌کنند که پروتئین‌های ناقص با عملکردهای تغییر یافته را کد می‌کنند (۱۴).

اهمیت ژنتیک در روند درمان بیماران AML

مکانیســـم دقیق ایجاد مقاومت دارویی در سرطان هنوز مشـــخص نیست. مطالعات نشـــان می‌دهند که فاکتورهای مختلفی در ایجاد آن دخیل هســـتند. مقاومت ســـلول‌های ســـرطانی به داروهای شـــیمی درمانی متفاوت که ساختار و نحـــوه عملکـــرد متفاوتی دارنـــد تحت عنـــوان مقاومت دارویی چندگانه[61] شـــناخته می‌شود. وقتی مقاومت دارویی چندگانه ایجاد می‌شود، تأثیر ضد سرطانی داروهای شیمی درمانـــی کاهش پیدا می‌کند. MDR دلیل اصلی شکســـت شـــیمی درمانی بوده و برای ایجاد متاستاز ضروری است. از مکانیسم‌های بالقوه ایجاد مقاومت دارویی و MDR می‌توان به غیر فعال سازی دارو، افزایش خروج داروها و کاهش ورود داروها، تغییر هدف داروها، فرار از پیری ســـلولی، ریزمحیط تومـــور، القای آپوپتـــوز، القای اتوفاژی، تنظیم ســـلول‌های بنیادی ســـرطان، تنظیم miRNA ها، القای هایپوکسی[62]، تخریب و بازسازی DNA و تنظیم اپی ژنتیکی تومور اشاره کرد (۱۹).

مقاومـــت دارویی دلیل اصلی شکســـت خـــوردن درمان سرطان است. در حال حاضر مطالعات زیادی بر روی MDR و مهارکننده‌های مکانیسم‌های ایجاد مقاومت دارویی انجام شـــده است. مهم اســـت در فردی که به AML مبتلا شده تشخیص داده شـــود که آیا حامل فاکتورهای پرخطر ایجاد مقاومـــت دارویی می‌باشـــد یا خیر. بنابراین ریســـک ایجاد مقاومت دارویی را می‌توان تا حدودی با شناســـایی ژن‌های درگیر در مقامـــت دارویی از طریق روش‌های جدید ژنتیک مانند تعیین توالی اگزون ها با روش NGS مشخص کرد. با این وجود این موضوع که چگونه از مکانیسم‌های گفته شده اســـتفاده کنیم تا میزان بهبـــودی کامل در بیماران AML بیشـــتر شـــود و میزان بقای آن‌ها افزایش پیدا کند نیاز به تأییـــد بالینی روی تعداد زیادی از بیمـــاران دارد (۲۳). در شکل ۱-۲ عوامل مرتبط با مقاومت دارویی در AML نشان داده شده است.



شکل ۱-۲- مکانیسم‌های ایجاد مقاومت دارویی در لوسمی میلوئیدی حاد (۲۳)

در AML چهار عامل اصلی باعث ایجاد مقاومت دارویی می‌شوند: ۱-پروتئین‌ها و آنزیم‌های مرتبط با ایجاد مقاومت دارویی: این پروتئین‌ها شـــامل P-gp، LRP، PKC، GSt

61- Multi Drug Resistant
62- Hypoxia

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

و توپوایزومراز II می‌باشند که با مکانیسم‌های مختلف در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند. ۲-تغییرات ژنی: داروهایی که مولکول‌ها را در سلول مورد هدف قرار می‌دهند در درمان AML بسیار مهم هستند. ایجاد تغییر در هدف این داروها می‌تواند منجر به ایجاد مقاومت دارویی شود. از مهم‌ترین ژن‌هایی که در افراد مبتلا به AML دچار جهش می‌شوند و با مقاومت دارویی مرتبط هستند می‌توان به FLT3، WT1 و ژن‌های خانواده Ras اشاره کرد. ۳-miRNA ها: این مولکول‌ها با تنظیم تقسیم سلولی، خود نوسازی سلولی و تخریب DNA باعث ایجاد مقاومت دارویی در AML می‌شوند. ۴- مسیرهای پیام‌رسانی: مسیرهای پیام رسانی PI3K/AKT و اتوفاژی با همکاری با مسیرهای دیگر در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند.

بسیاری از عوامل داخل و خارج سلولی در ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌های بنیادی AML (LSCs[63]) نقش دارند و روی نهفتگی، مقاومت به آپوپتوز و پیری، تغییرات اپی ژنتیکی و حفظ ریزمحیط مغز استخوان تأثیر می‌گذارند. با وجود پیشرفت درمان‌های هدفمند و استفاده آن‌ها در بالین، ریشه کن کردن سلول‌های بنیادی لوسمیایی هنوز مشکل است. احتمالاً در حین درمان کلون‌های لوسمیایی تغییر می‌کنند که این امر باعث پیشرفت بیماری می‌شود. همان طور که اشاره شد، LSC ها کلون‌های سلولی بسیار ناهمگونی هستند و تنوع آن‌ها با ایجاد جهش در تومور بیشتر هم می‌شود.

کلون AML می‌تواند به صورت خطی یا شاخه‌ای پیشرفت کند. در الگوی خطی ابتدا جهش‌های CH[64] و سپس جهش‌های مرتبط با AML ایجاد می‌شوند. در الگوی شاخه‌ای این جهش‌ها به صورت موازی و در جمعیت‌های مختلف سلولی ایجاد می‌شوند. CH یا خون سازی کلونی به حالتی گفته می‌شود که سلول بنیادی خون ساز شروع به ساختن سلول‌هایی با جهش‌های مشابه کند. جهش‌های CH در کلون AML برجسته هستند و حالت پیش بدخیمی را ایجاد می‌کنند. این جهش‌ها به طور عمده شامل جهش در ژن‌های DNMT3A، TET2 و ASXL1 (DAT) و همچنین جهش در ژن‌های TP53 و IDH1/2 هستند و می‌توانند ریسک عود مجدد در AML را افزایش دهند (۲۴).

تبدیل شدن کلون LSC به AML به واسطه جهش‌های مرتبط با AML اتفاق می افتد که شامل جهش در ژن‌های NPM1، FLT3 و NRAS/KRAS هستند. جهش‌ها در AML می‌توانند بعد از درمان القایی هم باقی بمانند یا انواع جدیدی از جهش‌های مرتبط با AML می‌توانند بعد از شیمی درمانی ایجاد شوند و در نهایت این عوامل باعث ایجاد مقاومت دارویی و عود مجدد می‌شوند (۲۵).

miRNA ها در ایجاد مقاومت دارویی در AML نقش اساسی دارند و این کار را به واسطه تغییر دادن یا کنترل کردن تقسیم سلولی، آسیب به DNA، آپوپتوز[65] و ... انجام می‌دهند (۲۶). برای مثال miR-181a در سلول‌های AML افزایش بیان دارد و باعث کاهش بیان ژن ATM می‌شود و در نتیجه سلول‌های AML به صورت مهار نشده رشد می‌کنند و مقاومت دارویی ایجاد می‌شود (۲۳). همچنین با استفاده از رویکرد DICaS[66] و تکنیک CaLR، حدود ۱۴۰۰۰ ژن کد کننده LncRNA[67] هدف گذاری شدند و آنالیزها باعث شناسایی ژن‌های جدید دخیل در چرخه سلولی، آپوپتوز و مسیرهای پیام رسانی سرطان شدند. یکی از LncRNA های به دست آمده از این بررسی GAS6-AS2 است که فعال شدن آن در سطح رونویسی باعث فعال شدن بیش از حد مسیر پیام رسانی GAS6/TAM می‌شود که یکی از مسیرهای ایجاد مقاومت دارویی در AML می‌باشد (۲۷).

به طور کل، عوامل درمانی باید به صورتی طراحی شوند که کلون‌های LSC تغییر یافته را مورد هدف قرار دهند.

63- Leukemic stem cells
64- Clonal hematopoiesis
65- Apoptosis
66- Dual protein-coding and non-coding integrated CRISPRa screening
67- Long non-coding RNAs

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

شیمی درمانی می‌تواند LSC های مقاوم به درمان را مورد هدف قرار دهد و موضوع مهمی که باید به آن توجه شود این است که کلون‌های ابتدایی مورد هدف قرار داده شده و از بین بروند تا ایجاد LSC های پلی کلونال[68] به حداقل برسد. به دلیل مکانیسم‌های متعدد ایجاد مقاومت دارویی، استفاده از درمان‌های ترکیبی برای از بین بردن LSC ها ضروری است. در نهایت، استفاده از روش‌های توالی یابی تک سلولی[69] همراه با توالی یابی وسیع ژنی[70] (مولتی اومیکس[71]) برای شناسایی مکانیسم‌های ایجاد مقاومت دارویی در LCS ها بسیار کمک کننده است. آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهند ترکیب عوامل دارویی جدید با عوامل شیمی درمانی مرسوم، شانس درمان این بیماری را افزایش داده و برای غلبه بر مقاومت دارویی اولیه و ثانویه نیز مؤثر است (۲۸).

روندهای درمانی متداول در AML

خط اول درمانی برای این بیماری بر پایه رژیم دانوروبیسین یا ایداروبیسین همراه با سیتوزین آرابینوزید می‌باشد. با این وجود میزان بهبودی کامل در بیماران AML و مخصوصاً در افراد مسن هنوز امید بخش نیست و کمتر از ۳۰ درصد بیماران بقای تا ۵ سال دارند. همچنین میزان عود مجدد بعد از بهبودی کامل هنوز هم بالاست. مقاومت سلول‌های لوسمی به داروهای شیمی درمانی مهم‌ترین مانع برای درمان AML می‌باشد. مقاومت به داروهای شیمی درمانی می‌تواند ذاتی یا اکتسابی باشد. در بیماران مبتلا به AML برخی از انواع جهش‌های ژنی، بیان غیرطبیعی برخی miRNA های مرتبط با مقاومت دارویی، تنظیم مثبت مسیرهای پیام رسانی PI3K/AKT و اتوفاژی و همچنین افزایش بیان برخی آنزیم‌های مرتبط با مقاومت دارویی منجر به عود مجدد و مقاومت دارویی می‌شود. بنابراین ژنتیک نقش مهمی در ایجاد مقاومت دارویی AML ایفا می‌کند. یکی از موضوعات مهم در به دست آوردن بهبود کامل در بیماران AML توانایی پیش بینی پاسخ به درمان‌های خاص، مدت زمان پاسخ دهی به دارو و احتمال ایجاد مقاومت دارویی است. با پیشرفت تکنیک‌های ژنتیکی و مولکولی پیش آگاهی[72] این بیماری در حال بهبود است. در حال حاضر بیومارکرهایی مانند FLT3 و IDH1/2 به عنوان مارکرهای پیش بینی کننده و برای شخصی سازی درمان استفاده می‌شوند. تکنیک‌های دیگر مانند تکنیک‌های اندازه گیری بیان ژن هنوز قدرت پیش بینی کافی را برای استفاده در بالین ندارند ولی احتمالاً در آینده امکان استفاده از این تکنیک‌ها و اندازه‌گیری بیان ژن‌ها به عنوان بیومارکر وجود دارد.

نتیجه گیری

لوسمی میلوئیدی حاد شایع‌ترین لوسمی حاد در بزرگسالان می‌باشد بیشتر تغییرات ژنتیکی مربوط به AML در طول زندگی فرد رخ می‌دهند و ارثی نیستند. برخی از این تغییرات ممکن است به دلیل عوامل خارجی مانند تشعشعات یا مواد شیمیایی سرطان زا و عوامل ناشناخته به وجود آیند. در هر صورت اساس بیماری ناشی از تغیر ژنتیکی (جهش) در ماده ژنتیک فرد می‌باشد. انجام آزمایشات ژنتیک خصوصاً روش‌های تعیین توالی نسل جدید می‌تواند در تشخیص جهش‌های بیماری زا کمک شایانی نماید. به علاوه، بررسی ارتباط برخی از جهش‌های شناخته شده در پیش آگهی و درمان بیماری امکان پذیر شده است.

68- Polyclonal
69- Single-Cell Sequencing
70- Whole Genome Sequencing
71- Multi Omics
72- Prognosis

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]

References:

1- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2015;373(12):1136-52.

2- Ranjbar M, Barouni M, Moazed V, Fallahzadeh H, Sheikholeslami S. Survival rate of patients with acute leukemia: a case study in Iran. Evidence Based Health Policy, Management and Economics. 2020.

3- Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. Journal of hematology & oncology. 2020;13(1):1-16.

4- Appelbaum FR. Acute leukemias in adults. Abeloff's Clinical Oncology: Elsevier; 2014. p. 1890-906.

5- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(5):937-51.

6- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood cancer journal. 2016;6(7):e441-e.

7- Vosberg S, Greif PA. Clonal evolution of acute myeloid leukemia from diagnosis to relapse. Genes, chromosomes and cancer.49-839(12)58;2019.

8- Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute myeloid leukemia—genetic alterations and their clinical prognosis. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2017;11(4):328.

9- Faderl SH, Kantarjian HM, Estey E. Acute leukemias: Springer; 2021.

10- Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. The Lancet. 2006;368(9550):1894-907.

11- Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, DiNardo CD, Daver N. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges. Cancer discovery. 2020;10(4):506-25.

12- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. New England Journal of Medicine. 2013;369(2):111-21.

13- Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2014;124(23):55-3345.

14- Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: a concise review. Journal of clinical medicine. 2016;5(3):33.

15- Stein EM, Altman JK, Collins R, DeAngelo DJ, Fathi AT, Flinn I, et al. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant metabolic enzyme, induces durable remissions in a phase I study in patients with IDH2 mutation positive advanced hematologic malignancies. Blood. 2014;124(21):115.

16- Kojima K, Kornblau SM, Ruvolo V, Dilip A, Duvvuri S, Davis RE, et al. Prognostic impact and targeting of CRM1 in acute myeloid leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;121(20):4166-74.

17- Gasiorowski RE, Clark GJ, Bradstock K, Hart DN. Antibody therapy for acute myeloid leukaemia. British journal of haematology. 2014;164(4):481-95.

18- Gill S, Tasian SK, Ruella M, Shestova O, Li Y, Porter DL, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor–modified T cells. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2014;123(15):2343-54.

19- Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. Cancer Drug Resistance. 2019;2(2):141.

20- Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nature Reviews Cancer. 2013;13(10):714-26.

21- Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. Blood reviews. 2017;31(1):63-76.

22- Kirtonia A, Pandya G, Sethi G, Pandey AK, Das BC, Garg M. A comprehensive review of genetic alterations and molecular targeted therapies for the implementation of personalized medicine in acute myeloid leukemia. Journal of molecular medicine. 2020;98:1069-91.

23- Liu X, Liao W, Peng H, Luo X, Luo Z, Jiang H, Xu L. miR-181a promotes G1/S transition and cell proliferation in pediatric acute myeloid leukemia by targeting ATM. Journal of cancer research and clinical oncology. 2016;142:77-87.

24- Morita K, Wang F, Jahn K, Hu T, Tanaka T, Sasaki Y, et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. Nature communications. 2020;11(1):5327.

25- Shlush LI, Mitchell A, Heisler L, Abelson S, Ng SW, Trotman-Grant A, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. Nature. 2017;547(7661):104-8.

26- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011;144(5):646-74.

27- Bester AC, Lee JD, Chavez A, Lee Y-R, Nachmani D, Vora S, et al. An integrated genome-wide CRISPRa approach to functionalize lncRNAs in drug resistance. Cell. 2018;173(3):649-64. e20.

28- Niu J, Peng D, Liu L. Drug resistance mechanisms of acute myeloid leukemia stem cells. Frontiers in Oncology. 2022;12:896426.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-08-10]