بررسی نقش میکرو RNA ها در تشخیص سرطان‌های میلوئیدی و لنفوئیدی حاد و مزمن

● نرگس کاشی
کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
kashi.nargs@gmail.com

● دکتر ناهید عین الهی
استاد تمام گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
einolahn@tums.ac.ir

❑ خلاصه

میکرو RNA ها توالی‌های کوچک غیر کد شونده‌ای هستند که در تنظیم بیان ژن‌ها در مرحله پس از رونویسی از طریق تجزیه mRNA ها یا مهار ترجمه آن‌ها نقش دارند. این مولکول‌ها بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک درون سلولی را کنترل می‌کنند در نتیجه بروز جهش در بیان این مولکول‌های کوچک می‌تواند باعث بروز سرطان از جمله سرطان‌های خونی شود که با توجه به نوع سرطان و مرحله آن، میزان بیان میکرو RNA و نوع آن متفاوت می‌باشد.

❑ روش انجام کار

ما در این مقاله مروری از ۳۵ منبع که به مطالعه ارتباط بین میزان بیان میکرو RNA ها در سرطان‌های حاد و مزمن رده میلوئیدی و لنفوئیدی پرداخته‌اند، استفاده نموده‌ایم. این منابع با استفاده از جست و جوی کلید واژه‌های microRNA، hematological malignancies، CML، AML، ALL، Leukaemia، miRNA در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، PUBMED، Elsevier به دست آمده است.

با استفاده از مطالعات انجام شده دریافتیم که از تغییر میزان بیان miR-181a,let-7a,miR-30d, miR-155 miR-150 و miR-92 برای تشخیص بیماران لوسمی لنفوئیدی مزمن می‌توان استفاده کرد. همچنین با توجه به این مطالعات در بیماران با لوسمی لنفوئیدی حاد می‌توان از miRNA-100, miRNA-196b, let-7e, miRNA-128a ,miRNA-210, miRNA-128b miRNA-151, j-miRNA-5, miRNA-130b miRNA-218, miRNA-128a ,miRNA-204 miRNA-331, miRNA-181b, miRNA-20 جهت تشخیص استفاده نمود. تغییر در میزان بیان miR-150, miR-155, has-miR10a, miRNA-155, miRNA-106, miRNA-16-1, miRNA-15a, miRNA-101 و miRNA-568 نیز در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن مشاهده شد. همچنین بر اساس این پژوهش‌ها در بیماران لوسمی میلوئیدی حاد، تغییر در میزان بیان miR-217, miR-150, miR-342, miR-223 و miR-92a مشاهده شده است.

بنابر یافته‌های به دست آمده می‌توان با سنجش مقدار این مولکول‌ها در بافت‌ها و مایعات بدن، نوع سرطان و مرحله آن را تشخیص داد. هدف از این مقاله مروری،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

مطالعه بر تغییر میزان بیان میکرو RNA ها در لوسمی‌های مزمن لنفوییدی و میلوییدی بـــوده تا بتوان با اندازه گیری این مولکول‌ها در نمونه‌های آزمایشـــگاهی به تشخیص نوع لوسمی های خونی کمک کرد.

کلیدواژه‌ها: hematological malignancies، microRNA، miRNA، Leukemia،ALL،AML،CML، CLL

❑ مقدمه

میکـــرو RNA ها یا بـــه اختصـــار miRNA، توالی‌های کوچک غیر کد شونده‌ای هستند (۲۵-۱۹ نوکلئوتید) که در تنظیم بیان ژن‌ها پس از رونویسی نقش دارند [۲-۱]. میکرو RNA ها در بســـیاری از فرآیندهای ســـلولی نظیر تکثیر، تمایز و بقای ســـلولی شرکت دارند [۳]. طبق تحقیقات، در انواع ســـرطان‌ها، اختلال در بیان منظم miRNA ها طی مکانیســـم‌های متفاوتی از قبیل جهش افزایشـــی یا حذفی در ژن، رونویســـی نامتعارف از ژن‌های مربوطه و همچنین خطا در عوامل مرتبط با تکامل حیات، وجود دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که miRNA ها، بیومارکر های بالقوه‌ای برای پیش آگهی، تشـــخیص و درمان ســـرطان‌ها در انسان می‌باشند که نیاز به مطالعه گسترده‌تر دارند [۴].

بدخیمی‌های هماتوپوئتیک، گـــروه متنوعی از اختلالات با منشـــأ سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مغز استخوان و یا بافت‌های لنفاوی هســـتند که به نظر می‌رسد نوعی فرآیند کلونال باشند که در اثر نقایص ژنتیکی ایجاد می‌شوند [۵].

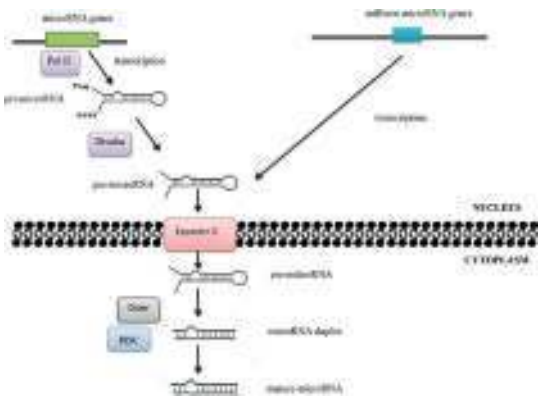
با توجه بـــه اهمیت miRNA ها در بیماری‌های مختلف و همچنیـــن در بیماران با بدخیمی‌های خونی در این مقاله قصد داریم به بررســـی انواع miRNA ها و همچنین نقش آن‌ها در تشخیص این بیماران بپردازیم.

❑ میکرو RNA ها و بیوژنز آن‌ها

میکرو RNA ها زیر گروه بزرگی از RNA های غیر کد کننـــده ۲۵-۱۹ نوکلئوتیدی می‌باشـــند که در تنظیم بیان ژن‌ها شرکت می‌کنند. همچنین این مولکول‌ها در بسیاری از فعالیت‌های ســـلولی نظیر همانند ســـازی، تمایز و مرگ ســـلولی نیز نقش دارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد بیان نادرســـت ژن‌ها در سلول‌های ســـرطانی، منجر به تغییراتی در میزان بیان میکرو RNA ها می‌شـــود که می‌توان از این تغییرات برای تشخیص سرطان استفاده نمود [۶].

بیوژنز میکرو RNA ها با ســـنتز یک رونوشت بلند به نام pri-miRNA آغاز می‌شود. به طور کلی pri-miRNA ها توســـط RNA پلیمراز II رونویسی و پلی آدلینه می‌شوند. در هسته، pri-miRNA توسط RNAse III که مخصوص برش RNA دو رشـــته‌ای به نام DORSHA می‌باشـــد به همـــراه DGCR8 بـــه pre-miRNA پردازش می‌شـــود. این پردازش اولیه منجر به ایجاد یک پیش ســـاز ســـنجاق ســـری ۱۱۰-۶۰ نوکلئوتیدی می‌شود که این میکرو RNA پیـــش ســـاز توســـط EXPORTIN-5 و فاکتـــور کمکی Ran-GTP به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. در سیتوپلاسم، RNAse III دیگری به نام Dicer منجر به پردازش نهایی میکرو RNA می‌شود.

یک رشـــته از میکرو RNA بالغ دو رشـــته‌ای (رشـــته راهنما)، وارد کمپلکس RISC شـــده و با پروتئین آرگونات که بخش ضروری در این کمپلکس می‌باشـــد متصل شده و کمپلکس miRISC ایجاد می‌شـــود. با توجه به اینکه فقط یک رشته می‌تواند نقش رشته راهنما را ایفا کند، در نتیجه رشـــته‌ای که حاوی جفت باز ضعیف در پایانه '۵ می‌باشد، به عنوان رشته راهنما انتخاب می‌شود. میکرو RNA اتصال یافته، پس از رونویسی ژن، بیان آن را از طریق برش یا مهار ترجمه mRNA هدف کنترل می‌کنند [۹-۷] (شکل ۱).



شکل ۱: بیوژنز miRNA [۱۰]

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

❑ تغییرات بیان میکرو RNA ها در سرطان‌های خونی

سرطان یک پروسه چند مرحله‌ای می‌باشد که سلول‌های عادی به لحاظ ژنتیکی تغییر می‌یابند. این سلول‌ها، از مرحله پیش از بدخیمی (آغاز) می‌شوند و به حالت تهاجمی سرطان (پیشرفت)، تغییر می‌یابند که می‌توانند به دیگر نقاط بدن نیز گسترش یابند (متاستاز). در نتیجه تغییر فنوتیپ سلولی، ویژگی‌های متمایزی ایجاد می‌شود که تکثیر خارج از کنترل سلول‌ها را منجر می‌شود. سلول‌های سرطانی می‌توانند به صورت مستقل از سیگنال‌های رشد تکثیر یابند، به سیگنال‌های بازدارنده رشد پاسخ ندهند، از مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) اجتناب کنند، بر محدودیت‌های رونویسی درون سلولی چیره شوند، رگ زایی را القا کنند و کلونی‌های جدید ناپیوسته را به تومور اولیه پیوند دهند [۱۱].

فقدان یا کمبود بازدارنده‌های تومور، منجر به اختلال در ارتباط با سرطان می‌شود. miRNA ها نقش مهمی در بسیاری از تنظیمات متابولیک و سلولی، به ویژه در کنترل تکثیر، تمایز و بقای سلول‌ها دارند [۲]. اختلال در بیان miRNA ها، در اکثر آزمایش‌ها به اثبات رسیده است [۱۲]. بیان میکرو RNA ها می‌تواند با انواع روش‌های مولکولی از قبیل RNA-sequencing, qRT PCR (quantitative real time PCR), in-situ hybridization و تکنیک‌های Microarray سنجیده شود. با توجه به اندازه کوچک میکرو RNAها این روش‌ها همگی بر پایه PCR (Polymerase chain reaction) می‌باشد که در سال‌های اخیر استفاده از این روش بسیار محبوب گردیده است [۱۳]. با توجه به میزان بیان میکرو RNA می‌توان با اندازه‌گیری آن‌ها برای تشخیص نوع سرطان، مرحله آن و دیگر ویژگی‌های بالینی استفاده کرد. استفاده از میکرو RNA ها در طبقه بندی سرطان نسبت به mRNA ها به طور قابل ملاحظه‌ای کارآمدتر می‌باشد و از آن‌ها می‌توان ابزاری به عنوان تشخیص نوع سرطان و هچنین مرحله آن استفاده نمود [۹].

❑ بیان میکرو RNA ها در لوسمی لنفوئیدی مزمن (CLL)

اولین داده‌های بالینی در ارتباط با اختلال در بیان میکرو RNA ها، با بیماری زایی در لوسمی لنفوئیدی مزمن (CLL) مرتبط بوده است. CLL یا بدخیمی لنفوسیت‌های CD+5 شایع‌ترین لوسمی در افراد بالای ۶۰ سال محسوب می‌شود. در این بیماری برخی از بیماران نیاز به درمان ندارند اما در گروهی دیگر، علیرغم درمان‌های فشرده، بیماری طی ۳-۲ سال پیشرفت کرده و منجر به مرگ می‌شود. در سال‌های اخیر فاکتورهای تشخیصی بسیاری شناسایی شده است که این فاکتورها دارای آنتی ژن ایمونوفنوتیپ سلول‌های سرطانی می‌باشند. جهش حذفی در 13q14.3، 11q23 و 6q12 و همچنین تریزومی ۱۲ رایج‌ترین ناهنجاری‌های مرتبط با CLL می‌باشند [۱۴-۱۳]. ژن‌های miR-15a و miR-16-1 که در 13q14.3 واقع شده‌اند، غالباً در افراد CLL دچار حذف می‌شوند و یا به میزان کمتر بیان می‌شوند. جهش حذفی در این ژن‌ها منجر به افزایش بیان Bcl2 می‌شود که خود در جلوگیری از مرگ سلولی نقش دارد. مطالعات نشان می‌دهد که بیان miR- 15a و miR-16-1 به طور معکوس با بیان Bcl2 در نمونه‌های CLL مرتبط است که این miRNA ها به طور منفی بیان Bcl2 را تنظیم می‌کنند [۱۵-۱۴].

طبق مطالعات انجام شده، محققان مشاهده کردند در بیماران let-7a، miR-181a، CLL و همچنین miR-30d کاهش می‌یابد. همچنین بیان بیش از اندازه miR-155 مشاهده شد. همچنین طبق مطالعه دیگری بیان بیش از اندازه miR-155 و کاهش بیان miR-150 و miR-92 مشاهده شد [۱۶]. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که miR-155 شایع‌ترین میکرو RNA در بدخیمی‌های سلول‌های لنفوسیتی رده B شناسایی شده است که همچنین از آن می‌توان به عنوان یک مارکر برای شناسایی و تشخیص استفاده کرد (جدول ۱) [۱۹-۱۷].

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

جدول ۱- miRNA های کشف شده در بیماران CLL

miRNA	نوع تنظیم	منبع
miR-181a	کاهش بیان	
let-7a	کاهش بیان	
miRNA-30d	کاهش بیان	[۱۶]
miRNA-155	افزایش بیان	
miRNA-150	کاهش بیان	
MiRNA-92	کاهش بیان	

❑ بیان میکرو RNA ها در لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL)

لوسمی ها شایع‌ترین نئوپلاسم های بدخیم دوران کودکی هستند که حدود ۴۱ درصد از کل بدخیمی‌های کودکان کمتر از ۱۵ سال را تشکیل می‌دهند. بالاترین میزان شیوع این بیماری در سنین ۴-۱ سال می‌باشد. لوسمی لنفوبلاستیک حاد حدود ۷۷ درصد کل لوسمی‌های دوران کودکی را شامل می‌شود در حالی که این میزان در بزرگسالان ۲۰ درصد گزارش شده است [۲۱-۲۰].

با توجه به تحقیقات انجام شده، می‌توان از انواع میکرو RNA ها که میزان بیان آن‌ها در این بیماری افزایش یا کاهش می‌یابد، برای تشخیص این نوع لوسمی استفاده کرد. با توجه به مطالعه انجام شده توسط Chengxin Luan و همکاران [۲۲]، در نمونه‌های مغز استخوان کودکان بیمار بیان miRNA-100, miRNA-196b و let-7e در مقایسه با نمونه کودکان سالم، کاهش داشته است در حالی که miRNA-128a و miRNA-181b بیان بالاتری داشته‌اند. طبق مطالعه دیگری، بیان میکرو RNA های miRNA-128b, miRNA-151, j-miRNA-5, miRNA-130b, miRNA-128a و miRNA-210 بالا بوده و بیان miRNA-128a و miRNA-128b به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بوده است [۲۳]. بر اساس مطالعه دیگری که انجام شده نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که بیشترین میزان بیان مربوط به miRNA-128b, miRNA-204, miRNA-218, miRNA-331 و miRNA-181b می‌باشد و پس از آن به ترتیب miRNA-20 و miRNA-331 بیان بالایی داشته‌اند (جدول ۲) [۲۴].

جدول ۲- miRNA های کشف شده در بیماران ALL

miRNA	نوع تنظیم	منبع
miR-100	کاهش بیان	
miRNA-196b	کاهش بیان	
let-7e	کاهش بیان	
miRNA-181b	افزایش بیان	
miRNA-130b	افزایش بیان	
j-miRNA-5	افزایش بیان	[۲۳]
miRNA-151	افزایش بیان	
miRNA-210	افزایش بیان	
miRNA-128a	افزایش بیان	
miRNA-128b	افزایش بیان	
miRNA-218	افزایش بیان	
miRNA-204	افزایش بیان	
miRNA-128b	افزایش بیان	[۲۴]
miRNA-331	افزایش بیان	
miRNA-20	افزایش بیان	

❑ بیان میکرو RNA ها در لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)

لوسمی میلوئیدی مزمن، یک اختلال کلونال سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد که جزو اختلالات میلوپرولیفراتیو تقسیم بندی می‌شود و ۱۵ درصد لوسمی را در بزرگسالان به خود اختصاص می‌دهد. این نوع لوسمی در ۹۵ درصد موارد همراه با یک ناهنجاری کروموزومی به نام فیلادلفیا (Ph) می‌باشد که این ناهنجاری در اثر جابجایی دو طرفه کروموزومی به دنبال شکست در باند q34 کروموزوم ۹ و شکست در باند q11 کروموزوم ۲۲ رخ می‌دهد [۲۵]. در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

نتیجه یک کمپلکس BCR-ABL ساخته می‌شود که منجر به ایجاد CML می‌شـــود. این بیماری با افزایش گلبول‌های ســـفید که از رده میلوئیدی منشأ می‌گیرند تظاهر می‌یابد. این بیماری بیشتر در سنین میانسالی مشاهده می‌شود. در مطالعـــات اخیر از میکرو RNA ها برای تشـــخیص CML استفاده می‌شود [۲۶].

طبـــق تحقیقات صـــورت گرفته، بیشـــترین اختلال در تنظیم miRNA ها در لوســـمی میلوئیدی مزمن مربوط به miR-10a, miR-17/92, miR-150, miR-203, miR-328 می‌باشـــد [۲۷]. در مطالعـــه‌ای کـــه توســـط پرویز فلاح و همکاران [۲۵] انجام شد، از گلبول‌های سفید خون محیطی تازه تشخیص داده شده بیماران CML که هیچ نوع درمانی دریافت نکرده بودند و همچنین افراد سالم، RNA استخراج گردیـــد و بـــا روش Stem-loop RT-PCR، میـــزان دو miR-150 و miR-155 اندازه گیری شـــد و نتایج نشان داد که میزان این دو میکرو RNA نســـبت به افراد ســـالم کاهش داشته است. طبق مطالعه دیگری، بیان miR-130a و miR-130b که توســـط BCR-ABL کنترل می‌شوند، منجر به کاهش بیـــان CCN3 که یک پروتئین مهارکننده رشد می‌باشد شـــده است [۲۸]. طبق تحقیقات دیگری که صورت گرفته است، نشان می‌دهد که بیان has-miR10a در بیماران CML کاهش داشـــته است. has-miR10a در تنظیم بیان USF2 نقش دارد و اختلال در تنظیم آن‌ها در رشد غیر عادی سلول‌ها در بیماران CML نقش دارد [۲۹]. طبق مطالعه دیگری نشان داده شد که در این بیماری میزان miRNA-155 و miRNA-106 کاهش یافته و همچنین میـــزان miR-16-1, miR-15a, miR-101, miR-568 افزایش می‌یابد (جدول ۳) [۳۰].

جدول ۳- miRNA های کشف شده در بیماران CML

منبع	نوع تنظیم	miRNA
[۲۵]	کاهش بیان	miRNA-150
	کاهش بیان	miRNA-155
[۲۹]	کاهش بیان	has-miR10a
	کاهش بیان	miRNA-155
	کاهش بیان	miRNA-106
[۳۰]	افزایش بیان	miRNA-16-1
	افزایش بیان	miRNA-15a
	افزایش بیان	miRNA-101
	افزایش بیان	miRNA-568

❑ بیان میکرو RNA ها در لوسمی میلوئیدی حاد (AML)

لوسمی میلوئیدی حاد، گروهی هتروژنوس از لوسمی‌های بدخیم ســـلول‌های پیش ساز سیستم خونساز بوده که قادر به بلوغ نرمال نمی‌باشند [۳۱].

طبق تحقیق به عمـــل آمده، در بیماران مبتلا به AML بیان miR-217 به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داشـــته و همچنین به دنبال درمان کامل این بیماران، بیان این میکرو RNA نســـبت به گذشته افزایش پیدا کرده است [۳۲]. در مطالعه دیگری که توســـط Hussein Fayyad-Kazan و همکاران انجام شـــده، میزان miR -150 و miR-342 در پلاســـمای بیماران AML در مقایسه با گروه کنترل بسیار کاهش داشـــته اســـت [۳۳]. طبق دیگر مطالعـــه‌ای که بر ســـرم بیماران مبتلا به AML انجام شده، بیان miR-223 سرمی به میزان قابل توجهی کاهش داشته است. همچنین براساس این مطالعه دریافتند میزان miR-223 در بیماران پس از درمان به میزان قابل توجهی افزایش داشـــته اســـت در حالی که در بیمارانی که شـــیمی درمانی دریافت نکرده بودند میزان این میکرو RNA همچنان در سطح پایین باقی مانده است و بیان این مولکول در این گروه از بیماران، پس از درمان افزایش یافته اســـت. در این مطالعه نتایج حاکی از آن است که بیان miR-223 در بیماران AML که درمان شـــده‌اند به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از افرادی است که درمان نشـــده‌اند. همچنین نتایج نشـــان داد که بیان پایین miR-223 ارتباط نزدیکی با ســـیتوژنتیک سلول‌های مغز اســـتخوان دارد در حالی که با ســـن، جنسیت، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها مرتبط نمی‌باشد [۳۴]. بر اساس آزمایش

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

دیگـــری که میزان miR-92a را در ســـرم بیماران AML ســـنجیدند، دریافتند که میزان بیان این میکرو RNA در مقایسه با افراد سالم کاهش داشته است (جدول ۴) [۳۵]

جدول ۴- miRNA های کشف شده در بیماران AML

منبع	نوع تنظیم	miRNA
[۳۲]	کاهش بیان	miRNA-217
[۳۳]	کاهش بیان	miRNA-150
	کاهش بیان	miRNA-342
[۳۴]	افزایش بیان	miRNA-223
[۳۵]	کاهش بیان	miRNA-92a

❑ نتیجه گیری

با توجه به یافته‌های به دســـت آمده، می‌توان نتیجه گرفت، میکرو RNA ها که در سرطان‌های خونی ایجاد می‌شوند بدون شک می‌توانند به عنوان ابزاری کلیدی در تشخیص زود هنگام بیماری‌ها به ویژه سرطان‌های خونی، نوع سرطان و مرحله آن به کار روند. در سال‌های اخیر شناسایی نقش این مولکول‌های کوچک در ایجاد ســـرطان‌های خونی به طور قابل ملاحظه‌ای گســـترش یافته اســـت و همچنین انتظار می‌رود در سال‌های آینده اســـتفاده از این بیومارکرها نه تنها برای تشـــخیص انواع سرطان بلکه به عنوان وسیله‌ای قابل اعتماد در تشخیص انواع بیماری‌ها استفاده شود.

References:

1- Emmanuel Kwateng Drokow et al. 2019. "Circulating microRNA as diagnostic biomarkers for haematological cancers: a systematic review and meta-analysis." Cancer Management and Research.

2- Leigh-Ann MacFarlane and Paul R. Murphy.2010 Nov. "MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer." Current Genomics.

3- Marilena V Iorio, Carlo M Croce. 2012 Mar; 4(3)." MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review." EMBO Mol Med.

4- Mott, Justin L. 2015 feb. "Overview of MicroRNA Biology." Seminars in Liver Disease.

5- Henry-Davidson.2017. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods.translated by Akbar Dorgolaleh. Tehran: Heydari.

6- Xinxin Wang et al. 26 May, 2014. "MicroRNAs as biomarkers in leukemia." stem cell investigation.

7- Shuibin Lin and Richard I. Gregory. 2015 June. "MicroRNA biogenesis pathways in cancer." Nature Reviews Cancer.

8- Yong Peng and Carlo M Croce. 28 January 2016. "The role of MicroRNAs in human cancer." Nature.

9- Yong Sun Lee and Anindya Dutta. 2009. "MicroRNAs in cancer."annual reviews.

10- Agnieszka Szymczyk et al. 2018. "Abnormal microRNA expression in the course of hematological malignancies." Cancer Management and Research.

11- Douglas Hanahan et al. JANUARY 07, 2000. "The Hallmarks of Cancer." Cell Press.

12- Stefano Volinia et al. February 14, 2006. "A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets." PNAS.

13- Thomas X Lu, Marc E Rothenberg. 2017 Oct 23. "MicroRNA." journal of allergy and clinical immunology.

14- Mario Acunzo & Carlo M. Croce. 16 August 2021. "Downregulation of miR-15a and miR-16-1 at 13q14 in." Citation Classic.

15- Amelia Cimmino et. August 3, 2005. "miR-15 and miR-16 induce apoptosis." PNAS.

16- S Marton et al. 08 November 2007. "Small RNAs analysis in CLL reveals a deregulation of miRNA expression and novel miRNA candidates of putative relevance in CLL pathogenesis." nature.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]

17- Stefan Costinean et al. 2009 Jun 11. "Src homology 2 domain–containing inositol-5-phosphatase and CCAAT enhancer-binding protein β are targeted by miR-155 in B cells of Eμ-MiR-155 transgenic mice." blood.

18- Hanne Due et al. April 2016. "miR-155 as a Biomarker in B-Cell Malignancies." BioMed Research International.

19- Sukhinder K. Sandhu et al. August 14, 2012. "miR-155 targets histone deacetylase 4 (HDAC4) and impairs transcriptional activity of B-cell lymphoma 6." PNAS.

20- Md Jobayer Hossain et al. 17 Sep 2014. "Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis." Journal of Cancer Epidemiology.

21- Marinescu C et al. 2015."Acute lymphocytic leukemia in adults. Pathologic features and prognosis." Rom J Intern Med.

22- Chengxin Luan et al. "The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy."onco targets and therapy.

23- D. L. Zanette et al. August 16, 2007. "miRNA expression profiles in chronic lymphocytic and acute lymphocytic leukemia." Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

24- Shuangli Mi et al. 2007. "MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia." PNAS.

25- P Fallah et al. 2015. "Expression pattern of key microRNAs in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase." ISLH.

26- Carla Di Stefano et al. November 26, 2015. "The roles of microRNAs in the pathogenesis and drug resistance of chronic myelogenous leukemia (Review)." spandidos publication.

27- Jane E. A. Gordon et al. 16 May 2013. "MicroRNAs in myeloid malignancies." British Journal of Haematology.

28- Ismael Soltani et al. 18 October 2016. "Downregulation of miR-451 in Tunisian chronic myeloid leukemia patients: potential implication in imatinib resistance." Hematology.

29- Xabier Agirre et al. December 2008. "Down-Regulation of hsa-miR-10a in Chronic Myeloid Leukemia CD34+ Cells Increases USF2-Mediated Cell Growth." Molecular Cancer Research.

30- Edurne San José-Enériz et al. 2009. "MicroRNA expression profiling in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations." Molecular Cancer.

31- Chetasi Talati, Kendra Sweet. 2018. "Recently approved therapies in acute myeloid leukemia: A complex treatment landscape."leukemia research.

32- Yi Xiao et al. April 24, 2017. "MicroRNA 217 inhibits cell proliferation and enhances chemosensitivity to doxorubicin in acute myeloid leukemia by targeting KRAS." Oncology letters.

33- Hussein Fayyad-Kazan, Nizar Bitar et al. 07 February 2013. "Circulating miR-150 and miR-342 in plasma are novel potential biomarkers for acute myeloid leukemia." Journal of Translational Medicine.

34- Guopan Yu, Zhao Yin et al. 06 November 2019. "Low serum miR-223 expression predicts poor outcome in patients with acute myeloid leukemia." Wiley.

35- Masami Tanaka et al. May 14, 2009. "Down-Regulation of miR-92 in Human Plasma Is a Novel Marker for Acute Leukemia Patients." plos one.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2022-06-28]