مکانیسم های شکست درمان در لوسمی میلوبلاستیک حاد (AML)

لیلا نورآذرامامچای[۱]، مهشید مهدیزاده[۲]، بهروز فرهادی حسین‌آبادی[۳]، سایه پرخیده[۴]، عباس حاجی فتحعلی[۵*]

۱-کارشناسی ارشد خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲-استاد خون و سرطان اطفال ، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳-دکترای زیست فناوری پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴-استادیار خون و سرطان بالغین ، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵-استاد خون و سرطان بالغین، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۲/۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۷/۳

مقدمه: لوسمی میلوبلاستیک حاد (AML) یک سرطان خونی ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول های بنیادی است که منجر به تجمع سلول های غیرطبیعی در مغز استخوان می شود. امروزه با کشف و کاربرد داروهای نوینی مانند آنتی بادی های مونوکلونال، سمیت دارو های شیمی درمانی کاهش یافته است. این داروها با mAbs ترکیب می شوند که آنها را قادر می سازد تا سلول های بدخیمی را با دقت بیشتری هدف قرار دهند . با وجود پیشرفت در تولید و استفاده از داروهای مختلف برای درمان AML، سلولهای لوسمیک با استفاده از مکانیسم های مختلف در برابر اثرات سایتوتوکسیک این داروها مقاومت کرده و باعث بقا سرطان و شکست پروسه درمان می‌شوند. از طرف دیگر پیش بینی میزان پاسخ به درمان (prognosis) و عود بیماری (relapse) وابسته به مقاومت سلول‌های لوسمیک به داروها و انتخاب نوع فرایند درمانی است. هدف ما در این مطالعه مروری، بررسی متداول ترین راه های شکست در فرایند درمان AML است که با دانستن این عوامل، داروهای موثرتری تولید شده و شیوه های نوینی در درمان AML به کار گرفته میشود .

واژه‌های کلیدی: لوسمی میلوبلاستیک حاد، شکست درمان، مقاومت دارویی.

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی خونساز.
پست الکترونیک: hajifathali@yahoo.com

مقدمه

درک بیولوژی و پاتوفیزیولوژی لوسمی حاد میلوئیدی (AML) به بهبود مستمر چشم انداز و پیش آگهی درمان AML کمک می کند. لوسمی میلوئیدی حاد (AML) یکی از انواع بدخیمی‌های خونی است که به علت اختلال در تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک (HSC) ایجاد شده و در نهایت از عملکرد صحیح خونسازی در مغز استخوان جلوگیری می‌کند (۱).شایع ترین تشخیص بیماری لوسمی حاد در امریکا این بیماری می باشد که شیوع این بیماری با افزایش سن بیشتر می‌گردد. بیشترین میزان شیوع این بیماری در دهه ۸۰ و میانه سنی اولین تشخیص در افراد ۶۵ سال است (۲).

درمان بیماران AML طبق پروتکل‌های رایج شامل سه مرحله است. در اولین مرحله از درمان که تحت عنوان مرحله القایی می‌باشد، یک دوره شیمی درمانی شامل ۷ روز سیتارابین و ۳ روز آنتراسایکلین استفاده می‌شود . در برخی پروتکل های درمانی از داروهایی نظیر دانوروبیسین، کلادریبین، فلودارابین و آیداروبیسین نیز استفاده می‌شود(۳). میزان پاسخ به درمان در این مرحله از شیمی درمانی در سنین مختلف متفاوت است به طوریکه طبق گزارشات آماری، میزان رسیدن به فاز بهبودی کامل(CR) در بین افراد جوان ۷۰٪ و افراد بالاتر از ۶۵ سال ۵۰٪ است (۴). پس از رسیدن به فاز CR به منظور حفظ درمان رژیم تلفیقی تجویز می‌شود. در مرحله آخر درمان از رژیم نگهدارنده، با استفاده از داروهای با دوز کم و مدت طولانی به منظور حفظ CR و عدم عود لوسمی استفاده می‌شود (۵).

رویکرد درمان سرطان با آنتی بادی به سرعت توسعه یافته است و منجر به چندین رویکرد درمانی عمومی شده است که شامل (۱) آنتی بادی های کلاسیک غیر کونژوگه (مانند ریتوکسیماب/ریتوکسان)، (۲) آنتی بادی های کونژوگه با سم (مانند جمتوزوماب اوزوگامایسین)، (3) آنتی بادی های نوترکیب دو و سه جایگاه اختصاصی (به عنوان مثال، بلیناتوماب/ بلینسیتو) و (۴) آنتی بادی های کونژوگه رادیویی مانند (131 I-BC8/Iomab-B) (۶). این آنتی‌بادی‌ها خاصیت ضد سرطانی خود را از طریق تغییر سلول‌های ایمنی در ریز محیط تومور، به کارگیری سمیت با واسطه سلول‌های ایمنی و افزایش جذب داروهای شیمی‌درمانی اعمال می کنند(۷). جمتوزومب اوزوگامیسین آنتی بادی مونوکلونال کونژگه به دارو است که در درمان برخی بیماران مبتلا به AML استفاده می شود(۶). افزایش میزان جهش در ژنوم سلول‌های بنیادی مغز استخوان و عدم توانایی سیستم های ترمیم DNA منجر به اختلال عملکرد در برخی ژنهای حیاتی شده که نهایتا به تولید پروتئین‌های معیوب و اختلال در مسیرهای سیگنالینگ مکانیسم‌های حیاتی سلول می شود. جهش در FLT3 شایع ترین تغییر ژنتیکی در AML است که در حدود یک سوم بیماران تازه تشخیص داده شده شناسایی شده است. محصول ژن FLT3 یک گیرنده تیروزین کیناز دخیل در تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلول‌های خونساز نرمال می‌باشد.JAK/STAT5/Pim-1 یک مسیر سیگنالینگ کلیدی موازی و پایین دست FLT3 است. مهارکننده‌های کیناز Pim-1 را مهار می‌کنند، کینازی که سیگنال‌دهی FLT3 را از طریق بازخورد مثبت لقا می‌کند .FLT3جهش یافته (FLT3-ITD) باعث شده که در نبود سیگنال خارجی نیز مسیر STAT5 را تحریک و با کاهش SHP-1 باعث افزایش رشد و مهار تمایز سلولی گردد(۱۰-۸). این یافته‌ها منجر به ایجاد روش درمانی جدیدی به نام targeted therapy شد که در آن محققان توانستند با ساخت داروهای جدید، مولکول خاصی که در بیماری زایی لوسمی نقش دارند مورد هدف قرار دهند و آثار زیان بار داروی های شیمی‌درمانی کاهش دهند. به طور مثال، در سال ۲۰۱۷ داروی میدوستائورین که یک مهارکننده‌ی FLT3 است برای بیماران AML دارای جهش های FLT3 از FDA تاییدیه گرفت. همچنین انازیدنیب که یک مهارکننده‌ی IDH2 از دیگر داروهایی است که در هدف درمانی بیماران AML عودیافته و یا مقاوم به درمان و دارای جهش های IDH2 استفاده می شود(۱۱). مهارکنندگان FLT3-ITD، IDH2 و صدها

داروی دیگر می توانند مسیرهای مختلف موثر در تکثیر و آپوپتوز سلول را مهار کنند (۱۲).

سیگنال های مولکولی موجود در عدم پاسخگویی دارویی در بیماران مبتلا AML

با توجه به پیشرفت های اخیر در کشف مکانیسم های دخیل در پاتوژنز لوسمی‌ها و طراحی داروهای مختلف در این حوزه، یکی از مشکلات اساسی در درمان AML مقاومت به داروها می باشد. مقاومت دارویی تومور عمدتاً به مقاومت دارویی اولیه و مقاومت دارویی اکتسابی تقسیم می شود. مقاومت دارویی اولیه پدیده‌ای است که سلول‌های تومور مانند سلول‌های فاز G0 غیرتکثیری، قبل از استفاده از داروهای ضد تومور به داروها حساس نیستند. مقاومت اکتسابی به پدیده‌ای اطلاق می‌شود که سلول‌های تومور اولیه به داروهای شیمی‌درمانی حساس هستند، اما اثر درمانی داروها به تدریج کاهش می‌یابد و پس از درمان القایی منجر به مقاومت دارویی می‌شود. این مقاله چهار مکانیسم رایج شناخته شده عمومی مقاومت دارویی در AML را مرور می کند و برخی از مکانیسم های خاص تازه کشف شده را مورد بحث قرار می دهد (شکل ۱).



شکل ۱. فاکتور های ایجاد مقاومت دارویی در سرطان AML

پروتئین و آنزیم مربوط به مقاومت دارویی

یکی از شناخته شده ترین مکانیسم‌های ایجاد مقاومت دارویی، افزایش بیان پروتئین‌های ناقل خانواده ABC (ATP-binding cassette family) است که یک پمپ یونی مثبت آلی با عملکرد اکستروژن دارویی غشایی متقابل وابسته به ATP است. اعضا این خانواده پروتئینی بیش از ۴۰ نوع مختلف پروتئین هستند (۱۳). گلوتاتیون اس ترانسفراز ((GST) خانواده ای از آنزیم ها از جمله GSTα، GSTμ و GSTπ است. مشخص شده است که GSTπ با مقاومت دارویی در سرطان خون مرتبط است. عملکرد اصلی GST کاتالیز کردن اتصال گلوتاتیون به داروهای شیمیایی (عوامل آلکیله کننده، آنتراسایکلین ها و داروهای پلاتین)، در نتیجه کاهش اثرات سیتوتوکسیک داروهای شیمیایی است (۱۴). بنابراین استفاده همزمان داروهای شیمی‌درمانی با داروهای مهارکننده‌ای که عملکرد (GST) را مهار می کند می تواند در روند درمان موثر باشد (۱۵, ۱۶). همچنین مشاهده شد کودکان مبتلا به AML که بیان بالاتری از پروتئین های ناقل (BCRPیا ABCG2) و (MRP3 or ABCC3) داشتند پاسخ ضعیف تری به شیمی درمانی دادند (۱۷, ۱۸). Steinbach و همکارانش نشان دادند که در کودکان مبتلا به AML در مقایسه با مغز استخوان نرمال، ABCA2, ABCA3, ABCB2 و ABCC10 افزایش بیان داشتند. ABCA3 سه برابر بیشتر از سایر ناقل‌ها افزایش بیان داشت که این بیماران پس از اولین مرحله شیمی درمانی، وارد فاز بهبودی نشده و به درمان پاسخ ندادند. پس از جداسازی سلول‌های لوسمیک از این بیماران، بیان پروتئین ABCA3 با دستکاری ژنتیکی کاهش داده شد و به دنبال آن حساسیت سلول‌ها به داروی دوکسوروبیسین افزایش یافت (۱۹). در مطالعه دیگر مشخص شد که بیان ABCG2 در سلولهای استم سل با منشا جفت نسبت به مغز استخوان و خون محیطی بیشتر است. همچنین پس از جداسازی سلول‌های

سرطانی بیماران AML مقاوم به دارو، فقط در ۷٪ موارد بیان بالای ABCG2 نسبت به رنج در نظر گرفته شده برای کلون مقاومت دارویی مشاهده شد ولی در ۷۸٪ دیگر هم، ABCG2 بیان بالاتری نسبت به مغز استخوان و خون محیطی افراد نرمال داشتند. اگرچه مشخص شده است که این پروتئین در AML بالغ نسبتا شایع نبوده و فقط در زیر گروه‌های بخصوصی از بلاست‌ها و به صورت هتروژن بیان می‌شود (۲۰).

تغییرات و جهش های ژنی

موتاسیون در گیرنده های تیروزین کیناز کلاس III در یک سوم بیماران مبتلا به AML و برخی از زیر گروه های بیماران ALL دیده میشود. یکی از اعضای گیرنده کلاس III تیروزین کیناز، FLT3 است . تغییر ژنی FLT3 به صورت دو نوع جهش است، جهش داخلی پشت سر هم (FLT3-ITD) یک نشانگر مولکولی با پیش آگهی ضعیف است و جهش دامنه تیروزین کیناز که (FLT3-TKD) یک نشانگر پیش آگهی خوب گزارش شده است (۲۱). موتاسیون در ژن FLT3 ممکن است که زنده مانی سلولها و رشد سلولهای میلوئیدی اولیه را افزایش دهد، همانطور که در یک مطالعه مشاهده شد القا سلولهای مغز استخوان موشها با ویروسهای حاوی ژن معیوب FLT3-ITD منجر به افزایش تکثیر سلولها در رده میلوئید بدون توقف در تمایز رده گرانولوسیتی می شود. (۲۲). همچنین مشخص شده است در بیمارانی که موتاسیون دوگانه در دومن TKD و ITD را حمل می کنند که ۱ تا ۲٪ بیماران را شامل می شوند، یکی از دلایل مقاومت به داروهای مهارکننده پروتئین کیناز کاهش افنیتی گیرنده برای اتصال به رسپتور است (۲۴). بیان ژن موتاسیون یافته FLT3-ITD-TKD باعث ایجاد یک گیرنده تیروزین کینازی می شود که خود باعث بیشتر فعال شدن STAT5 (مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی-۵) می شود که منجر به افزایش بیان پروتئین های آنتی آپوپتوتیک Bcl-x(L) و RAD51 و توقف در فاز G(2)M چرخه سلولی می شود .بیان بیش از حد Bcl-x(L) به عنوان واسطه کلیدی مقاومت دارویی شناخته شده است و باعث القا مهارکننده PTK و فنوتیپ مقاوم به داروی شیمی درمانی در سلول‌های لوسمیک FLT3-ITD می شود. بیان بالای RAD51 به پیش آگهی ضعیف مربوط می شود. RAD51 در ترمیم آسیب DNA دو رشته ای بوسیله مکانیسم نوترکیبی همولوگ و تولید تنوع ژنتیکی توسط یک مکانیسم حفظ شده تکاملی نقش دارد . بنابراین پس از مواجهه با داروهای شیمی‌درمانی با ترمیم آسیب وارد شده به ژنوم سلول باعث محافظت از آن در برابر آپوپتوز میشود. بیان بیش از حد RAD51 توسط رونویسی وابسته به STAT5 و همچنین با مهار برش وابسته به کاسپاز-۳ انجام می شود. فسفوریلاسیون Tyr-315 در RAD51 توسط BCR/ABL برای افزایش ترمیم DSBو مقاومت دارویی ضروری به نظر می رسد (۲۵) . در واقع نقش مقاومت دارویی RAD51 در مواردی است که از داروهای آسیب رسان به DNA دور رشته ای همچون دانوروبیسین و اتوپوزاید استفاده میشود (۲۶). افزایش بیان این پروتئین در ترانسلوکاسیون BCR/ABL در بیماران CML مشهود است (۲۵). سلول‌های یوکاریوتی پس از آسیب به DNA با توقف چرخه سلولی در مرحله G0/G1 یا G2/M باعث میشوند تا مکانیسم های ترمیم DNA فرصت کافی برای ترمیم آسیب داشته باشند و بنابراین نسبت به اثرات سمی داروهای شیمی‌درمانی مقاوم می‌گردند (۲۷). در یک مطالعه افزایش بیان STAT5 ، Bcl-xl و RAD51 در سلولهایی که موتاسیون FLT3-ITD-TKD را داشتند مشاهده و سلولهای مذکور در فاز G2/M متوقف شدند. استفاده همزمان از راپامایسین که یک مهارکننده اختصاصی mTOR و مهارکنندگان FLT3 PTK در

بیمارانی که موتاسیون دوگانه FLT3-ITD-TKD داشتند توانست باعث ایجاد حساسیت دارویی گردد (۲۸).

مقاومت در برابر داروی ایماتینیب (Gleevec) که یک مهارکننده تیروزین کیناز است، به دلیل جهش در محل اتصال به ATP دومین تیروزین پروتئین کیناز ژن BCR-ABL است که در نهایت منجر به تغییرات ساختاری در پروتئین bcr- abl و در نتیجه اختلال در اتصال Gleevec می شود .بسیاری از جهش های BCR-ABLبه صورت تک جفت باز در بیماران CML مقاوم به Gleevec یافت شده است. بدین ترتیب استفاده طولانی مدت از مهارکنندگان تیروزین کیناز باعث تکامل سلولهای لوسمیک در برابر مهارکنندگان FLT3 می‌گردد (۲۹). مطالعات نشان داده اند فعالیت بیش از حد مسیرSTAT و بیان بالای پروتئین survivin دو مکانیسم مهم در ایجاد مقاومت دارویی در AML است. در واقع فعال سازیSTAT3 می تواند با القای بیان ژن ضد آپوپتوز، آپوپتوز سلول های لوسمی را مهار کند .برای مثال، جهش از نوع دوپلیکیشن پشت سر هم داخلی (ITD)در دومین کیناز FLT3 یک تغییر ژنتیکی شایع در AML است و تحریک سلول‌های FLT3-ITD AML، MV4-11، منجر به افزایش سطح-p STAT3می‌شود. که بیان ژن ضد آپوپتوز Survivin را تنظیم می کند تا از سلول های AML در برابر آپوپتوز محافظت کند. با استفاده از مهار بیان survivin بوسیله shRNA مشاهده شد که سلولهای MV4-11 به اثر آپوپتوزی داروی مهار کننده تیروزین کیناز حساس تر شدند. استفاده همزمان از E804 مشتق داروی ایندیروبین، داروی مهارکننده مسیر Src-Stat3، و داروی ABT-869 ، مهارکننده تیروزین کیناز باعث پاسخ سلولهای MV4-11R به اثر کشندگی ABT-869 و مهار فعالیت مسیرSTAT گردید و در مدل موشی آن نیز مورد تایید قرار گرفت. (۳۰).

مسیرهای پیام رسانی سلول

افزایش فعالیت مسیرهای پیام رسانی سلولی نظیر Ras/Raf/MEK/ERK و PI3K/Akt و فسفوریلاسیون مسیرهای پائین دست آنها نظیر پروتئین Bad در بیماران AML با پیش آگهی ضعیف همراه است(۲۳،۳۱). در واقع علت بقای بالای سلولهای لوسمیک که دارای جهشFLT3 هستند فعال شدن مسیرهای پیام رسانیPI3K/PTEN/Akt/mTOR، RAS/Raf/MEK/ERK و Jak/STAT می باشد (۲۳). رویکرد جانبی در درمان AML هدف قرار دادن مسیرهای رشد و بقا سلولی است که در سلولهای مقاوم به دارو افزایش دارند.

مسیر Ras/Raf/MEK/ERK اغلب توسط سایتوکاین های مختلف فعال میشود و در تکثیر و بقای سلولهای میلوئیدی نقش بسزایی دارد. Ras یکی از شایع ترین انکوژن های جهش یافته در سرطان در انسان است. ۱۰ تا ۵۰ درصد از افراد مبتلا به سندرم میلودیسپلاستیک یا AML دارای جهش Ras هستند .جهش هایی که فعال شدن Ras را تحت تاثیر قرار میدهند باعث اختلال در مسیرRas/Raf/MEK/ERK میشوند ولی جهش های Raf اغلب در ملانوما و سرطانهای تیروئید دیده شده و رخداد کمتری در سرطانهای خونی دارد (۳۲). تصور نمی شود که MEK و ERK اغلب در سرطان انسان جهش پیدا کنند. با این حال، مطالعات منتشر شده واقعی که این را مستند می کنند، اندک هستند . اما جهش های فعال کننده Raf-1 که به دنبال درمان در AML ایجاد شده بود در برخی خانواده‌ها در اتریش دیده شد (۳۳). همچنین بروز جهش در گیرنده‌های بالادست کینازی نظیر Flt3، Kit، Fms و G-CSF-R درAML گزارش شده است که میتواند باعث فعال شدن مسیر Ras/Raf/MEK/ERK گردد (۳۴). گزارشات نشان داده است که افزایش فعالیت مسیر

Raf/MEK/ERK می تواند باعث افزایش بیان پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl2 و MRP شود که خود نوعی مکانیسم مقاومت به داروهای شیمی درمانی است (۳۷،۳۸). همچنین به دنبال افزایش فعالیت این مسیر تهاجم (۳۵)، رگ زایی و مقاومت به رادیوتراپی نیز گزارش شده است (۳۶،۳۷).

همچنین افزایش فعالیت مسیر PI3K/Akt، با افزایش بیان فاکتور ۲ NF-E2که یک فاکتور رونوشت بردار هسته ای است همراه است و مقاومت سلول‌های K562 نسبت به داروی آدریامایسین افزایشی است (۳۹،۴۰). پس از فعال شدن فاکتور ۲ NF-E2بیان ژنهای محافظتی سلول نظیر آنزیم های سم‌زدا، آنزیم های آنتی اکسیدانی و پروتئین های MRP1 افزایش میابد (۴۱،۴۲). بعضی از یافته ها نشان دادند ترکیبات مشتق از گیاهان نیز میتوانند با شکست فرایند مقاومت دارویی بر اثر بخشی بیشتر داروهای شیمی درمانی در بیماران AML بیافزایند (۴۳). در یکی از مطالعات تاثیر داروی رزوراترول که عصاره خالص شده از گیاهان طبیعی است بر کاهش مقاومت دارویی سلولهای HL-60/ADR در برابر داروی آدریامایسین بررسی گردید. محققان نشان دادند در شرایط آزمایشگاهی با استفاده همزمان از آدریامایسین و رزوراترول میزان بیان پروتئین های مسیر PI3K/Akt/Nrf2 و MRP1 کاهش یافت.

بیان مولکول NCAM1 (CD56)

بیان مولکولی NCAM1 (neural cell adhesion molecule 1) که با عنوان CD56 شناخته میشود در ۱۵-۲۰درصد از بیماران AML، مخصوصا افراد داری ترانسلوکاسیون(8;21)t و لوسمی پرومیلوسیتیک حاد یک فاکتور پیش آگهی دهنده ضعیف و طول بهبودی کوتاه در بیماران است (۴۴). برای بررسی نقش NCAM1 در سلولهای بلاستیک AML، Sasca و همکاران از طریق shRNA باعث مهار بیان NCAM1 در سلولهای AML انسانی در شرایط in vivo و invitro شدند. یافته ها نشان داد که مهار سلولهای بلاستیک NCAM1+ باعث افزایش حساسیت آنها نسبت به داروی خط اول شیمی درمانی (سیتارابین) شد (۴۵).

Raspadori در مطالعه ای مشابه دریافت که بیان CD56 در بیماران AML با زیر گروه ذکر شده با پروگنوز بدتری همراه بود. آنها ۱۵۲ بیمار AML تازه تشخیص یافته را از نظر بیان مارکر CD56 و ارتباط آن با مورفولوژیِ، ایمونوفنوتیپ، سایتوژنتیک و یافته‌های بالینی بیماران مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که ٪۲۴ از بیماران مخصوصا با فنوتیپ M2 و M5 CD56 افزایش یافته داشتند. همچنین بیان CD56 به صورت معناداری با بیان بالای P-gp، سایتوژنتیک نامطلوب و کاهش احتمال رسیدن به بهبودی کامل در بیماران همراه بود. بنابراین بیان CD56 در بیماران AML به عنوان یک فاکتور پروگنوزی بد مطرح است و به صورت منظم باید اندازه گیری شود تا بتوان در بدو تشخیص ارزیابی بهتری از وضعیت درمان بیماران AML داشت (۴۶).

RNA های غیر کد کننده کوچگ (miRNAs)

microRNAها یا به اختصار miR جزو مولکولهای اسید نوکلئیک به طول ۱۸-۲۵ نوکلئوتید هستند که پس از فرایند رونویسی از ژن هدفشان به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. miR ها برحسب توالی نوکلئوتیدی خود میتوانند به mRNAهای هدفشان متصل شده و سرعت ترجمه‌شان را تحت تاثیر قرار دهند و یا باعث حذف ترجمه آنها شوند (۴۷). شواهد متعدد نشان داده است که miR ها عملکردهای مهمی در تنظیم حساسیت سلول توموری به داروها در سرطان های مختلف انسان از جمله AML دارند (۴۸). مطالعات قبل نشان داده اند که بیان نابجای miR ها در شروع سرطان، پیشرفت و به ویژه مقاومت به دارو نقش دارند (۴۹). سیتارابین و دانوروبیسین جزو داروهای قدیمی در روند شیمی درمانی بیماران AML هستند. و همکاران نشان دادند در بیماران

AML مقاوم به این دو دارو که از نظر سایتوژنتیک نرمال بودند بیان miR-15a-5p و miR-21-5p افزایش داشت. سه ژن پروآپوپتوتیک PDCD4 ، ARL2 و BTG2 به عنوان هدف برای این دو miR مطرح شدند که به میزان قابل ملاحظه ای کاهش معنادار داشتند. آنها بیان کردند که این دو miR با هدف قرار دادن این سه ژن به عنوان القا کنندگان مقاومت دارویی مطرح هستند (۵۰). در مطالعه دیگر میزان mir-9 در سل لاین های مقاوم به دانوروبیسین کاهش داشت. با مهار فاکتور اغازگر ترجمه یوکاریوتی EIF5A2 و MCL-1 باعث مقاومت به سلولهای AML می گردد (۵۱). با علم به miR های دخیل در مکانیسم های القا مقاومت میتوان به انتخاب بهترین درمان برای بیماران سرطانی کمک کرد.

نگاهی به آینده

با توجه به پیشرفت های شگرفی که امروزه در درمان AML ایجاد شده است باز هم شاهد عود بیماری و یا عدم پاسخ به درمان در این بیماران هستیم. بنابراین شناخت مکانیسم های ایجاد مقاومت دارویی میتواند در انتخاب بهترین رویکرد درمانی موثر باشد.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی خونساز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کمال تشکر را داریم.

References

1. Goardon N, Marchi E, Atzberger A, Quek L, Schuh A, Soneji S, et al. Coexistence of LMPP-like and GMP-like leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. Cancer cell. 2011;19(1):138-52.
2. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. Blood. 2012;119(17):3890-9.
3. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2019;17(6):721-49.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
5. Reville PK, Kadia TM. Maintenance Therapy in AML. Frontiers in Oncology. 2021;10:3255.
6. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. Antibodies. 2020;9(3):34.
7. Assi R, Kantarjian H, Ravandi F, Daver N. Immune therapies in acute myeloid leukemia: a focus on monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors. Current opinion in hematology. 2018;25(2):136-45.
8. Li T, Li D, Zhao L, Wang J, Shang Z, Zhang Y, et al. SHP-1 As a Negative Regulator of FLT3 Associated Aberrant Signaling and a New Potential Target to FLT3-ITD Mutation. Blood. 2018;132:4051.
9. Staudt D, Murray HC, McLachlan T, Alvaro F, Enjeti AK, Verrills NM, et al. Targeting oncogenic signaling in mutant FLT3 acute myeloid leukemia: the path to least resistance. International journal of molecular sciences. 2018;19(10):3198.
10. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. FLT3–ITD and its current role in acute myeloid leukaemia. Medical oncology. 2017;34(6):114.
11. Yu J, Jiang PYZ, Sun H, Zhang X, Jiang Z, Li Y, et al. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukemia. Biomarker Research. 2020;8(1):17.
12. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: current status and future directions. Molecular cancer therapeutics. 2017;16(6):991-1001.
13. Thomas C, Tampe R. Multifaceted structures and mechanisms of ABC transport systems in health and disease. Current opinion in structural biology. 2018;51:116-28.
14. Auberger P, Tamburini-Bonnefoy J, Puissant A. Drug Resistance in Hematological Malignancies. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6091.
15. Tidefelt U, Liliemark J, Gruber A, Liliemark E, Sundman-Engberg B, Juliusson G, et al. P-Glycoprotein inhibitor valspodar (PSC 833) increases the intracellular concentrations of daunorubicin in vivo in patients with P-glycoprotein–

positive acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology. 2000;18(9):1837-44.
16. List AF, Kopecky KJ, Willman CL, Head DR, Persons DL, Slovak ML, et al. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2001;98(12):3212-20.
17. Steinbach D, Lengemann J, Voigt A, Hermann J, Zintl F, Sauerbrey A. Response to chemotherapy and expression of the genes encoding the multidrug resistance-associated proteins MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, and SMRP in childhood acute myeloid leukemia. Clinical cancer research. 2003;9(3):1083-6.
18. Steinbach D, Sell W, Voigt A, Hermann J, Zintl F, Sauerbrey A. BCRP gene expression is associated with a poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. Leukemia. 2002;16(8):1443-7.
19. Steinbach D, Gillet J-P, Sauerbrey A, Gruhn B, Dawczynski K ,Bertholet V, et al. ABCA3 as a possible cause of drug resistance in childhood acute myeloid leukemia. Clinical cancer research. 2006;12(14):4357-63.
20. Abbott BL, Colapietro A-M, Barnes Y, Marini F, Andreeff M, Sorrentino BP. Low levels of ABCG2 expression in adult AML blast samples. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2002;100(13):4594-601.
21. Weisberg E, Sattler M, Ray A, Griffin J. Drug resistance in mutant FLT3-positive AML. Oncogene. 2010;29(37):5120-34.
22. Kelly LM, Liu Q, Kutok JL, Williams IR, Boulton CL, Gilliland DG. FLT3 internal tandem duplication mutations associated with human acute myeloid leukemias induce myeloproliferative disease in a murine bone marrow transplant model. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2002;99(1):310-8.
23. Kornblau SM, Womble M, Qiu YH, Jackson CE, Chen W, Konopleva M, et al. Simultaneous activation of multiple signal transduction pathways confers poor prognosis in acute myelogenous leukemia. Blood. 2006;108(7):2358-6.٥
24. Zhou J, Chng W-J. Resistance to FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Molecular mechanisms and resensitizing strategies. World journal of clinical oncology. 2018;9(5):90.
25. Slupianek A, Schmutte C, Tombline G, Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Nowicki MO, Pierce AJ, Fishel R, Skorski T. BCR/ABL regulates mammalian RecA homologs, resulting in drug resistance. Mol Cell. 2001 .26;8(4):795-806
26. Bhat KP, Cortez D. RPA and RAD51: fork reversal, fork protection, and genome stability. Nature structural & molecular biology. 2018;25(6):446-53.
27. Newbold A, Falkenberg KJ, Prince HM, Johnstone RW. How do tumor cells respond to HDAC inhibition? The FEBS Journal. 2016;283(22):4032-46.

28. Bagrintseva K, Geisenhof S, Kern R, Eichenlaub S, Reindl C, Ellwart JW, et al. FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x (L). Blood. 2005;105(9):3679-85.
29. Chandrasekhar C, Kumar PS, Sarma PVGK. Novel mutations in the kinase domain of BCR-ABL gene causing imatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients. Scientific reports. 2019;9(1):1-17.
30. Zhou J, Bi C, Janakakumara JV, Liu S-C, Chng W-J, Tay K-G, et al. Enhanced activation of STAT pathways and overexpression of survivin confer resistance to FLT3 inhibitors and could be therapeutic targets in AML. Blood. 2009;113(17):4052-62.
31. Martelli A, Nyåkern M, Tabellini G, Bortul R, Tazzari P, Evangelisti C, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway and its therapeutical implications for human acute myeloid leukemia. Leukemia. 2006;20(6):911-28.
32. Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. Nature Reviews Cancer. 2017;17(11):676-91.
33. Zebisch A, Staber PB, Delavar A, Bodner C, Hiden K, Fischereder K, et al. Two transforming C-RAF germ-line mutations identified in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. Cancer research. 2006;66(7):3401-8.
34. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, et al. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t (8; 21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Blood. 2006;107(5):1806-9.
35. Zago G, Veith I, Singh MK, Fuhrmann L, De Beco S, Remorino A, et al. RalB directly triggers invasion downstream Ras by mobilizing the Wave complex. Elife. 2018;7:e40474.
36. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, Parsian H, Majidinia M, Kopi TA, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. Journal of cellular physiology. 2019;234(9):14951-65.
37. McCubrey JA, Steelman LS, Franklin RA, Abrams SL, Chappell WH, Wong EW, et al .Targeting the RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT and p53 pathways in hematopoietic drug resistance. Advances in enzyme regulation. 2007;47:64.
38. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. Cells. 2020;9(1):198.
39. Yao J, Wei X, Lu Y. Chaetominine reduces MRP1-mediated drug resistance via inhibiting PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in K562/Adr human leukemia cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016;473(4):867-73.
40. Xu X, Zhang Y, Li W, Miao H, Zhang H, Zhou Y, et al. Wogonin reverses multi-drug resistance of human myelogenous leukemia K562/A02 cells via downregulation of MRP1 expression by inhibiting Nrf2/ARE

signaling pathway. Biochemical pharmacology. 2014;92(2):220-34.
41. Suzuki M, Bandoski C, Bartlett JD. Fluoride induces oxidative damage and SIRT1/autophagy through ROS-mediated JNK signaling. Free Radical Biology and Medicine. 2015;89:369-78.
42. Mercado N, Kizawa Y, Ueda K, Xiong Y, Kimura G, Moses A, et al. Activation of transcription factor Nrf2 signalling by the sphingosine kinase inhibitor SKI-II is mediated by the formation of Keap1 dimers. PLoS One. 2014;9(2):e88168.
43. Li Y, Guo Y, Feng Z, Bergan R, Li B, Qin Y, et al. Involvement of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway in resveratrol-mediated reversal of drug resistance in HL-60/ADR cells. Nutrition and cancer. 2019;71(6):1007-18.
44. Xu S, Li X, Zhang J, Chen J. Prognostic value of CD56 in patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. 2015;141(10):1859-70.
45. Sasca D, Szybinski J, Schüler A, Shah V, Heidelberger J, Haehnel PS, et al. NCAM1 (CD56) promotes leukemogenesis and confers drug resistance in AML. Blood. 2019;133(21):2305-19.
46. Raspadori D, Damiani D, Lenoci M, Rondelli D, Testoni N, Nardi G, et al. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. Leukemia. 2001;15(8):1161-4.
47. Roshandel E, Noorazar L, Farhadihosseinabadi B, Mehdizadeh M, Kazemi MH, Parkhideh S. PI3 kinase signaling pathway in hematopoietic cancers: A glance in miRNA's role. J Clin Lab Anal. 2021;35(4):e23725.
48. Saki N, Abroun S, Soleimani M, Mortazavi Y, Kaviani S, Arefian E. The roles of miR-146a in the differentiation of Jurkat T-lymphoblasts. Hematology. 2014;19(3):141-7.
49. Pan B, Yi J, Song H. MicroRNA-mediated autophagic signaling networks and cancer chemoresistance. Cancer Biother Radiopharm. 2013;28(8):573-8.
50. Vandewalle V, Essaghir A, Bollaert E, Lenglez S, Graux C, Schoemans H, et al. miR-15a-5p and miR-21-5p contribute to chemoresistance in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia by targeting PDCD4, ARL2 and BTG2. J Cell Mol Med. 2021;25(1):575-85.
51. Liu Y, Lei P, Qiao H, Sun K, Lu X, Bao F, et al. miR-9 enhances the chemosensitivity of AML cells to daunorubicin by targeting the EIF5A2/MCL-1 axis. International journal of biological sciences. 2019;15(3):579.

The Mechanism of Treatment Failure in AML

Noorazar L [1], Mehdizadeh M [2], Farhadi Hosseinabadi B [3], Parkhideh S [4], Hajifathali A [5*]

1. MS.c in Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Professor of Hematology & Oncology Pediatric, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Ph.D in Biotechnology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Assistant Professor of Hematology & Oncology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Professor of Hematology & Oncology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. hajifathali@yahoo.com

Abstract

***Background*:**

Acute myeloid leukemia (AML) is hematologic cancer caused by abnormal stem cell differentiation, which lead to the gathering of abnormal cells in the bone marrow. Today, with discovery and application of new drug such as monoclonal antibodies, the toxicity of chemo-therapy has been decreased. These drugs are conjugated with mAbs that enable them to target the malihnancy cells more accurately. Despite advances in the design and use of various drugs for AML treatment, leukemic cells using various mechanisms can become resistant to the cytotoxicity of drugs. Indeed, these factors result in cancer survival and treatment failure. On the other hand, predicting prognosis and relapse of the disease depends on drug resistance of leukemic cells and choosing of treatment process. Our aim in this review article is to investigate the most common ways of AML treatment failure. By knowing these factors, more effective drugs are produced and new therapeutic protocoles are used in the treatment of AML.

Keywords: Acute myeloblastic leukemia, Treatment failure, Drug resistance

Citation: Noorazar L, Mehdizadeh M, Farhadi Hosseinabadi B, Parkhideh S, Hajifathali A. The Mechanism of Treatment Failure in AML. Yafte. 2021; 23(1):63-74.