بررسی بیان ژن Survivin و واریانت پیرایشی جدید Survivin-2a در بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن

دکتر سیدمحمدامین موسوی*[۱]، نگین سیدگوگانی[۲]، دکتر ایرج اسودی کرمانی*[۳]

تاریخ دریافت: 1391/07/01 تاریخ پذیرش: 1391/09/28

چکیده

پیش زمینه و هدف: لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) نوعی بدخیمی خونی می‌باشد که در آن جابه جایی کروموزومی منجر به تکثیر بی رویه سلول‌های میلوئیدی و مقاومت به مرگ برنامه ریزی شده سلول می‌شود. مشخص شده است که بیش بیان Survivin با بهبودی ضعیف بیماران لوسمی و پاسخ کم به شیمی درمانی همراه است. با این حال مطالعات جامعی در مورد Survivin-2a که یک واریانت پیرایشی جدید Survivin می‌باشد، به خصوص در بیماران CML انجام نشده است. در مطالعه حاضر، الگوی بیان Survivin و Survivin-2a در بیماران CML مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های خونی ۹ فرد سالم و ۳۰ بیمار مبتلا به CML از مراجعه کنندگان به بیمارستان شهید قاضی طباطبایی تبریز جمع آوری شدند. در مجموع، ۲۴ بیمار در فاز مزمن (CP) و شش بیمار در فاز حاد (AP/BC) بودند. بررسی الگوی بیان ژن Survivin و Survivin-2a توسط واکنش رونویسی معکوس(RT-PCR) انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن Survivin در بیماران مرحله AP/BC به طور معنی‌داری بالاتر از مرحلهCP و افراد سالم می‌باشد. همچنین Survivin-2a در بیماران مرحله AP/BC در مقایسه با بیماران مرحله CP و افراد سالم بیان بالاتری داشت. به عبارتی، Survivin-2a در هر ۶ بیمار فاز AP/BC به میزان بالایی بیان شد. در حالی که از ۲۴ بیمار موجود در فازCP، فقط در ۴ بیمار به میزان کم بیان شد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، بیان بالای Survivin-2a مشابه با Survivin، با مرحله AP/BC بیماری مرتبط می‌باشد. از اینرو می‌توان از واریانت پیرایشی اخیر به عنوان یک مارکر تشخیصی و درمانی استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: مرگ برنامه ریزی شده سلول، لوسمی میلوئیدی مزمن، Survivin، Survivin-2a

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره هفتم، ص ۷۸۳-۷۷۶، ویژه‌نامه اسفند ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۷۴۱

Email: moosav_m@tabrizu.ac.ir

مقدمه

لوسمی میلوئیدی مزمن[۴] یکی از شناخته شده ترین انواع لوسمی می‌باشد که در آن جابجایی دو طرفه‌ی کروموزومی بین ژن Abl بر روی کروموزوم ۹ و ژن Bcr بر روی کروموزوم ۲۲ منجر به تشکیل کروموزوم فیلادلفیا می‌شود که مهم‌ترین مشخصه CML می‌باشد (۱). انکوپروتئین Bcr-Abl با فعالیت تیروزین کینازی غیرقابل تنظیم خود منجر به رشد بی‌رویه سلول‌های بنیادی خون ساز مغز استخوان، بقای بیش از حد سلول‌های میلوئیدی و مهار مرگ برنامه ریزی شده سلولی(آپوپتوز) می‌گردد (۲). امروزه راهکارهای مختلفی برای درمان CML پیشنهاد می‌شود که از آن جمله می‌توان به شیمی درمانی، درمان با اینترفرون آلفا، پیوند مغز استخوان و مهارکننده های اختصاصی فعالیت تیروزین کینازی Bcr-Abl اشاره کرد (۴،۳). امّا وجود برخی مشکلات از جمله مقاومت دارویی و عود مجدد بیماری مانع اصلی در موفقیت روش‌های درمانی می‌باشد (۶،۵).

---

[۱] استادیار، دکتری تخصصی بیوشیمی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[۳] استاد، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی، مرکز تحقیقات هماتولوژی- انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[۴] Chronic myeloid leukemia(CML)

یکی از مکانیسم‌های عمده در ایجاد مقاومت دارویی، مقاومت به مرگ برنامه ریزی شده سلول می‌باشد که عمدتاً به علت بیان بالای پروتئین‌های مهار کننده‌ی مرگ برنامه ریزی شده سلول (IAP)[1] رخ می‌دهد (۷). Survivin عضو جدیدی از این خانواده‌ی پروتئینی می‌باشد که به دلیل نقش دوگانه‌ی آن در مهار مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و پیشبرد چرخه‌ی سلولی توجه محققان بسیاری را به خود جلب کرده است (۸). بیان متمایز Survivin در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های نرمال و از سوی دیگر وجود ارتباط بین میزان بیان آن با درجه‌ی بدخیمی تومورها و مقاومت به درمان‌های مختلف از جمله شیمی‌درمانی، آن را به عنوان مارکر مولکولی در سرطان مطرح می‌سازد (۹). ژن Survivin که در بازوی بلند کروموزوم ۱۷ در جایگاه ۲۵ قرار دارد، دارای ۴ اگزون اصلی E1، E2، E3 و E4 می‌باشد (۹). علاوه بر واریانت اصلی Survivin، پنج واریانت پیرایشی 2B، 3B، 2α، 3α و ΔEx3 برای آن شناخته شده است که در نتیجه فرایند پیرایش متناوب RNA[2] ایجاد شده‌اند(۱۰). وجود این تعداد واریانت پیرایشی نشان دهنده‌ی تنظیم شدید این ژن و دخالت آن در عملکردهای متفاوت سلولی می‌باشد (۱۰). واریانت پیرایشی Survivin-2a یک واریانت جدید Survivin می‌باشد که در سال ۲۰۰۵ میلادی کشف شد (۱۱). این واریانت دارای قابلیت بر هم کنش فیزیکی با Survivin بوده و می‌تواند عملکردهای آنتی آپوپتوتیک آن را مختل نماید (۱۱).

یکی از شاخص‌ترین خصوصیات Survivin بیان بالا و متمایز آن در بافت‌های سرطانی در مقایسه با بافت‌های طبیعی می‌باشد (۱۲). بیش بیان این ژن در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان کولون، معده، کلیه، ریه، سینه، کبد، مثانه، تیروئید و نوروبلاستوما مشخص شده است. این در حالی است که در بافت‌های نرمال غیر تکثیر شونده‌ی افراد بزرگسال بیان این ژن غیر قابل تشخیص است (۱۳-۱۸). مشابه Survivin، واریانت Survivin-2a نیز بیان بالایی در سلول‌های سرطانی و تومورهای بدخیم دارد، به طوری که اثرات Survivin علیه مرگ برنامه ریزی شده سلولی را تضعیف می‌کند (۱۹). در حین طراحی این تحقیق، مطالعه جامعی در زمینه بیان واریانت پیرایشی Survivin-2a مخصوصاً در لوسمی، در دنیا و ایران انجام نشده بود. لذا مطالعه حاضر به منظور بررسی بیان ژن Survivin-2a در سیر بالینی بیماران مبتلا به CML طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های خونی مورد نیاز این تحقیق از بیماران مبتلا به CML از بیمارستان شهید قاضی طباطبایی تبریز با معرفی پزشک فوق تخصص انکولوژی و با رضایت کامل بیماران جمع آوری شدند. تشخیص مبتلایان به CML توسط همکاران پزشک و به صورت سیتوژنتیکی با توجه به وجود کروموزوم فیلادلفیا و به صورت مولکولی با توجه به Bcr-Abl انجام شد. همچنین پرونده پزشکی بیماران به منظور تشخیص فاز بیماری و مشخصات بالینی بیماران مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع ۳۰ نمونه خونی از بیماران مبتلا به CML و ۹ نمونه از افراد سالم (به عنوان گروه کنترل) جمع آوری شدند. لازم به ذکر است محدودیت در مراجعه بیماران به بیمارستان، فوت بیماران و همچنین منطبق نبودن روش‌های درمانی برخی بیماران مرجوعی با روش مورد مطالعه این تحقیق، از محدودیت‌های تعداد بیماران در این مطالعه محسوب می‌شود.

جدا سازی لکوسیت های تک هسته‌ای از نمونه‌های خونی:

نمونه‌های خونی تهیه شده از بیماران و افراد سالم در فالکون حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (سیناژن، تهران)، به میزان دو برابر با محلول PBS[3] رقیق شد. برای جداسازی لکوسیت های تک هسته‌ای خون، ml ۴ محلول فایکول (بیوژن، مشهد) به خون رقیق شده، اضافه گردید و به مدت ۲۰ دقیقه دور rpm ۳۰۰۰ سانتریفوژ شد (۲۰). لایه میانی که حاوی لکوسیت های تک هسته‌ای بود توسط پیپت پاستور به فالکون استریل منتقل شده و با PBS شستشوداده شد. رسوب سلولی حاصل تا مرحله استخراج RNA در دمای ۸۰- نگهداری گردید.

استخراج RNA و واکنش رونویسی معکوس (RT-PCR):

استخراج RNA از نمونه‌های خونی بیمار و سالم، با استفاده از محلول Rimazoles (Teifarafarayand، تهران) انجام شد. بعد از افزودن محلول Rimazoles، RNA توسط محلول کلروفرم (Merck، آلمان) جداسازی و با استفاده از ایزوپروپانول (Merck، آلمان) رسوب داده شد. رسوب RNA پس از شستشو توسط اتانول (Merck، آلمان) در ۰/۱% EDTA (سیناژن، تهران) نگهداری گردید. کمیت و کیفیت RNA حاصله با استفاده از اسپکتروفتومتری UV و الکتروفورز ژل اگارز مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر یکسان از RNA مربوط به هر نمونه خونی (۱ میکروگرم) با آنزیم DNaseI (فرمنتاز، کانادا) تیمار و سپس با استفاده از پرایمر oligo dT (فرمنتاز، کانادا) و طی واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم رونویسی

[1] Inhibitor of apoptosis protein
[2] Alternative splicing
[3] Phosphate Buffer Saline

معکوس RevertAidTM M-MLV (فرمنتاز، کانادا) به cDNA تبدیل شدند.

واکنش Nested PCR

در این تحقیق، ژن β2m[1] به عنوان کنترل داخلی انتخاب شد. برای تکثیر ژن β2m، Survivin و Survivin-2a از پرایمرهای ارائه شده در جدول ۱ که توسط شرکت Eurofins MWG Operon (آلمان) سنتز شده بود، استفاده گردید (۱۳ و ۱۴). شماره دستیابی ژن‌های تحت مطالعه، توالی و جایگاه پرایمرها و طول محصولات PCR در جدول ۱ آورده شده است. واکنش PCR برای ژن Survivin-2a و Survivin در دو مرحله و با استفاده از پرایمرهای داخلی و خارجی صورت گرفت. واکنش PCR با استفاده از ۲/۵ میکرولیتر از cDNA سنتز شده به همراه $MgCl_2$ ۱/۵mM، ۰/۲ mM dNTP، ۲/۵ میکرولیتر بافر ۱۰x، آنزیم Taq پلیمراز به میزان ۱۰۰ µl / ۲/۵ unit (سیناژن، تهران)، پرایمرهای رفت و برگشتی هر کدام به غلظت ۰/۵µM و آب در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد. شرایط PCR ژن Survivin-2a به ترتیب، دناتوراسیون اولیه C ۹۵° به مدت ۲ دقیقه، دناتوراسیون C ۹۴° به مدت ۳۰ ثانیه، Annealing C ۵۶° به مدت ۳۰ ثانیه، Extension C ۷۲° به مدت ۳۵ ثانیه و Final Extension C ۷۲° به مدت ۵ دقیقه، به تعداد ۳۵ سیکل در مرحله اول و ۲۵ سیکل در مرحله دوم و همچنین برای ژن Survivin به صورت دناتوراسیون اولیه C ۹۵° به مدت ۲ دقیقه، دناتوراسیون C ۹۴° به مدت ۳۰ ثانیه، Annealing C ۵۷° به مدت ۳۰ ثانیه، Extension C ۷۲° به مدت ۱ دقیقه و Final Extension C ۷۲° به مدت ۵ دقیقه، به تعداد ۳۵ سیکل در مرحله اول و ۳۰ سیکل در مرحله دوم انجام شد. پس از انجام واکنش PCR، برای اطمینان از تکثیر بهینه‌ی قطعه‌ی موردنظر، محصول PCR توسط الکتروفورز ژل آگارز (سیناژن، تهران) ۱/۵ درصد از هم تفکیک و با محلول اتیدیوم برماید (سیگما، امریکا) آشکارسازی شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

به منظور کمی کردن بیان ژن، تصاویر مربوط به الکتروفورز ژل آگارز توسط نرم افزار UVItec مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و پس از تعیین حجم باندها، شاخص بیان ژن در هر نمونه (نسبت حجم باند مذکور به حجم باند β2m) محاسبه گردید. در نهایت داده‌های حاصل، با استفاده از نرم افزار SPSS 14.0 و تست آماری one-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و داده‌های با ارزش P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند.

[1] β2 microglobulin

یافته‌ها

در این تحقیق ۳۰ نمونه خونی بیماران مبتلا به CML (۱۷ مرد و ۱۳ زن) که در طول یک سال و نیم اخیر به بیمارستان شهید قاضی طباطبایی تبریز مراجعه نموده‌اند، مورد مطالعه قرار گرفت. میانگین سنی بیماران ۴۴ سال بود. نمونه‌ها در دو گروه مزمن (CP) و گروه حاد (AP/BC) تحت نظر پزشک متخصص طبقه بندی شدند که ۲۴ بیمار در فاز CP و ۶ بیمار در فاز AP/BC تشخیص داده شد. اکثر بیماران فیلا دلفیا مثبت بوده و تحت درمان با داروهای رایج از قبیل ایماتینب، هیدروکسی اوره و بوسولفان قرار گرفتند. لازم به ذکر است که ۹ نمونه خونی از افراد سالم که از نظر سوابق فامیلی دارای هیچ نوع سرطانی نبوده اند، نیز به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات بیماران در جدول ۲ آمده است.

درنتایج حاصل از RT-PCR نیمه کمی، باند ۲۶۶ جفت بازی مربوط به Survivin-2a قابل تشخیص بود. همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، بررسی نتایج حاصل از RT-PCR و الکتروفورز ژل آگارز نشان داد که در بیماران مبتلا به CML تفاوت معنی‌داری در سطح بیان Survivin-2a در فازهای مختلف بیماری وجود دارد. به طوری که Survivin-2a به طور غالب در همه بیماران فاز AP/BC بیان شد (شکل ۱)، در حالی که از ۲۴ بیمار موجود در فازCP، فقط در ۴ بیمار به میزان کم بیان شد. همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، شدت بیان Survivin-2a نسبت به β2m در فاز CP در مقایسه با افراد سالم اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P=۰/۱۰۳). این در حالی است که شدت بیان Survivin-2a نسبت به β2m در فازAP/BC در مقایسه با افراد سالم و همچنین بیماران فاز CP به طور معنی‌داری افزایش یافته است. آنالیز آماری مربوط به این فاز در مقایسه با افراد سالم P=۰/۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۶ را به دست داد که از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شود. به عبارتی می‌توان گفت میانگین بیان Survivin-2aدر بیماران فاز AP/BC نسبت به افراد سالم به میزان ۸۴/۲% افزایش یافته است.

علاوه بر واریانت پیرایشی Survivin-2a بیان ژن Survivin نیز مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، بررسی بیان ژن Survivin، تفاوت معنی‌داری در سطح بیان Survivin در فازهای مختلف بیماری نشان داد. Survivin به طور غالب در همه بیماران فاز AP/BC بیان شد، در حالی که از ۲۴ بیمار موجود در فاز CP، ۱۴ بیمار Survivin منفی بودند و در ۱۰ بیمار فاز CP به میزان کم بیان شد (شکل ۳). همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، شدت بیان Survivin نسبت به β2m در فاز CP در مقایسه با افراد سالم اختلاف معنی‌داری نشان

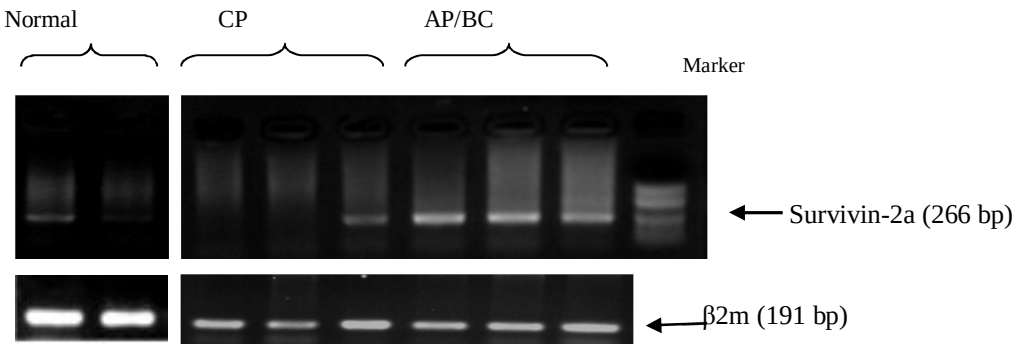
نداد (P=۰/۴۴).اما در بیماران فاز AP/BC شدت بیان Survivin نسبت به β2m در مقایسه با افراد سالم و همچنین بیماران فاز CP به طور معنی‌داری افزایش یافته است. آنالیز آماری مربوط به این فاز در مقایسه با افراد سالم P=۰/۰۰۰۰۰۷ را به دست داد که از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شود.

جدول شماره (۱): توالی پرایمرهای طراحی شده برای تکثیر ژن β2m، Survivin و Survivin-2a

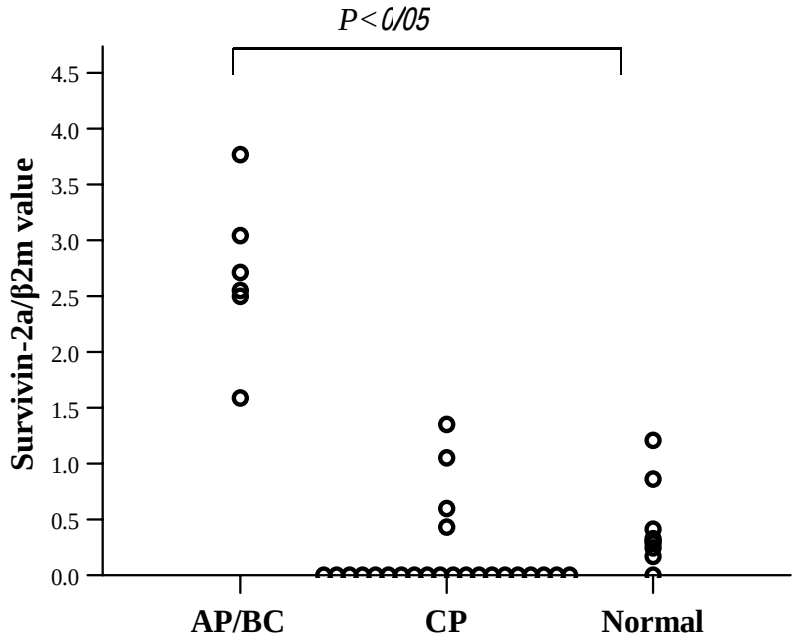
پرایمر β2m (NM004048): قطعه حاصل از PCR، ۱۹۱ جفت باز می‌باشد.
پرایمر جلویی ´5'- CTA CTC TCT CTT TCT GGC CTG-3
پرایمر برگشتی ´5'- GAC AAG TCT GAA TGC TCC AC-3
پرایمر های Survivin-2a (AY795969): قطعه حاصل از PCR، ۲۶۶ جفت باز می‌باشد.
پرایمر جلویی خارجی '5'-TGG CAG CCC TTT CTC AAG-3'
پرایمر برگشتی خارجی '5'- AAC CCT CCC ATA CTA AGT GTC -3'
پرایمر جلویی داخلی '5'-ACC ACC GCA TCT CTA CAT TC- 3'
پرایمر برگشتی داخلی '5'- AAC CCT CCC ATA CTA AGT GTC -3'
پرایمر های Survivin (NM001168): قطعه حاصل از PCR، ۵۵۶ جفت باز می‌باشد.
پرایمر جلویی خارجی '5'-TGG CAG CCC TTT CTC AAG-3'
پرایمر برگشتی خارجی '5'-GAG AGA GAG AAG CAG CCA C-3'
پرایمر جلویی داخلی '5'-ACC ACC GCA TCT CTA CAT TC- 3'
پرایمر برگشتی داخلی '5'- CTG GTG CCA CTT TCA AGA C -3'

جدول شماره (۲): مشخصات بیماران مبتلا به CML

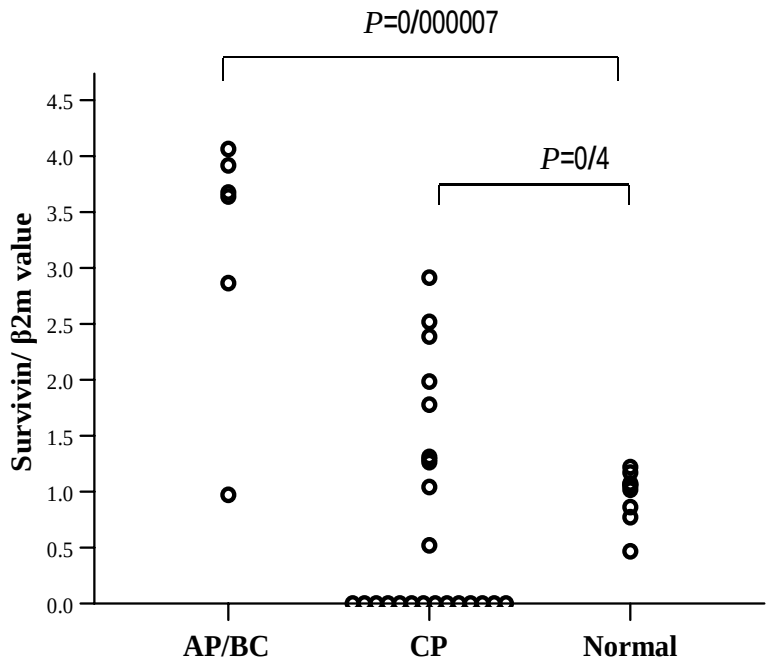
تعداد بیماران	۳۰
جنس	۱۷مرد/۱۳ زن
میانگین سنی	۴۴ سال (۶۵-۲۴)
فاز بیماری	۲۴CP/ ۶AP/BC



شکل شماره (۱): بررسی الکتروفورزی بیان واریانت پیرایشی Survivin-2a در بیماران CML. بیان ژن Survivin-2a با استفاده از فن RT-PCR و الکتروفورز ژل آگارز در بیماران فاز AP/BC و CP (الف) و افراد سالم (ب) مورد بررسی قرار گرفت. شکل ارائه شده نمونه‌ای از نتایج تعدادی از بیماران و افراد سالم می‌باشد.



شکل شماره (۲): نمودار نسبت بیان Survivin-2a به β2m، اندازه گیری بیان ژن Survivin-2a در سه گروه AP/BC، CP و افراد سالم با استفاده از فن RT-PCR نیمه کمی و نرم افزار UVItec مورد بررسی قرار گرفت. β2m به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. داده‌های P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند.



شکل شماره (۳): نمودار نسبت بیان Survivin به β2m، اندازه گیری بیان ژن Survivin در سه گروه AP/BC، CP و افراد سالم با استفاده از فن RT-PCR نیمه کمی و نرم افزار UVItec مورد بررسی قرار گرفت. β2m به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. داده‌های P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند.

بحث و نتیجه گیری

تاکنون مطالعات گسترده‌ای در زمینه نقش Survivin در سرطان‌های مختلف صورت گرفته است. به عنوان مثال بیان بالای Survivin در سرطان‌های کولون، معده، کلیه، ریه، سینه، کبد، مثانه، تیروئید، نوروبلاستوما و نیز در بیماران مبتلا به ALL[1]، AML [2] و CML گزارش شده است (۲۱-۱۳). بیش بیان Survivin در بیماران مبتلا به لوسمی با بهبودی ضعیف بیماران، پاسخ کم به شیمی درمانی و عود بیماری همراه بوده است (۲۴-۲۲). از طرفی مطالعات نشان داده‌اند که واریانت پیرایشی جدید Survivin-2a به عنوان آنتاگونیست Survivin عمل کرده و خاصیت آنتی آپوپتوتیک آن را تضعیف می‌کند. در نتیجه می‌تواند سلول‌های بدخیم را نسبت به شیمی درمانی حساس تر کند (۱۱). از اینرو مطالعه بیان این واریانت پیرایشی در بیماران مبتلا به CML و بررسی نقش آن می‌تواند حائز اهمیت باشد. در مطالعه حاضر، بیان Survivin-2a در بیماران مبتلا به CML مورد تحقیق قرار گرفت.

نتایج حاصل از این مطالعه، بیان واریانت پیرایشی Survivin-2a را در بیماران مبتلا به CML تأیید کرد. از طرفی، بیان Survivin-2a در بیماران فاز AP/BC در مقایسه با بیماران فاز CP و افراد سالم به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. لذا می‌توان گفت Survivin-2a می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده در تشخیص فاز بیماری و میزان پیشرفت CML محسوب شود و به عنوان مارکر تشخیصی و درمانی مورد بررسی‌های بیشتر قرار گیرد. همچنین در نتایج حاصل از مطالعه ما مشابه با Suvivin-2a، بیان واریانت اصلی Survivin نیز با پیشرفت سیر بیماری از CP به AP/BC افزایش معنی‌داری نشان داد. می‌توان چنین استنباط کرد که بیان بالای Survivin تنها دلیل ایجاد مقاومت دارویی در بیماران CML نمی‌باشد، بلکه در این میان مسیرهای دیگری مثل Survivin-2a نیز باید مورد توجه قرار گیرد. چرا که همراه با افزایش بیان Survivin در فاز AP/BC، بیان واریانت Survivin-2a نیز بالا می‌رود تا خاصیت آنتی‌آپوپتوتیک Survivin را تضعیف می‌کند.

این یافته مطابق با مطالعات قبلی مبنی بر بیش بیان Survivin-2a در بیماران مبتلا به سرطان معده به همراه افزایش بیان Survivin می‌باشد که مشخص شده است این واریانت پیرایشی نقش عمده‌ای در پیشروی تومور و متاستاز ایفا می‌کند (۲۲). بیان واریانت پیرایشی Survivin-2a در تومورهای مدولوبلاستومای انسانی و نیز رده سلولی Daoy آشکار شده است (۱۱). در مطالعه مشابه، بیان Survivin-2a در نمونه‌های حاشیه تومور تیروئید نسبت به نمونه‌های توموری و غیر توموری بالاتر بوده است (۱۴). در حال تهیه این مقاله گزارشی توسط Speletas و همکاران ارائه گردید که بیان Survivin-2a در بیماران CML را با دید متفاوتی از مطالعه ما بررسی کردند (۲۴). آن‌ها نشان داده‌اند که بیان واریانت پروآپوپتوتیک Survivin-2a به طور معنی‌داری با زیر نوع‌های Bcr-Abl بیماران مرتبط است (۲۴). به طوری که بیماران با زیر نوع b2a2 بیان بسیار بالاتری را در مقایسه با بیماران دارای زیر نوع b3a2 نشان می‌دهند. این یافته توجیه می‌کند که بیماران با زیر نوع b2a2 پاسخ به درمان بهتری نسبت به مهارکننده های تیروزین کینازی دارند (۲۴). نتایج حاصل از مطالعه ما مبنی بر افزایش بیان Survivin-2a به همراه Survivin در فاز AP/BC در بیماران CML تحت درمان از دیدی متفاوت نتایج Speletas و همکاران را همپوشانی کرد (۲۴). می‌توان چنین استنباط کرد که بیان بالای Survivin تنها دلیل ایجاد مقاومت دارویی در بیماران CML نمی‌باشد، بلکه در این میان مسیرهای دیگری مثل Survivin-2a و نحوه مکانیسم عمل این واریانت در ایجاد مقاومت بیماران نسبت به دارو، باید مورد تحقیقات بیشتر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی صمیمانه خود را از مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و امور پژوهشی دانشگاه تبریز که هزینه‌ی قسمتی از طرح را متقبل فرموده‌اند، همچنین از همکاری بیماران محترم و خانواده‌های ایشان و کارکنان زحمت کش بخش خون و نمونه‌گیری بیمارستان شهید قاضی طباطبایی تبریز ابراز می‌دارند.

[1] Acute lymphoid leukemia
[2] Acute myeloid leukemia

References:

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, and Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1995; 341 (3): 164-72.
2. Clarkson B, Strife A, Wisniewski D, Lambek CL, Liu C. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. Leukemia 2003; 17: 1211-62.
3. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81(7): 973-88.
4. Goldman JM. Initial treatment for patients with CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 1: 453-60.
5. Frazer R, Irvine AE, McMullin M. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. Ulster Med J 2007; 76 (1): 8-17.
6. Hirose M. Biology and modulation of multidrug resistance (MDR) in hematological malignancies. Int J Hematol 2002; 76 (2): 206-11.
7. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins-suppressors of apoptosis. Genes Dev 1999; 13 (3): 239-52.
8. Johnson ME, Howerth EW. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein. Vet Phathol, 2004; 41(6): 566-607.
9. Ryan BM, O'Donovan N, and Duffy MJ. Survivin: A new target for anti-cancer therapy. Cancer Treat Rev 2009; 35 (7): 553-562.
10. Li F. Role of survivin and its splice variants in tumorigenesis. Br J Cancer 2005; 92 (2): 212-216.
11. Caldas H, Honsey LE and Altura RA. Survivin 2a: a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies. Mol cancer 2005; 4 (11): 1-9.
12. Fukuda S, Pelus LM. Survivin a cancer target with an emerging role in normal adult tissues. Mol Cancer Ther 2006; 5 (5): 1087-98.
13. Babaei E, Mowla SJ, Shariat Torbaghan Sh, Emadi Baygi M. Detection of survivin gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of human osteosarcoma: its potential usfulness in diagnosis and prognosis of bone tumors. Iran Biomed J 2006; 10 (1): 39-45. (Persian)
14. Kyani K, Hosseinpour Feizi MA, Babaei E, Montazeri V, Halimi M. Evaluation of the expression of Survivin-2α splice variant as a molecular marker in thyroid cancer. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2009; 14 (3): 25-33. (Persian)
15. Sarela AI, Macadam RCA, Farmery SM, Markham AM, Guillou PJ. Expression of the anti apoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma. Gut 2000; 46 (5): 645-50.
16. Vallbohmer D, Drebber U, Schneider PM, Baldus S, Bollschweiler E, Brabender J, et al. Survivin expression in gastric cancer: Association with histomorphological response to neoadjuvant therapy and prognosis. J Surg Oncol 2009; 99 (7): 409-13.
17. Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee AM. Differential expression of survivin and its splice variants, survivin-DEx3 and survivin-2B, in bladder cancer. Cancer Detect Prevent 2009; 32 (4): 308-13.
18. Tirro E, Consoli ML, Massimino M, Manzella L, Francesco F, Sciacca L, et al. Altered expression of c-IAP, survivin, and smac contributes to chemotherapy resistance in thyroid cancer cells. Cancer Res. 2006; 66 (8): 4263-72.
19. Wajapeyee N, Britto R, Ravishankar HM, Somasundaram K. Apoptosis induction by activator protein 2alpha involves transcriptional repression of Bcl-2. J Biol Chem 2006; 281: 16207-19.
20. Conte E, Stagno F, Guglielmo P, Scuto A, Consoli C, Messina A. Survivin expression in chronic

myeloid leukemia. Cancer Lett 2005; 225(1): 105-10.

21. Mori A, Wada H, Nishimura Y, Okamoto T, Takemoto Y, and Kakishita E. Expression of the antiapoptosis gene survivin in human leukemia. Int J Hematol 2002; 75 (2): 161-5.
22. Sadek H, Ragab S, Rasmy H, Guindy NME, Ezzat W, Hamed M. Expression of the antiapoptotic gene survivin in acute leukemias. J Am Sci 2010; 6 (10): 1272-82.
23. Zhengjiang C, Lihua H, Wenrong F, Qin Z and Xiaofeng L. Expression of survivin and its splice variants in gastric cancer. J Huazhong Univ Sci Tech 2007; 27(4): 393-8.
24. Speletas M, Argentou N, Karanikas V, Gramoustianou ES, Mandala E, Braimi M, et al. Survivin isoform expression patterns in CML patients correlate with resistance to imatinib and progression, but do not trigger cytolytic responses. Clin Immunol 2011; 139 (2): 155-63.