Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.2; 2018

Down-Regulation of miR-199b in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Mansoureh Amirkhani[1], Khadijeh onsory[1*]

1. Biology Department, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran

(Received: 2017/04/10 Accept: 2018/01/21)

Abstract

Background: *Acute Myeloid Leukemia (AML) is the second most prevalent blood cancer in Iran and the fifth prevalent cancer in the world, which involves 8% of all the cancers. MicroRNAs are a class of small non-coding RNAs which have recently been shown to play a crucial role in major cellular processes such as development and differentiation, which can change the genes regulation that may lead to cancer development. So far, the miR-199b expression has been studied in many types of solid cancers; therefore, the purpose of the present study was to determine the miR-199b expression in AML. type of blood cancer.*

Materials and Methods: *In the present case-control study, miR199b expression was investigated in 30 patients with AML admitted to Mirzakochak khan Jangali Hospital, in 2016, using Real time PCR and the results were compared with those of the same number of healthy individuals as control. Statistical analyses were performed using SPSS (version 19), Graphpad, and Prism 6 running t-tests. P values <0.05 were considered as significant.*

Results: *There was a statistically significant reduction in miR199b expression in patients as compared with control group (P=0.0001) while no correlation was observed between patients' age (P=0.545) and sex (P=0.704) with miR-199b down-regulation among the studied population.*

Conclusion: *Mir-199b, as a tumor suppressor, showed a reduction in its expression. Therefore, evaluation of expression of that can be used as a diagnostic agent and also a prognostic factor in patients with AML.*

Keywords: *Acute Myeloid Leukemia; miR-199b; Real time PCR*

** Corresponding Author: Khadijeh Onsory**
Email: onsory@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۲، ۱۳۹۷، صفحات ۱۱۰ تا ۱۱۵

کاهش بیان miR-199b در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد

منصوره امیرخانی[۱]، خدیجه عنصری[۱*]

۱- گروه زیست شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۶/۰۱/۲۱ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۶/۱۱/۱

چکیده:

سابقه وهدف: سرطان خون میلوئید حاد (*AML*)، دومین سرطان شایع در ایران و پنجمین سرطان در دنیاست که حدود ۸درصد از کل سرطان‌ها را به خود اختصاص داده است. *MicroRNAs*، گروهی از کوچکی از *RNAs* کوچک غیر کد شونده هستند که از طریق تنظیم پس از رونویسی، در فرآیندهای مهم سلولی از جمله تکامل و تمایز ایفای نقش می کنند و با ایجاد تغییر در بیان بسیاری از ژن‌های هدف باعث گسترش سرطان می‌شوند. بیان *miR-199b* در بسیاری از سرطان‌های جامد بررسی شده است، بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی بیان *miR-199b* در بیماران مبتلا به سرطان خون از نوع *AML* است.

مواد و روش‌ها: برای این منظور، در این مطالعه مورد-شاهدی، بیان *miR-199b* در ۳۰ بیمار مبتلا به *AML* مراجعه کننده به بیمارستان میرزاکوچک خان جنگلی، در سال ۱۳۹۵، توسط *Real time PCR* بررسی و با همان تعداد فرد سالم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزار *Grafpad prism* ۶ و (*SPSS* (۱۹ *version* و با بکار بردن *t-test* انجام شد. مقادیر $P<0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: سطح بیان*miR-199b* در بیماران مبتلا به *AML* در مقایسه با گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان داد که از لحاظ آماری نیز معنادار بود (P=0.0001). در حالی که ارتباط معناداری بین سن (P=0.545) و جنسیت بیماران (P=0.704) با کاهش بیان *miR-199b* در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشده است.

نتیجه‌گیری: بیان *miR-199b* به عنوان یک تومور سوپرسور کاهش نشان داده است. بنابراین، بیان آن می تواند به عنوان عامل تشخیصی و همچنین در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به *AML* بکار رود.

واژگان کلیدی: سرطان خون میلوئید حاد، *miR-199b*، *Real time PCR*

مقدمه:

سرطان خون حدود ۸درصد از کل سرطان‌های جمعیت انسانی و حدود ۷درصد مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌ها را به خود اختصاص داده است، به طوری که رتبه پنجم مرگ و میر در جهان و دوم در ایران را داراست. در این بین (AML Acute Myeloid Leukemia)، دومین سرطان خون شایع (۱۸/۵درصد) در ایران گزارش شده است(۱). شیوع AML به طورتقریبی ۲/۳ در هر ۱۰۰۰ هزار نفر است که با افزایش سن افزایش می‌یابد، به طوری که تخمین زده شده است تا سن ۶۵ سالگی ۱/۷ و پس از آن به ۱۶/۲ افزایش می‌یابد. میزان مرگ و میر ناشی از AML زیر ۱۰ سال ۰/۵ و ۲۰ نفر به ازای هر ۱۰۰هزار نفر در دهه نهم زندگی است(۲). این نوع از سرطان که شایع‌ترین نوع لوسمی حاد در میان بزرگسالان است، از مغز استخوان شروع و باعث شکل‌گیری تعداد زیادی گلبول سفید غیرطبیعی می‌شود و در صورتی که درمان نشود، به سرعت رو به وخامت می‌گذارد. درمان لوسمی بسیار پیچیده است و به سن، وضعیت سلامتی، نوع لوسمی و میزان پراکنده شدن آن بستگی دارد(۳). بلاست‌ها یا سلول‌های خونی سرطانی در سرطان خون AML غیرطبیعی‌هستند و به گلبول‌های سفید سالم تبدیل نمی‌شوند. سلول‌های خونی سرطانی در مغز استخوان و خون جمع شده و فضای کمتری برای گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های سالم باقی می‌ماند. در این هنگام، ابتلا به عفونت، خونریزی شدید و در نتیجه کم‌خونی حاصل می‌شود(۴). در دو دهه اخیر به نقش تنظیم‌کنندگی ژن‌های کدکننده MicroRNAs توجه ویژه‌ای شده است. microRNAs زیرگروه بزرگی از RNAs

نویسنده مسئول: خدیجه عنصری
پست الکترونیک: *onsory@gmail.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

غیرکدکننده هستند که روی بیان ژن‌ها تاثیر گذاشته و تغییر در بیان آن‌ها میتواند روی فرآیندهای زیستی مهم از جمله تکثیر، تمایز و آپوپتوز تاثیرگذار باشد(۵). نقش کلیدی miRNAs به عنوان تنظیم‌کننده‌های فرآیندهای مختلف سلولی نظیر زمان‌بندی تکاملی، تمایز بافتی، تکثیر سلولی، تکامل اندام، تداوم توانایی سلول بنیادی و آپوپتوز به اثبات رسیده است. تغییر بیان miRNAs در بسیاری از سرطان‌های انسانی گزارش شده است و شواهد مستدلی در این زمینه مبنی بر نقش کلیدی miRNAs به عنوان انکوژن یا سرکوبگر تومور در توسعه بسیاری از بدخیمی‌های انسانی وجود دارد(۶). طبق بررسیهای اخیر، مسیرهای مهمی برای تنظیم بیان ژن‌هایی شناسایی شده است که با واسطه microRNAs انجام میگیرند. miR-199b به عنوان تومورسوپرسور عمل کرده و کاهش بیان آن نقش مهمی در گسترش و پیشرفت سرطان بازی می‌کند. جایگاه miR-199b روی کروموزوم ۹ و در ۲/۲ Kb منطقه اینترونی بین اگزون ۱۴ و ۱۵ است که نقش تنظیمی مهمی در تمایز ایفا می‌کند(۷). با کاهش بیان آن، افزایش چشمگیری در میزان بیان ژن‌های درگیر در رشد و تکثیر سلولی و همچنین ژن‌های مسیر آپوپتوز سلولی ایجاد می‌کند. کاهش بیان miR-199b در بسیاری از سرطان‌های جامد از جمله سرطان‌های کولون، سرطان تخمدان، سرطان مثانه، مغز، اندومتریوم، کبد، ریه، تیروئید، کلیه، سرطان سینه و پروستات گزارش شده‌است، اما مطالعه‌های بسیار محدودی در مورد بررسی بیان آن در انواع سرطان خون مانند AML انجام شده است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر که برای نخستین بار روی جمعیت ایرانی انجام می‌شود، بررسی بیان miR-199b در بیماران AML و مقاسیه آن با گروه کنترل است.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه مورد–شاهدی (case-control)، که به صورت تصادفی انجام شده است، از ۳۰ بیمار مبتلا به AML مراجعه‌کننده به بیمارستان میرزا کوچک‌خان جنگلی، تهران، قبل از شروع شیمی درمانی و همان تعداد فرد سالم به عنوان کنترل در سال ۱۳۹۵، بعد از اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه طبق رهنمود اخلاقی نمونه‌گیری انجام شـد. محدوده سنی بیماران بین ۳۲ تا ۷۴ سال و محدوده سنی افراد سالم بین ۳۱ تا ۷۸ سال است. تشخیص نوع سرطان خون بـر اساس طبقه‌بندی FAB با رنگ‌آمیزی رومانوسکی لام خـون محیطی انجام شد. آزمـایش CBC برای بررسی خون محیطی بیماران به منظور انـدازه‌گیـری Hb، PLT، WBC و تعیین درصد بلاست بیماران به طور جداگانه انجام شد.

استخراج RNA و تهیه cDNA:

استخراج RNA از تمام نمونه‌های خون توسط محلول RNX-PLUS (شرکت سینا ژن) طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد و پس از بررسی کمی و کیفی RNA استخراج شده با استفاده از روش نانودراپ، سنتز cDNA با استفاده از Master mix 1 و master mix 2 (شامل oligo dT، Nuclease free water، dNTP، Random hexamer، آنزیم MMULV و بافر MMULV 10x است) طبق پروتکل انجام شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار Perl Primer طراحی و استفاده شدند(جدول۱).

جدول ۱: مشخصات و توالی پرایمرها

mir-199b	Sequences 5`→3`	دما(Tm)	جفت باز(bp)
Forward	GTTTGCCCAGTGTTTAGACTAT	51/11	متغیر
Reverse	GTGCAGGGTCCGAGGT	51/06	
GAPDH			
Forward	ATGGAGAAGGCTGGGGCT	62/05	124 bp
Reverse	ATCTTGAGGCTGTTGTCATACTTCTC	62/61	

Real time PCR:

تکثیر miR-199b و GAPDH برای اندازه‌گیری بیان ژن توسط Real time PCR براساس روش استاندارد به صورت نسبی انجام شد. تعیین کمیت نسبی به وسیله اندازه‌گیری افزایش تشعشع فلورنس در نتیجه اتصال رنگ سایبرگرین انجام شد. برای اندازه‌گیری کاهش یا افزایش بیان miR-199b، بیان آن با بیان کنترل ژن داخلی GAPDH مقایسه گردید. حجم نهایی برای واکنش Real time PCR، ۲۰ میکرولیتر بود. ۱۰ میکرولیتر از master mix برداشته و مقدار ۰/۵ میکرولیتر از هرکدام از پرایمرهای F و R و مقدار ۷/۵ میکرولیتر آب به آن اضافه شد. این حجم‌ها در استریپ‌های ۸ تایی اضافه شد. در هر استریپ ۱۸ میکرولیتر ریخته شد سپس به هر کدام از استریپ‌ها ۱/۵ میکرولیتر cDNA اضافه شد و برنامه آن طبق جدول ۲ تنظیم شد. پس از انجام واکنش داده‌های خام به صورت Ct از دستگاه استخراج شد و اندازه‌گیری میزان بیان با روش ΔΔCt انجام شد.

جدول ۲: برنامه حرارتی برای تکثیر miR199b و GAPDH

مرحله	چرخه	دما (درجه سانتی گراد)	زمان
واسرشتگی اولیه	۱	۹۵	۱۰ ثانیه
واسرشتگی	۵۰	۹۵	۵ ثانیه
اتصال و گسترش		GAPDH=۵۹ miR-199b=۵۲	۳۴ ثانیه

آنالیز آماری:

در پژوهش حاضر مقادیر متغیرهای کمی به صورت خطای معیار ± میانگین و مقادیر متغیرهای کیفی به صورت درصد فراوانی نشان داده شد. از آمار توصیفی برای تهیه جداول، رسم نمودارها و محاسبه شاخص‌های آماری استفاده شد. برای مقایسه میانگین بیان miR-199b بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون t نمونه‌های مستقل استفاده شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار Graphpad Prism تجزیه و تحلیل و مقادیر $p<0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

اطلاعات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۳ و منحنی‌های تکثیر و ذوب ژن miR-199b به ترتیب در تصاویر ۱ و ۲ قابل مشاهده هستند. نمودارهای منحنی تکثیر نمونه‌ها توسط اندازه‌گیری تغییرات میزان فلورسانس به وسیله دستگاه Real time PCR انجام شد که در آن تکثیر نمونه‌ها تایید کننده افزایش میزان محصول PCR است. تایید اختصاصی بودن عملکرد پرایمرهای طراحی شده و نیز عدم‌آلودگی به DNA ژنومی با بررسی پیک منحنی ذوب اختصاصی در دمای ۷۲/۵۹ درجه سانتیگراد انجام شد. محدوده سنی بیماران بین ۳۲ تا ۷۴ سال و میانگین سنی ۵۳ سال و محدوده سنی افراد سالم بین ۳۱ تا ۷۸ سال و میانگین سنی ۵۴/۵ سال است. انحراف معیار سن برای بیماران ±SD=9.81 و برای نمونه های سالم ±SD=10.03 است. بر اساس طبقه‌بندی FAB، بیشترین فراوانی بیماران

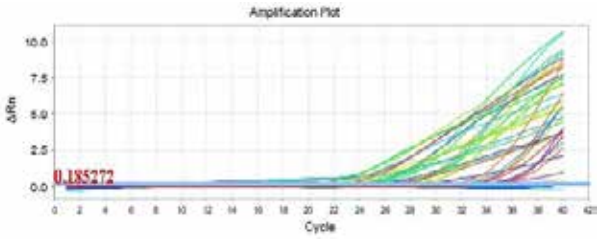
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

مربوط به زیرگروه M2 بوده است.

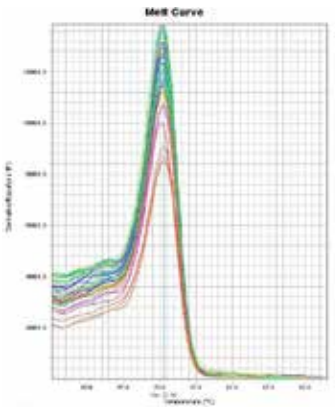
* FAB French American British

جدول ۳: مشخصات خون‌شناسی و معیار های ورود و خروج نمونه‌های بیمار

شاخص	اطلاعات
سن بیماران	Mean (±SD)
۳۲-۷۴	53 (±SD= 9/81)
جنسیت	تعداد بیماران (درصد)
مرد	۱۹ (۶۳/۳)
زن	۱۱ (۳۶/۷)
متغیرهای بالینی بیماران	تعداد بیماران (درصد)
سلول‌های سفید ($\times 10^9/L$)	
<10	۲۰(۶۶)
10 >	۱۰(۳۴)
هموگلوبین (g/dl)	
80≥	۲۴(۸۰)
80>	۶(۲۰)
پلاکت ($\times 10^9/L$)	
50≥	۱۳(۴۳)
50>	۱۷(۵۷)
بلاست مغز استخوان	
50≥	۱۲(۴۰)
50>	۱۸(۶۰)
دسته‌بندی بر اساس FAB*	
M1	۰(۰)
M2	۱۰(۳۴)
M3	۷(۲۴)
M4	۶(۲۰)
M5	۴(۱۳)
M6	۲(۶)
M7	۱(۳)

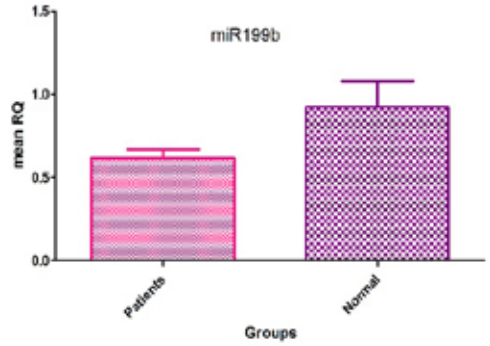


تصویر۱: منحنی تکثیر miR-199b



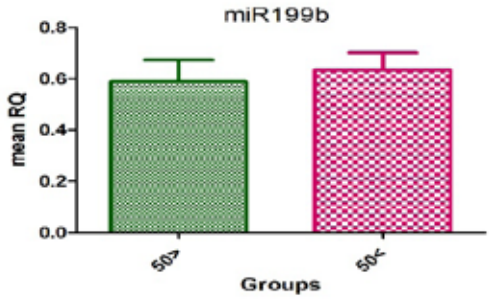
تصویر۲: منحنی ذوبmiR-199b

نتایج به دست آمده حاکی از آن است که میزان بیان miR-199b در افراد بیمار به طور میانگین ۱/۵ برابر نسبت به افراد نرمال کاهش داشته و از لحاظ آماری نیز معنادار است(P= 0.0001) (نمودار ۱).



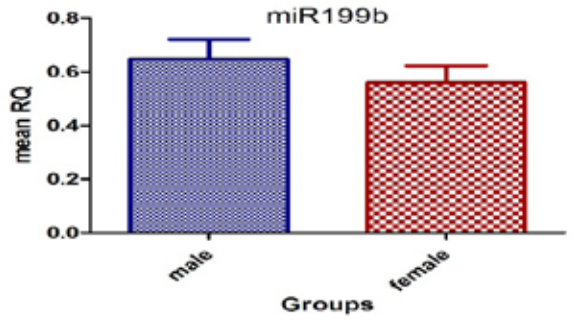
نمودار۱: مقایسه بیان miR-199b در بین بیماران و افراد سالم

۱۰ نفر (۳۳درصد) از بیماران در گروه سنی زیر ۵۰ سال و ۲۰ نفر (۶۶درصد) از آن‌ها بالای ۵۰ سال بودند که با بررسی نتایج بین این دو گروه ارتباط معناداری بین سن افراد و میزان بیان miR-199b مشاهده نشد (P<0/05) (نمودار ۲).



نمودار۲: مقایسه سن بیماران با بیان miR-199b

از بین بیماران، ۱۸ نفر(۶۰درصد) مرد و ۱۲ نفر (۴۰درصد) از آن‌ها زن بودند که نتایج ارتباط بین جنسیت و میزان بیان miR-199b نیز نشان‌دهنده عدم ارتباط جنس با خطر ابتلا به بیماری بود(P<0/05) (نمودار ۳).



نمودار۳: مقایسه جنسیت و بیان miR-199b

بحث:

نقش microRNAs در فرآیندهای حیاتی متنوعی از جمله رشد سلولی، تکوین، آپوپتوز و تمایز سلولی به اثبات رسیده است. اختلال در تنظیم miRNAs که به عنوان سرکوبگر تومور یا انکوژن فعالیت می‌کنند، موجب تومورزایی یا پیشرفت و گسترش سلول‌های سرطانی می‌شود. مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهد که

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

حدود ۵۰درصد از miRNAs انسانی با انواع سرطان‌ها در ارتباط هستند و بدین ترتیب، miRNAs به‌طور فزآینده‌ای به عنوان بیومارکرها و هدف درمانی مطالعه شدند. شناسایی miRNAs و ژن‌های هدف آن‌ها، افق روشنی را برای شناخت مسیرهایی که به سرطانی شدن سلول‌ها منجر می‌شوند، فراهم کرده است. از این رو می‌توان از این بیومولکول‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه در تشخیص، پیش‌بینی و درمان سرطان استفاده کرد(۸). microRNA-199b نقش تنظیمی مهمی در تمایز داشته و در انواع مختلف تومورهای انسانی مطالعه شده است(۱۰و۹). miR-199b در انواع مختلف سرطان‌های انسانی به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند و یک متوقف‌کننده تکثیر سلولی و مهارکننده تهاجم سلولی است که نقش مهمی در عدم گسترش و پیشرفت سرطان بازی می‌کند. در مطالعه حاضر که به بررسی بیان miR-199b در بیماران مبتلا به AML پرداخته است، نشان می‌دهد که میانگین بیان آن در بین بیماران در مقایسه با گروه کنترل ۱/۵ برابر کاهش داشته و ارتباط مستقیمی بین کاهش بیان آن با افزایش خطر ابتلا به این بیماری وجود دارد که از نظر آماری نیز معنادار بوده است(P=0.0001). همراستا با این تحقیق که برای اولین بار روی جمعیت ایرانی انجام شده است، در تحقیقی که Favreau و همکارانش در سال ۲۰۱۶ به بررسی بیان miR-199b در بیماران AML پرداختند، نشان دادند که miR-199b یک سرکوبگر تومور است و به طور قابل توجهی در بیماران AML کاهش می‌یابد که به تومورزایی و افزایش خطر ابتلا به این بیماری منجر شده است(۱۱). در این راستا پژوهشگران زیادی به بررسی بیان این miR در انواع سرطان‌ها در جمعیت‌های گوناگون پرداخته‌اند. نتایجی که در سال ۲۰۱۳، توسط Shang و همکارانش روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات انجام شد نیز حاکی از کاهش بیان miR-199b بوده است که با تنظیم منفی روی ژن هدف HIF-1α باعث گسترش و سرطانی شدن سلول‌ها می‌شود(۱۲). در تحقیقی که Fang روی بیماران مبتلا به سرطان سینه انجام داد، گزارش کرد که کاهش بیان miR-199b با هدف قرار دادن ژنHER2 ، باعث افزایش خطر ابتلا به این بیماری شده است(۱۳). بیان miR199b همچنین در بیماران مبتلا به سرطان کبد کاهش چشمگیری نشان داده است(۱۴). همچنین Pignot با تحقیق روی ۱۶۶ بیمار مبتلا به سرطان مثانه گزارش کرد که بیان miR-199b در بین این بیماران کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داده است(۱۵). در میان مطالعه Torres در سال ۲۰۱۲، که به بررسی چندین microRNA پرداخته است، کاهش بیان miR-199b در بیماران مبتلا به سرطان اندومتر به چشم می‌خورد (۸). همچنین در گزارش دیگری، کاهش بیان miR-199b با کاهش بقای سلول در سرطان تخمدان در ارتباط بوده است. در این مطالعه که بررسی روی مراحل پایین تا پیشرفته سلول‌های سرطان تخمدان انجام شده ، نشان داده است که فقدان این microRNA که در نتیجه خاموش‌سازی و کاهش بیان آن از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیک مانند متیلاسیون بوده است، باعث شده که بیان ژن‌های هدف که در تومورزایی نقش اساسی دارند افزایش یافته که این روند به افزایش و پیشرفت روند سرطانی شدن سلول‌ها منتهی شده است(۱۶).

در تحقیق دیگری نشان داده شده است که بیان miR-199b باعث تضعیف میزان تکثیر و رشد سلول‌های مغزی می‌شود و با متیله کردن جزایر CpG که در منطقه تنظیمی و بالادست پروموتور این ژن قرار دارد، باعث کاهش بیان آن شده و در نتیجه افزایش رشد سلول‌های مغزی در محیط کشت شده بیشتر شده است. miR-199b باعث تضیف مهاجرت و در نتیجه ممانعت از متاستاز سلول‌های سرطانی مغز شده است. همچنین تحقیقی که همین نویسنده روی بررسی بیان miR-199b در بیماران مبتلا به تومور مغزی انجام داده، نشان داده است که میزان بیان این microRNA در نمونه های متاستاتیک در مقایسه با سلول‌های سرطانی که هنوز متاستاز نداده‌اند افزایش داشته است(۱۷). در مطالعه‌ای روی کشت سلول‌های سرطانی مغز، کاهش بیان HES1 توسط miR-199b باعث تنظیم منفی میزان تکثیر و رشد بی‌رویه این سلول‌ها شده است. از طرفی افزایش بیان miR-199b، مانع بیان چندین ژن درگیر در رشد سلول‌های مغزی و کاهش پتانسیل جذب مواد توسط این سلول‌ها بوده است. در راستای این تحقیق که روی بیماران مبتلا به تومور مغزی نیز انجام شده است، سطح بیان miR-199b به طور قابل ملاحظه‌ای در ۶۱ بیمار در مرحله اولیه بیماری افزایش نشان داده و این میزان درمراحل پیشرفت بیماری به شدت کاهش داشته است. نتایج حاکی از آن بوده که ارتباط مستقیمی بین افزایش بقای بیماران با سطح بالای miR-199b در مقایسه با سطوح پایین آن گزارش شده است(۱۸). در مطالعه‌ای دیگر، با اضافه کردن miR-199b به محیط کشت سلول‌های سرطانی تیروئید، نشان داده است که وجود این مولکول باعث کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود(۱۹). در تعدادی از سرطان‌ها، کاهش بیان miR-199b با اندازه تومور، مرحله بیماری، تقسیم و پیش آگهی ضعیف بیماری ارتباط مستقیم داشته است(۲۰-۱۸). همچنین کاهش بیان miR-199b در بافت‌های پیش سرطانی و سرطانی مشاهده شده است در حالی که افزایش بیان آن باعث کاهش رشد سلولی و تشکیل و پیشرفت سلول‌های سرطانی شده است(۲۱و۱۵و۸). در مطالعه‌ای که Wang روی بیماران سرطان ریه انجام داد، مشاهده کرد که سطح miR-199b در این بیماران در مقایسه با افراد سالم کاهش قابل توجهی پیدا کرده است(۲۲). یکی از محدودیت‌های تحقیق حجم کم نمونه‌هاست که در مطالعه‌های بعدی بررسی بیان miR-199b در دیگر انواع سرطان‌ها و همچنین بررسی بیان ژن‌ها و microRNAs دیگر با استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری:

به طور کلی microRNAs می‌توانند ابزار مهمی در تشخیص زود هنگام بیماری و پیش آگهی آن و همچنین اهداف مهمی برای طراحی و گسترش درمان‌های جدید باشند. میتوان از miR-199b به عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص و پیش‌بینی این بیماری استفاده کرد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از پرسنل محترم بیمارستان میرزاکوچک‌خان جنگلی که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری کردندکمال تشکر و امتنان را داریم.

منابع:

1. Salehi M, Gohari MR, Vahabi N, Zayeri F, Yahyazade SH, Kafashian MR. Comparison of artificial neutral network and Cox regression model in survival prediction of breast cancer patient. JIUMS 2013;21:120-8.

2. Greer PJ, Foerster J, Lukens JN, et al. Wintrobes Clinical Hematology. Acute and Chronic Myeloid Leukemia 10th ed. 2005; 631-41.

3. Zand AM, Imani S, Sa'adati M, Borna H, Ziaei R, Honari H. Effect of age, gender, blood group on blood cancers types. Kowsar M J 2010;15:111-4.

4. Packson N, Menon BS, Zarina W, Zawiwi N. Why is acute leukemia more common in males? A possible gender determined risk linked to the ABO blood group genes. Ann Hematol 1999;78(5):233-6.

5. Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

and death. Curr Opin Genet Dev 2005; 5(15): 563-8.

6. Lal A, Navarro F, Maher CA, Maliszewski LE, Yan N, O'Day E. miR-24 Inhibits cell proliferation by targeting E2F2, MYC, and other cell-cycle genes via binding to seedless 3'UTR microRNA recognition elements. Mol Cell 2009;35(5):610-25.

7. Wang C, Song B, Song W, Liu J, Sun A, et al. Underexpressed microRNA199b-5p targets hypoxia-inducible factor-1alpha in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis of hepatocellular carcinoma patients. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(11):1630-7.

8. Torres A, Torres K, Pesci A, Ceccaroni M, Paszkowski T, et al. Deregulation of miR-100, miR-99a and miR-199b in tissues and plasma coexists with increased expression of mTOR kinase in endometrioid endometrial carcinoma. BMC Cancer 2012 Aug 24;12:369-80.

9. DeVere White RW, Vinall RL, Tepper CG, Shi XB. MicroRNAs and their potential for translation in prostate cancer. Urol. Oncol. 2009, 27, 307-11.

10. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 2006; 6(11):857-66.

11. Favreau AJ, McGlauflin RE, Duarte CW, Sathyanarayana P. miR199b, a novel tumor suppressor miRNA in acute myeloid leukemia with prognostic implications. Exp Hematol Oncol 2016;5:4-15.

12. Shang W, Chen X, Nie L, Xu M, Chen N, Zeng H, Zhou Q. MiR199b suppresses expression of hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) in prostate cancer cells. Int J Mol Sci 2013;14(4):8422-36.

13. Fang C, Zhao Y, Guo B. MiR-199b-5p targets HER2 in breast cancer cells. J Cell Biochem. 2013;114(7):1457-63.

14. Gao P., Wong C.C., Tung E.K., Lee J.M., Wong C.M., Ng I.O. Deregulation of microRNA expression occurs early and accumulates in early stages of HBV-associated multistep hepatocarcinogenesis. J. Hepatol. 2011;54:1177–84.

15. Pignot G., Cizeron-Clairac G., Vacher S., Susini A., Tozlu S., Vieillefond A., Zerbib M., Lidereau R., Debre B., Amsellem-Ouazana D., et al. Microrna expression profile in a large series of bladder tumors: Identification of a 3-miRNA signature associated with aggressiveness of muscle-invasive bladder cancer. Int. J. Cancer. 2013;132:2479–91.

16. Liu MX, Siu M KY, Liu SS, Yam JWP. Ngan HYS, Chan DW. Epigenetic silencing of microRNA-199b-5p is associated with acquired chemoresistance via activation of JAG1-Notch1 signaling in ovarian cancer. Oncotarget. 2014; 5(4): 944–58.

17. Andolfo I., Liguori L., de Antonellis P., Cusanelli E., Marinaro F., Pistollato F., Garzia L., de Vita G., Petrosino G., Accordi B., et al. The micro-RNA 199b-5p regulatory circuit involves Hes1, CD15, and epigenetic modifications in medulloblastoma. Neuro-Oncology. 2012;14:596–612.

18. Garzia L., Andolfo I., Cusanelli E., Marino N., Petrosino G., de Martino D., Esposito V., Galeone A., Navas L., Esposito S., et al. MicroRNA-199b-5p impairs cancer stem cells through negative regulation of HES1 in medulloblastoma. PLoS One. 2009;4:e4998.

19. Rossing M, Borup R, Henao R, Winther O, Vikesaa J, Niazi O, et al, Down-regulation of microRNAs controlling tumourigenic factors in follicular thyroid carcinoma. J Mol Endocrinol. 2012;48(1):11-23.

20. Wu X., Weng L., Li X., Guo C., Pal S.K., Jin J.M., Li Y., Nelson R.A., Mu B., Onami S.H., et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. PLoS One. 2012;7:e35661.

21. Lee Y.S., Dutta A. MicroRNAs: Small but potent oncogenes or tumor suppressors. Curr. Opin. Investig. Drugs. 2006;7:560–4.

22. Wang J, Zhou F, Yin L, Zhao L, Zhang Y, Wang J. MicroRNA-199b targets the regulation of ZEB1 expression to inhibit cell proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. Mol Med Rep. 2017;16(4):5007-14.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]