DOI: 10.48305/jims.2022.16290

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۵۹/هفته‌ی سوم فروردین ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۷ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱/۲۱

افزایش سطح بیان *SNHG5* در افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن در مقایسه با افراد نرمال

زهرا شاه پوری ارانی[۱]، محمدرضا حجاری[۲]، جواد محمدی اصل[۳]، نجم‌الدین ساکی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لوسمی میلوئیدی مزمن، نوعی بدخیمی میلوپرولیفراتیو است که همراه با جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ می‌باشد و تقریباً ۱۵ درصد از کل لوسمی‌ها را شامل می‌شود. *SNHG*ها زیرگروهی از RNAهای غیر کدکننده‌ی طویل هستند که به عنوان میزبانی برای RNAهای کوچک هسته‌ای در نظر گرفته می‌شوند. *SNHG5* به عنوان فاکتور تنظیم‌کننده‌ی بیان ژن در سرطان‌های مختلف از جمله لوسمی میلوئیدی مزمن مطرح می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه‌ی سطح بیان *SNHG5* در نمونه‌ی خون محیطی افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن نسبت به افراد نرمال و به دنبال آن بررسی این *SNHG* به عنوان یک بیومارکر بالقوه در این بیماران می‌باشد.

روش‌ها: این پژوهش با طراحی موردی- شاهدی انجام گرفت. ابتدا صحت ابتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با استفاده از کاریوتیپ، روش‌های مولکولی و سلولی تأیید گردید. پس از استخراج RNA از گلبول‌های سفید و سنتز cDNA، بیان ژن‌ها با استفاده از روش PCR زمان واقعی (PCR Real Time) سنجیده شد. در نهایت داده‌ها مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌های این پژوهش نشان داد که سطح بیان *SNHG5* در افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن نسبت به افراد نرمال به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد ($P < ۰/۰۰۱$). افزایش بیان می‌تواند حاکی از نقش بالقوه‌ی این مولکول در ایجاد و پیشروی این سرطان باشد

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر نشان‌دهنده‌ی نقش مؤثر *SNHG5* در پیشرفت لوسمی میلوئیدی مزمن می‌باشد و می‌توان به عنوان یک بیومارکر و هدف درمانی بالقوه در مطالعات آتی مورد تحقیق قرار گیرد.

واژگان کلیدی: Biomarkers؛ لوسمی میلوئیدی مزمن؛ Long non-coding RNA *SNHG5*

ارجاع: شاه پوری ارانی زهرا، حجاری محمدرضا، محمدی اصل جواد، ساکی نجم‌الدین. **افزایش سطح بیان *SNHG5* در افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن در مقایسه با افراد نرمال.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۵۹): ۶۸-۶۲

مقدمه

سرطان میلوئیدی مزمن (Chromic Myeloid Leukemia)، یکی از انواع بدخیمی‌های کلونال مزمن محسوب می‌شود که قابلیت تهاجم بالایی داشته و ۲۰ درصد از سرطان‌های بزرگسالان را شامل می‌شود (۱). نرخ سالیانه‌ی وقوع سرطان یک تا دو مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سطح جهان می‌باشد (۲). ویژگی شاخص برای شناسایی لوسمی میلوئید مزمن، حضور کروموزوم فیلادلفیا می‌باشد (۳). کروموزوم فیلادلفیا در نتیجه‌ی جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ می‌باشد که در نهایت منجر به ایجاد فیوژن بین ژن *ABL* از کروموزوم ۹ و ژن *BCR* از کروموزوم ۲۲ می‌باشد. فیوژن *BCR-ABL1* ایجاد شده، یک کدکننده‌ی آنکوپروتئین می‌باشد (٤). این آنکوپروتئین فعال شده در تکثیر، مرگ سلولی و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز مداخله می‌کند (۵). اولین روش درمانی در این بیماران، تجویز داروی ایماتینیب است. ایماتینیب، به عنوان یک داروی مهارکننده‌ی رقابتی تیروزین کینازی، با اتصال به آنکوپروتئین *BCR-ABL1*، آن را سرکوب کرده و سیگنال‌رسانی آن را متوقف می‌کند و در نتیجه، تکثیر سلول‌های سرطانی کاهش یافته و نرخ بقای ۵ ساله از ۳٤/۲ درصد به ۸۰ الی ۹۰ درصد افزایش می‌یابد (٦). با این وجود برخی از بیماران نسبت به

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور ، اهواز، ایران

۴- دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمدرضا حجاری: گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

Email: mohamad.hajari@gmail.com

ایماتینیب، مقاومت دارویی نشان داده که علت آن می‌تواند جهش در ژن *BCR-ABL*، نقص در بیان انتقال‌دهنده‌های دارویی و یا تغییرات اپی‌ژنتیکی باشد (۷).

سلول‌های سرطانی، الگوی متیلاسیون متنوعی را در DNA خود، مانند افزایش متیلاسیون در نواحی CpG پروموتوری نشان می‌دهند. به دنبال این مدیفیکاسیون، ژنوم سلول‌های سرطانی با ناپایداری کروموزومی، فقدان حک‌گذاری ژنومی و تغییرات بیان ژن، چه در مورد ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین و چه در مورد ژن‌های غیر کدکننده‌ی تنظیمی RNA، مواجه می‌شوند. با افزایش حجم داده‌های توالی‌یابی شده و مطالعات انجام شده بر روی این داده‌ها، اختلالات ژنتیکی زیادی در سرطان شناسایی شد. برخی از این اختلالات بر روی lncRNAها اثر می‌گذارد و با ایجاد اختلال در عملکرد آن‌ها، باعث تغییر بیان الگوی هدف‌شان می‌گردد (۸).

دانش نوین نشان می‌دهد که RNAهای غیر کدگذار طویل (Long non-coding RNA) LncRNA، نقش مهمی در تنظیم بیان ژنی دارند. LncRNAها رونوشت‌هایی با بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید بوده و به پروتئین ترجمه نمی‌شوند (۹).

ژن میزبان RNA هسته‌ای کوچک شماره ۵ که *SNHG5* (Small Nucloelar RNA Host Gene 5) نامیده می‌شود یکی از LncRNAهایی می‌باشد که نقش آن در تومورزایی و مقاومت دارویی مورد بررسی قرار گرفته است. این LncRNA که *U50HG* نیز نامیده می‌شود، ۵۲٤ جفت باز طول دارد و با داشتن ٦ اگزون، کدکننده‌ی RNA کوچک هسته‌ای U50 می‌باشد (۱۰). بیان غیرطبیعی SNHG5 در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان کلورکتال، سرطان معده، سرطان مثانه و برخی بدخیمی‌ها گزارش شده است (۱۱). میزان بیان *SNHG5* در لوسمی میلوئیدی حاد نیز افزایش قابل توجهی داشته و می‌توان از آن به عنوان یک بیومارکر بالقوه‌ی تشخیصی یاد کرد (۱۲).

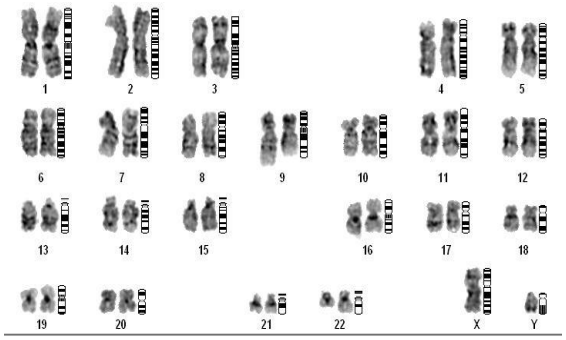
مطالعات He و همکاران نشان می‌دهد که *SNHG5* به نظر باعث افزایش مقاومت دارویی به ایماتینیب در بیماران CML می‌شود (۱۳).

از طرفی دیگر، پژوهش‌های Gao و همکاران نشان داد که *SNHG5* در تکثیر، تمایز و آپوپتوز رده‌ی سلولی K562 نقش تنظیمی دارد (۱٤). با این حال نقش این RNA در ایجاد و پیش روی سرطان CML تاکنون روشن نشده است.

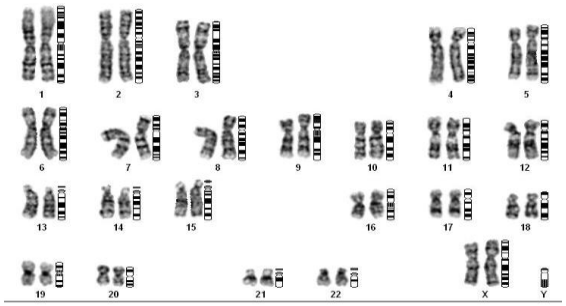
این مطالعه به منظور بررسی میزان بیان *SNHG5* در افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن طراحی و انجام شد. در این مطالعه برای اولین بار به بررسی میزان بیان این ژن در بیماران مبتلا به CML که تاکنون هیچ درمانی نشده‌اند و سپس مقایسه‌ی آن با افراد نرمال پرداخته شده است. نتایج حاکی از نقش بالقوه‌ی این RNA در این سرطان می‌باشد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، ۳۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن (*BCR-ABL*+) و ۳۰ فرد نرمال با تأیید وضعیت بیماری آن‌ها توسط بررسی سلول‌های خونی و کاریوتایپ مورد انتخاب قرار گرفت (شکل ۱). نمونه‌های انتخاب شده، با رعایت اصول اخلاقی، حفظ مشخصات بیماران و تأیید متخصص مرتبط مورد بررسی قرار گرفت. روند مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز با کد EE/1400.3.02.25145/scu.ac.ir مورد تائید قرار گرفت.



الف



ب

شکل ۱. نمونه‌ی کاریوتایپ مربوط به افراد شرکت‌کننده در پژوهش. در تصویر الف) کاریوتایپ فرد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن و واجد ترانسلوکاسیون ۹:۲۲ مشاهده می‌شود. در تصویر ب) کاریوتایپ فرد نرمال و فاقد ترانسلوکاسیون مشاهده می‌شود.

پس از جداسازی گلبول‌های سفید از خون با استفاده از محلول Lymphodex (BAGDIAGNOSTIES)، RNA کل با استفاده از محلول RNX- Plus (سیناژن، ایران) استخراج شد. کیفیت و کمیت RNAهای استخراجی با استفاده از ژل الکتروفورز و دستگاه نانودراپ مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از آن کیت رونویسی معکوس (Amplisense، روسیه) به منظور سنتز cDNA استفاده شد.

واکنش‌های RT-PCR با استفاده از دستگاه ریل تایم (USA) Rotor-Gene Q انجام گردید. برای انجام PCR از سایبرگرین

(RealQ Plus 2x Master Mix GreenAmpliqon) استفاده شد. سطوح بیان نسبی RNA با استفاده از مقادیر Ct محاسبه و سطح بیان ژن هدف نسبت به ژن مرجع، نرمالیز شد و در نهایت با استفاده از روش Livak ($2^{-\Delta CT}$) داده‌های بیان ژن مورد مقایسه قرار گرفت. در این پژوهش برای طراحی پرایمرها، نخست توالی ژن گونه‌ی انسان (Homo Sapience) از پایگاه داده‌ی Ensemble به صورت فایل Fasta تهیه شد و سپس با کمک پایگاه Primer Blast و نرم‌افزار Oligo طراحی پرایمرها صورت گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. توالی رفت و برگشت پرایمرهای ژن‌های SNHG5 و GAPDH

ژن	توالی پرایمر
SNHG5	F:GTAGCCAGTGAAGATAATGAATGTCG R: GATGGTTTTCTTATCAGCTTTTCACA
GAPDH	F: TTTGCGTCGCCAGCCGAG R: ACATGTAAACCATGTAGTTGAGGTC

Real time PCR با برنامه‌ی دمایی زیر برای هر دو ژن مورد استفاده قرار گرفت:

۱۵ دقیقه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و سپس ٤٠ چرخه به صورت ۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۳٤ ثانیه در دمای ٦٠ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و منحنی ذوب آن به صورت ۱ دقیقه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه در ٦٠ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵ ثانیه در ۹۸ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد.

توالی محصول حاصل از تکثیر *SNHG5* توسط توالی‌یابی سانگر تأیید شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری Graphpad نسخه‌ی ۸ استفاده گردید. آزمون Mann-Whitney برای ارزیابی بیان mRNA بین موارد بیمار و کنترل‌ها استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± SEM بیان گردید. مقدار P کمتر از ۵ درصد به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

کلیه‌ی بیماران مورد مطالعه توسط پزشک/ متخصص هماتولوژی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. این نمونه‌ها از افرادی در محدوده‌ی سنی بین ۲٤ تا ٦۲ تهیه شد. دقت به عمل آمد تا افراد بیمار منتخب در این پژوهش، درمان دارویی مرتبط با CML را نگرفته باشند. اطلاعات کلینیکی مرتبط با گروه بیمار و گروه نرمال در جدول ۲ آورده شده است.

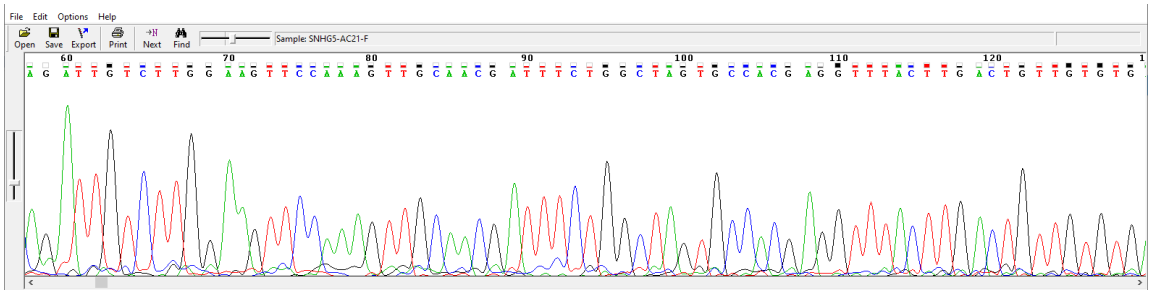
پس از بررسی و تأیید بیماران از لحاظ کاریوتیپ و روش مولکولی تشخیص فیوژن کروموزومی، در بررسی انجام شده میزان بیان *SNHG5* در نمونه‌های بیمار (n = ۳۰) نسبت به نمونه‌های شاهد (n = ۳۰) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تکثیر cDNA توسط روش Real time PCR از ژن‌های مورد نظر صورت پذیرفت و سپس صحت تکثیر ژن‌های مورد نظر توسط توالی‌یابی سانگر مورد تأیید قرار گرفت (شکل ۲). طول باند به دست آمده برای *SNHG5*، ۱۸۲ جفت باز و برای *GAPDH*، ۱۷۵ جفت باز بود. یافته‌ها نشان داد، سطح بیان ژن *SNHG5* (نرمال شده با بیان ژن کنترل داخلی: *GAPDH*) به میزان قابل توجهی (Fold change:2.85) در نمونه‌های بیمار افزایش می‌یابد ($P < ۰/۰۰۰۱$). نتایج آزمون Mann-Whitney نشان می‌دهد که میزان بیان این ژن به مراتب در نمونه‌های بیمار در مقایسه با گروه نرمال بیشتر است که نشان‌دهنده‌ی نقش بالقوه‌ی این ژن در سرطان می‌باشد (شکل ۳).

بحث

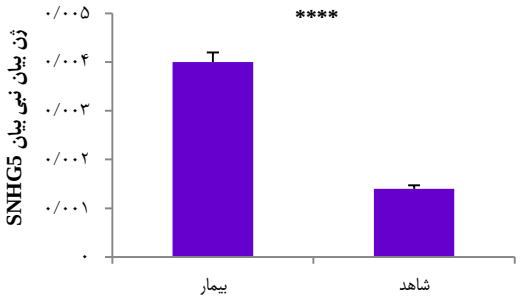
لوسمی میلوئیدی مزمن، تقریباً ۱۲ درصد از کل لوسمی‌های ایالت متحده و ۷ الی ۲۰ درصد از کل لوسمی‌های سراسر جهان را تشکیل می‌دهد (۱۵). توسعه‌ی بالینی مولکول‌های کوچک مهارکننده‌ی تیروزین کینازی (TKIs) در دهه‌ی گذشته، ماهیت CML را از یک بیماری انتهایی (Terminal disease) به یک بیماری فار مزمن تبدیل کرده است. پزشکان و بیماران آن‌ها اکنون گزینه‌های درمانی بهبودیافته‌ای در اختیار دارند که امکان کنترل طولانی‌مدت این بیماری را امکان‌پذیر می‌کنند (۱٦).

جدول ۲. مشخصات نمونه‌های مورد استفاده در مطالعه

گروه‌ها	تعداد	جنس	سن	WBC
نرمال	۳۰	۱۸ مرد	۱۷ نفر > ۳۰ سال	همگی زیر ۱۰۰۰۰
		۱۲ زن	۱۳ نفر > ۳۰ سال	
بیمار	۳۰	۱۴ مرد	۱۹ نفر < ۳۰ سال	۱۰۰۰۰ > ۹ نفر < ۱۸۰۰۰
		۱۶ زن	۱۱ نفر > ۳۰ سال	۲۱ نفر < ۱۸۰۰۰



شکل ۲. نتیجه‌ی تعیین توالی حاصل از تکثیر ژن *SNHG5* بعد از بررسی صحت تکثیر ژن مورد نظر



شکل ۳. نمودار تغییرات بیان ژن ***SNHG5*** در بین دو گروه نرمال و بیمار
(****: P < ۰/۰۰۰۱ از نظر آماری معنی‌دار است)

روش دارودرمانی با استفاده از ایماتینیب که در حال حاضر برای درمان این بیماران استفاده می‌شود، کارآمد و مؤثر است اما با توجه به محدودیت‌های استفاده در زنان باردار و شیرده و همچنین مقاومت دارویی مشاهده شده در برخی افراد، نیاز به یافتن روش‌های نوین احساس می‌شود. از طرف دیگر محصول فیوژن BCR-ABL1 در بسیاری از بیماران بعد از قطع TKI قابل مشاهده است، این وضعیت «بهبود بدون درمان» (Treatmet Free Remission) TFR نامیده می‌شود، که نشان دهنده‌ی یک درمان عملی و نه واقعی است (۱۷). در حقیقت درمان با TKI با ایده‌آل‌های درمانی فاصله دارد و قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض TKI همراه با عوارض جانبی مزمن، خطرات بالقوه برای سلامتی و تحمیل بار مالی گزاف به سیستم مراقبت‌های بهداشتی است. عدم تحمل TKI یک مشکل بالینی مکرر است. همچنین برخی بیماران دچار مقاومت به TKI گشته که باعث پیشرفت مرحله به مرحله‌ی این بیماری شده و نهایتاً منجر به مرگ بیمار می‌گردد. تمامی این‌ها در کنار هم نیاز به کشف استراتژی‌های جدید را روشن می‌کند.

RNAهای غیرکدگذار طویل، دسته‌ای از RNAها با طول کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشند که این مولکول‌ها در سطح اپی‌ژنتیکی، رونویسی و پس از رونویسی، نقش تنظیمی داشته و به عنوان کلیدی در تنظیم بازآرایی ساختار کروماتین، پردازش RNAهای کوچک، آپوپتوز و تنظیم چرخه‌ی سلولی نقش دارند (۱۸).

شناسایی lncRNAهای در حال گردش در مایعات بدن که با سرطان‌های مختلف همراهی دارند، برای ارزیابی‌های افتراقی بین افراد نرمال و افراد مبتلا به سرطان و شناسایی افراد مبتلا در مراحل ابتدایی بیماری با حساسیت و اختصاصیت بالایی بسیار مناسب هستند. علاوه بر این پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری، خطر متاستاز تومور و احتمال عود پس از جراحی با استفاده از این بیومارکرها قابل ارزیابی است (۱۹). اهمیت خانواده‌ی *SNHG*ها در سرطان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است به عنوان مثال *SNHG1* در سرطان کلورکتال همراه با افزایش بیان بوده است (۲۰).

SNHG5 نیز نمونه‌ای از RNAهای غیر کدگذار طویل است که بر روی کروموزوم 6q14.3 واقع شده و بیان غیر طبیعی این lncRNA در سرطان‌های مختلف مثل سرطان مثانه، سرطان سینه، سرطان کلون و غیره مشاهده شده است (۲۱). اولین پژوهش‌های انجام شده روی این lncRNA در سرطان CML مربوط به سال ۲۰۱۷ است که افزایش بیان این lnc را در افرادی که پس از دو سال تحت درمان بودند، با داروی ایماتینیب مقاومت دارویی از خود نشان می‌دادند، را بررسی کرده بود. در این پژوهش مشخص شد *lncSNHG5* علیه miR-205-5p به عنوان یک RNA رقابتی داخلی عمل کرده و از این طریق مقاومت به ایماتینیب را در بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن تنظیم می‌کند (۱۳).

مطالعات انجام شده توسط تیم He و همکاران، افزایش بیان ژن *SNHG5* و *ABCC2* را در سلول‌های خون محیطی جدا شده از افراد مبتلا را نسبت به افراد نرمال نشان داد که این افزایش بیان با همبستگی بین این دو ژن همراه بود. به دنبال بررسی‌های بیوانفورماتیکی، رابطه‌ی بین *SNHG5* و miR-205-5p تأیید شد و آزمایشات بعدی نشان داد که افزایش بیش از حد *SNHG5* منجر به سرکوب بیان miR-205-5p می‌گردد و رابطه‌ی بین *SNHG5* و miR-205- 5p همبستگی منفی دارد. ژن *ABCC2* به عنوان هدف برای miR-205-5p قرار گرفته و miR-205-5p بیان آن را مهار می‌کند. به دنبال این مطالعات نشان داده شد که *SNHG5* از طریق تنظیم بیان *ABCC2* مقاومت دارویی را تقویت می‌کند (۱۳).

مطالعات بعدی در سال ۲۰۱۹ توسط تیم Gao و همکاران بر روی رده‌ی سلولی K562 صورت گرفت و مشخص شد که *lncSNHG5* تکثیر، تمایز و آپوپتوز را در این رده‌ی سلولی تنظیم می‌کند. نتایج این تیم نشان داد که وقتی با استفاده از RNAهای مداخله‌گر فعالیت *SNHG5* مهار گردد، به دنبال آن تکثیر سلولی در رده‌ی سلولی K562 نیز متوقف می‌شود. *SNHG5* این اثرگذاری را از طریق افزایش بیان *CD42b*، *CD11b*، *CD14*، *GATA-1* و *β-globin* ایفا می‌کند. از طرف دیگر نتایج فلوسایتومتری نشان داد که سرکوب بیان SNHG5 باعث القای آپوپتوز، از طریق کاهش بیان *Bcl-2* و افزایش بیان *Bax* می‌شود (۱۴).

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار بر روی نمونه‌های بیماران مبتلا به سرطان CML انجام گرفت و نتایج مطالعه نشان داد که با افزایش بیان قابل توجه این lncRNA در خون افراد مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن در مقایسه با افراد نرمال مواجه هستیم. با توجه به اینکه همه‌ی مطالعات انجام شده درباره‌ی *SNHG5* افزایش بیان آن را در سرطان‌های متفاوت نشان داده است و به دنبال آن مطالعات انجام شده درباره‌ی بیان این lncRNA در لوسمی میلوئیدی مزمن نیز افزایش بیان آن را در خون محیطی افراد مبتلا تأیید می‌کند، می‌توان استفاده از این lncRNA را به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای تشخیص CML پیشنهاد داد. با توجه به محدود بودن تعداد نمونه‌ها و نامشخص بودن مکانیسم دقیق سیگنال‌رسانی ژن‌های پایین دست این مسیر، این مطالعه می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای تحقیق‌های بیشتر روی تعداد نمونه‌ی بیشتر در راستای اثبات نقش *SNHG5* در سرطان لوسمی میلوئیدی مزمن در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی کارشناسی ارشد و با شماره‌ی پژوهانه‌ی SCU.SB1400.12468 مصوب دانشگاه شهید چمران اهواز می‌باشد که با حمایت‌های مالی و معنوی این دانشگاه انجام شده است.

References

1. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. Blood 2009; 113(8): 1619-30.
2. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. J Natl Compr Canc Netw 2009; 7(9): 984-1023.
3. Kaleem B, Shahab S, Ahmed N, Shamsi TS. Chronic myeloid leukemia--prognostic value of mutations. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(17): 7415-23.
4. Usmani SZ, Yunus SA, Jamal Y. Overview of chronic myeloid leukemia patients in Pakistan in the pre-imatanib era. Asian Pac J Cancer Prev 2009; 10(6): 1039-40.
5. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. Blood 2012; 119(9): 1981-7.
6. Milosevic JD, Kralovics R. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative disorders. Int J Hematol 2013; 97: 183-97.
7. Takahashi N, Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase. Pharmacology 2011; 87(5-6): 241-8.
8. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell 2011; 43(6): 904-14.
9. Gao P, Wei GH. Genomic insight into the role of lncRNA in cancer susceptibility. Int J Mol Sci 2017; 18(6): 1239.
10. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia, dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol 2010; 3: 47.
11. Ma Z, Xue S, Zeng B, Qiu D. lncRNA *SNHG5* is associated with poor prognosis of bladder cancer and promotes bladder cancer cell proliferation through targeting p27. Oncol Lett 2018; 15(2): 1924-30.
12. Li J, Sun CK. Long noncoding RNA *SNHG5* is up-regulated and serves as a potential prognostic biomarker in acute myeloid leukemia. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22(11): 3342-47.
13. He B, Bai Y, Kang W, Zhang X, Jiang X. LncRNA SNHG5 regulates imatinib resistance in chonic myeloid leukemia via acting as a CeRNA against MiR-205-5p. Am J Cancer Res 2017; 7(8): 1704-13.
14. Gao B, Li S, Li G. Long noncoding RNA (lncRNA) small nucleolar RNA host gene 5 (*SNHG5*) regulates proliferation, differentiation, and apoptosis of K562 cells in chronic myeliod leukemia. Med Sci Monit 2019; 25: 6812-9.
15. Redaelli A, Bell C, Casagrande J, Stephens J, Botteman M, Laskin B, et al. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. Expert Rev Anticancer Ther 2004 ; 4(1): 85-96.
16. Efficace F, Cocks K, Breccia M, Sprangers M, Meyers CA, Vignetti M, et al. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. Crit Rev Oncol Hematol 2021; 81(2): 123-35.
17. Saglio G, Sharf G, Almeida A, Bogdanovic A, Bombaci F, Čugurović J, et al. Considerations for treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: a joint patient-physician perspective. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;

18(6): 375-9.
18. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene 2003; 22(39): 8031-41.
19. Shi T, Gao G, Cao Y. Long noncoding RNAs as novel biomarkers have a promising future in cancer diagnostics. Dis Markers 2016; 2016: 9085195.
20. Avazpour N, Hajjari M, Kazemi Nezhad SR, Tahmasebi Birgani M. SNHG1 long noncoding RNA is potentially up- regulated in colorectal adenocarcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2020; 21(4): 897-901.
21. Lee J, Ryu J, Lee C. Strong cis-acting expression quantitative trait loci for the genes encoding *SNHG5* and PEX6. Medicine (Baltimore) 2016; 95(52): e5793.

DOI: *10.48305/jims.2022.16290*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 659, 3rd Week, April 2022**

Received: 09.09.2021 Accepted: 28.11.2021 Published: 10.04.2022

Up-regulation of *SNHG5* Expression Level in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Compared with Normal Individuals

Zahra Shahpouri-Arani[1], Mohammadreza Hajjari[2], Javad Mohammadi-Asl[3], Najmaldin Saki[4]

Original Article

Abstract

Background: Chronic myeloid leukemia is a type of myeloproliferative malignancy that is associated with translocation between chromosomes 9 and 22 and accounts for approximately 15% of all leukemia. *SNHGs* are a subset of long non-coding RNAs that are considered to host small nuclear RNAs. *SNHG5* is a regulatory factor in gene expression in various cancers, including chronic myeloid leukemia. The aim of this study was to evaluate and compare the expression level of *SNHG5* in the peripheral blood sample of patients with chronic myeloid leukemia compared to normal individuals and then to evaluate *SNHG5* as a potential biomarker in these patients.

Methods: This study was conducted with a case-control design. First, the accuracy of chronic myeloid leukemia was confirmed using karyotype, molecular and cellular methods. After RNA extraction from white blood cells and cDNA synthesis, gene expression was measured using Real Time PCR. Finally, the data were statistically analyzed.

Findings: Findings of this study showed that the expression level of *SNHG5* in patients with chronic myeloid leukemia significantly increased compared to normal individuals ($P < 0.001$). Increased expression may indicate the potential role of this molecule in the development and progression of this cancer.

Conclusion: The present study demonstrates the effective role of *SNHG5* in the progression of chronic myeloid leukemia and can be investigated as a biomarker and potential therapeutic target in future studies.

Keywords: Biomarkers; Chronic myeloid leukemia; Case- control studies; Long non-coding RNA *SNHG5*

Citation: Shahpouri-Arani Z, Hajjari M, Mohammadi-Asl J, Saki N. **Up-regulation of *SNHG5* Expression Level in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Compared with Normal Individuals.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(659): 62-8.

1- MSc, Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
3- Assistant Professor, Department of Genetics, School of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
4- Associate Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
Corresponding Author: Mohammadreza Hajjari, School of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran; Email: mohamad.hajari@gmail.com