خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۳ شماره ۴ زمستان ۹۵ (۳۳۲-۳۲۴)

مقاله پژوهشی

موتاسیون ژن *ASXL1* در لوسمی میلوژنوس مزمن

امیر ولیخانی[۱]، میترا سادات رضایی[۲]، مستانه علائی[۳]، بهزاد پوپک[۴]، ناصر امیری‌زاده[۵]، محمد حسین احمدی[۶]

چکیده

سابقه و هدف

ژن *ASXL1* به تازگی به عنوان ژن جهش یافته در لوسمی‌های میلوئیدی مطرح شده است. جهش در این ژن با حالت تهاجمی بیماری و پیامد بد بالینی همراه است و بررسی آن نتایج ارزشمندی در تعیین پیش‌آگهی بیماری در اختیار ما خواهد گذاشت. با توجه به این که فاکتورهای پیشگویی‌کننده محدودی برای تعیین پیش آگهی بیماران CML وجود دارد و از سویی مطالعه این ژن در بیماران ایرانی تاکنون صورت نگرفته، در این مطالعه وجود این جهش در بیماران CML بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه تجربی، تعداد ۶۶ بیمار CML (لوسمی میلوئیدی مزمن) بعد از تشخیص بیماری از نظر وجود این جهش بررسی شدند. بدین منظور قسمتی از اگزون ۱۲ از ژن *ASXL1* که اکثر جهش‌ها در آن روی می‌دهد تکثیر داده شد و با تعیین سکانس، توالی نوکلئوتیدی از نظر جهش مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

موتاسیون‌های ژن *ASXL1* در ۴ بیمار(۲ مرد و ۲ زن) با میانگین سنی ۴۴ سال و با انحراف معیار ۱۷/۸۵ مبتلا به CML (۶٪) وجود داشتند. موتاسیون‌ها دو نوع و شامل موتاسیون نوع تغییر غالب(c.1934dupG, p.Gly646TrpfsX12) و نوع حذفی(c.1900-1922del, p.Glu635ArgfsX15) بودند و در مطالعه‌های گذشته بیان شده بودند. هیچ تفاوت معناداری در بیماران دارای موتاسیون و بدون موتاسیون از نظر سن، جنس تعداد گلبول سفید، تعداد پلاکت و میزان هموگلوبین مشاهده نشد.

نتیجه گیری

موتاسیون ژن *ASXL1* به عنوان یک ناهنجاری ژنی در CML قلمداد می‌شود. با توجه به یافته ما که موتاسیون در بیماران از ابتدای تشخیص وجود داشت، می‌توان آن را یکی از آسیب‌های اولیه ژنی در این لوسمی دانست.

کلمات کلیدی: **پروتئین ASXL1 ، انسان، موتاسیون، لوسمی**

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۵
تاریخ پذیرش : ۹۵/۵/۲۴

۱- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی ـ استادیار مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی ـ مؤسسه ملی تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ ایران
۳- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۴- PhD هماتولوژی و بانک خون ـ استادیار دانشگاه آزاد اسلامی تهران ـ واحد پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران
۵- PhD هماتولوژی و بانک خون ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۶- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

مقدمه

ژن *ASXL1* (additional sex combs like 1) در محل 20q11 کروموزوم واقع شده است و جزو خانواده ژنی درگیر در تنظیمات اپی‌ژنتیک می‌باشد. این ژن دارای ۱۲ اگزون بوده و در اکثر سلول‌های هماتوپوئتیک بیان می‌شود(۱). ژن *ASXL1* در واقع هومولوگ انسانی ASX (Additional sex comb) در دروزوفیلا(Drosophila) بوده و تقویت کننده دو گروه ژنی به نام(poly comb group) PcG و (tri thorax group) trxG می‌باشد که به ترتیب در خاموشی و بیان ژن‌های مؤثر در هماتوپوئز و لوکوموژنز نقش دارند(۲). ژن *ASXL1* تنظیمات اپی‌ژنتیک و رونویسی را از طریق مهار کننده‌ها و فعال‌کننده‌های رونویسی و polycomb complex protein انجام می‌دهد. تحقیقات اخیر حاکی از ارتباط بین *ASXL1* با اجزایی از کمپلکس Polycomb به نام(polycom Repressive complex) PRC2 شامل SUZ12,EZH2 می‌باشد(۴، ۳). این کمپلکس سرکوب‌گر رونویسی از طریق trimetilation در هیستون H_3 روی لیزین ۲۷(H3K27me3) مانع از رونویسی و بیان ژن می‌شوند(۶، ۵). عدم فعالیت *ASXL1* بر اثر جهش می‌تواند مانع عملکرد کمپلکس PRC2 و در نتیجه بیان بیش از حد برخی ژن‌ها شود و این عمل نقش مؤثری در پیدایش سلول‌های سرطانی دارد(۷). موتاسیون در این ژن اولین بار در سال ۲۰۰۹ در سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS) گزارش شد.

موتاسیون‌ها معمولاً از نوع frame shift و nonsense بوده و گمان می‌رود که باعث نقص قسمتی از دومن پروتئینی ASXL1 به نام دومن PHD شود. اکثر موتاسیون‌های *ASXL1* در بدخیمی‌های میلوئیدی در اگزون ۱۲یافت شده‌اند(۸). شایع‌ترین موتاسیون این ژن(بیش از ۵۰٪ موارد) دو برابر شدن نوکلئوتید گوانین(c.1934dupG) است و باعث یک موتاسیون frame shift می‌شود. نتیجه آن جابه‌جایی اسید آمینه تریپتوفان با گلایسین (P.Gly646Trpfx12) است(۹). موتاسیون‌های ژن *ASXL1* معمولاً هتروزیگوت‌اند و گفته می‌شود که پدیده haplo insufficiency فاکتور پاتولوژیک کلیدی آن می‌باشد. در واقع تحقیقات اخیر حاکی از آن است که از بین رفتن پروتئین ASXL1 در نمونه‌های لوسمی واجد این موتاسیون،نشان‌دهنده نوع loss of function آلل بیمار می‌باشد(۷). مجموعه مطالعه‌های انجام گرفته نشان می‌دهد که فراوانی این جهش از درصدهای کم تا بیش از ۵۰٪ در بدخیمی‌های میلوئیدی، متفاوت بوده و در لوسمی CMML بیشترین فراوانی(۴۵٪) را دارد(۹). درمان نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو(MPN)، در میلوفیبروز اولیه(PMF) حدود ۳۴/۵٪ و در موارد محدودی در پلی‌سایتمی اولیه(PV) و ترومبوسایتمی اساسی(ET) دیده شده است. در AML ثانویه(SAML)، بیشتر از نوع اولیه (denovo AML) وجود دارد (۳۰٪ در برابر ۶/۵٪) و در MDS دومین جهش شایع بعد از جهش TET2 می‌باشد(۱۰). در این سندرم‌ها میزان جهش ASXL1 در آنمی مقاوم همراه با افزایش بلاست(RAEB) بیشتر از انواع دیگر مانند آنمی مقاوم همراه با سیدروبلاست حلقوی(RARS) است(۱۱).

تعداد زیادی از مطالعه‌های انجام شده در مورد ASXL1 ، به ارتباط جهش این ژن و سرانجام بیماری مرتبط است. در مطالعه‌ای روی MPN ها که بر اساس DIPSS-plus score (Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis) انجام گرفته، جهش در ژن *ASXL1* با حالت تهاجمی و کاهش OS (shorter overall survival) همراه بوده است(۱۲). در CMML وجود این جهش می‌تواند پیش‌بینی بر تغییر شکل بیماری به سمت وضعیت حاد AML باشد(۱۳). در MDS نیز با کاهش زمان پیشرفت به سمت AML و فاکتور پیش‌گویی‌کننده، غیر وابسته قلمداد شده است(۱۴). در AML به خصوص AML ثانویه جهش *ASXL1* دیده می‌شود که به طور مشخص با سرانجام بیماری و کاهش OS همراه بوده و به عنوان یک فاکتور پیش‌گویی‌کننده محسوب می‌شود(۱۵). در CML نیز در حدود ۱۵٪ موارد این جهش مشاهده شده و به عنوان یک ناهنجاری جدید در این لوسمی در نظر گرفته می‌شود(۱۶). CML جزو بیماری‌های MPN است و تقریباً ۱۵٪ لوسمی‌های تازه تشخیص داده شده در بزرگسالان را تشکیل می‌دهد. پاتوژنز اصلی، فیوژن ژن *BL* (Abelson murine leukemia) بر روی کروموزوم ۹ با ژن *BCR* (breakpoint cluster region) روی کروموزوم ۲۲

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

است که باعث ایجاد انکوژنی به نام BCR-ABL می‌شود(۱۷).

با توجه به این که مطالعه‌های محدودی در مورد بررسی موتاسیون‌های این ژن در بیماران CML صورت گرفته و از طرفی فاکتورهای پیش‌گویی‌کننده در این بیماران محدود به شمارش بلاست و شمارش تعداد سلول‌ها از جمله گلبول سفید و پلاکت‌ها است، لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی موتاسیون‌های ژن *ASXL1* در گروهی از بیماران تازه تشخیص CML به منظور شناسایی دیگر ناهنجاری‌های ژنی به غیر از فیوژن BCR-ABL است. در واقع بررسی این ژن می‌تواند اطلاعات کاملتری از پیش‌آگهی بیماری در زمان تشخیص به ما دهد. لازم به ذکر است مطالعه مذکور نخستین مطالعه انجام گرفته در یک جمعیت ایرانی است.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه به صورت تجربی بود. نمونه خون محیطی از ۶۶ بیمار تهیه و مراحل تشخیص CML از طریق لام خون محیطی و جستجوی ژن فیوژن BCR-ABL با روش RT-PCR (Reverse transcriptase-polymerase chain reaction) و آغازگرهای استاندارد طبق دستورالعمل ELN (European leukemia network) در مرکز آزمایشگاهی پیوند انجام شد (جدول ۱). در مرحله بعد جستجوی موتاسیون در ژن *ASXL1* با انجام PCR بر روی DNA استخراج شده از بافی کوت بیماران صورت گرفت. آغازگر مورد استفاده Fw-ASXL1-Exl2 5'- 5'CCA CCC TGG GTG GTT AAA G-3 و Rev-ASXL1-Ex12 5'TCG CTG TAG ATC TGA CGT AC-3' طوری انتخاب شد که بتواند اکثر موتاسیون‌های ژن که در اگزون ۱۲ روی می‌دهد را شناسایی کند(۲). این آغازگر محدوده اسید آمینه ۵۷۵ تا ۶۸۷ را پوشش داده که طول محصول ۳۳۹ bp را می‌دهد.

واکنش PCR:

واکنش PCR در حضور ۲۵ mM dNTP ، ۱۰ pmol primer ، ۲ mM $Mgcl_2$ ، Taq polymerase 1 x buffer (ژنت‌بیو) انجام شد. همه واکنش‌ها با دمای اتصال ۵۷ درجه سانتی‌گراد و چرخه‌های دمایی به این شکل تنظیم شد: ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۵ دقیقه؛ ۹۴ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، ۵۷ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه برای ۴۰ چرخه واکنش؛ ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۵ دقیقه.

سکانس DNA:

سکانس مستقیم محصول PCR با آغازگرهای رفت و برگشت (Forward and Reverse) انجام شد(ماکروژن کره). سکانس‌ها به منظور جستجوی موتاسیون با نرم‌افزار ۱/۶ Sequence Analysis (انفورماژن، آمریکا) و ۳/۲۵ Mutation Surveyor (ساخت ژنتیک، آمریکا) بررسی و موتاسیون‌ها تایید شدند. ضمناً از نظر SNP در سایت‌های NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp) و پروژه ۱۰۰۰ ژن (www. 1000genomes.org) نیز بررسی شدند.

بررسی آماری:

رابطه بین موتاسیون با تعداد گلبول سفید(WBC) و تعداد پلاکت(PLT) و میزان هموگلوبین(Hb) و سن با استفاده از آزمون‌های آماری t independent test و اسپیرمن انجام شد که نتایج یکسانی داشتند. اختلاف فراوانی از نظر جنس نیز با آزمون کای‌دو(Chi square) بررسی شد. آزمون‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ۱۹ آنالیز شدند. اختلاف معنادار به صورت $p< ۰/۰۵$ تعیین شد. کلیه موازین اخلاقی و حذف اسرار بیماران در این مطالعه رعایت شده است.

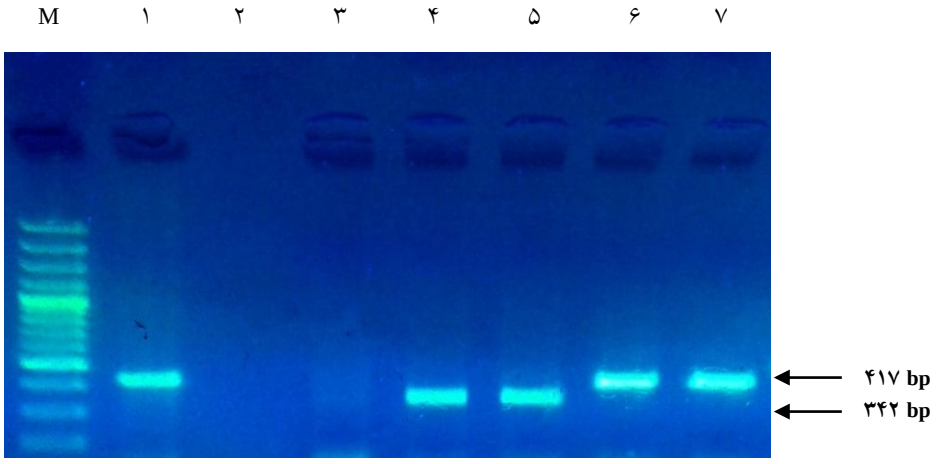
جدول ۱: آغازگرهای ژن‌های *bcr-abl*

نام ژن	توالی	اندازه محصول
ABL-a3-B	GTTTGGGCTTCACACCATTCC	۴۱۷ bp یا ۳۴۲
BCR-b1-A	GAAGTGTTTCAGAAGCTTCTCC	

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

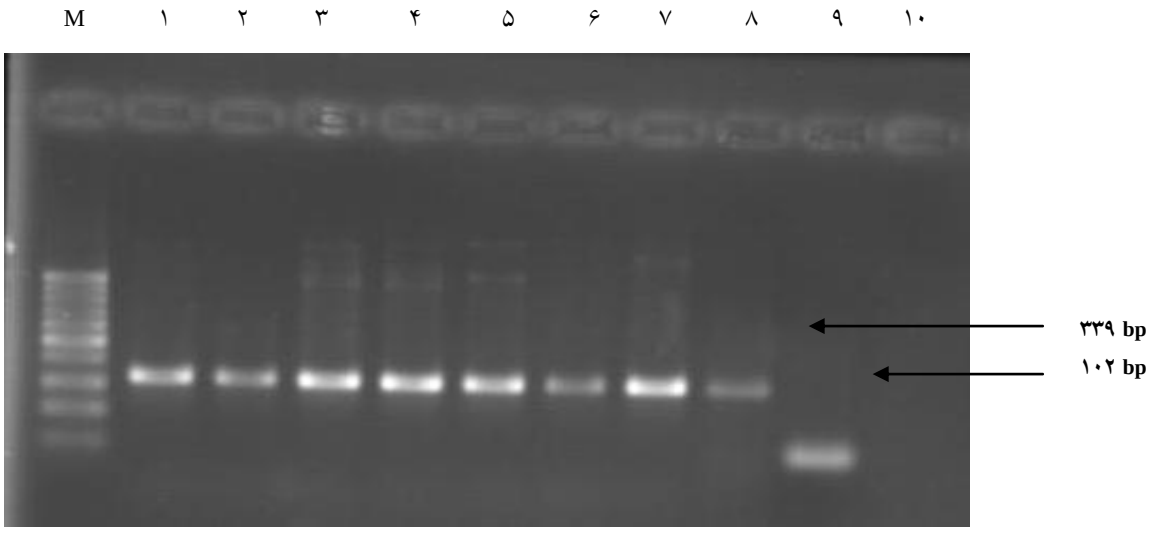
یافته‌ها

در این طرح ۶۶ بیمار مبتلا به CML شامل ۲۳ زن و ۴۳ مرد(با میانگین سنی ۴۴ سال) بررسی شدند. بررسی فیوژن ژن *bcr-abl* و نتیجه PCR و الکتروفورز ژن *ASXL1* انجام شد(شکل‌های ۱ و ۲). موتاسیون‌های ژن *ASXL1* در ۴ بیمار(۶٪) وجود داشتند. موتاسیون‌های این بیماران در سه نفر از نوع تغییر غالب (frame shift) (c.1934dupG, p.Gly646TrpfsX12) و در یک نفر از نوع حذف (c.1900-1922del ، p.Glu635ArgfsX15) بود(جدول ۲)(شکل ۳). هیچ تفاوت معناداری در بیماران دارای موتاسیون و بدون موتاسیون از نظر سن، جنس و تعداد گلبول سفید(L/ 10^9 × ۷۸/۲۸۰ در برابر L/ 10^9 × ۱۱۰/۶۱۳) با انحراف معیار ۷۳/۰۲، تعداد پلاکت (L/ 10^9 × ۴۳۰/۶ در برابر L/ 10^9 × ۳۳۷) و میزان هموگلوبین (۱۰/۹ در برابر g/dL ۱۲) وجود نداشت(جداول ۳، ۴ و ۵).



شکل ۱: اتیدیوم بروماید ژل الکتروفورز واریانت‌های BCR-ABL

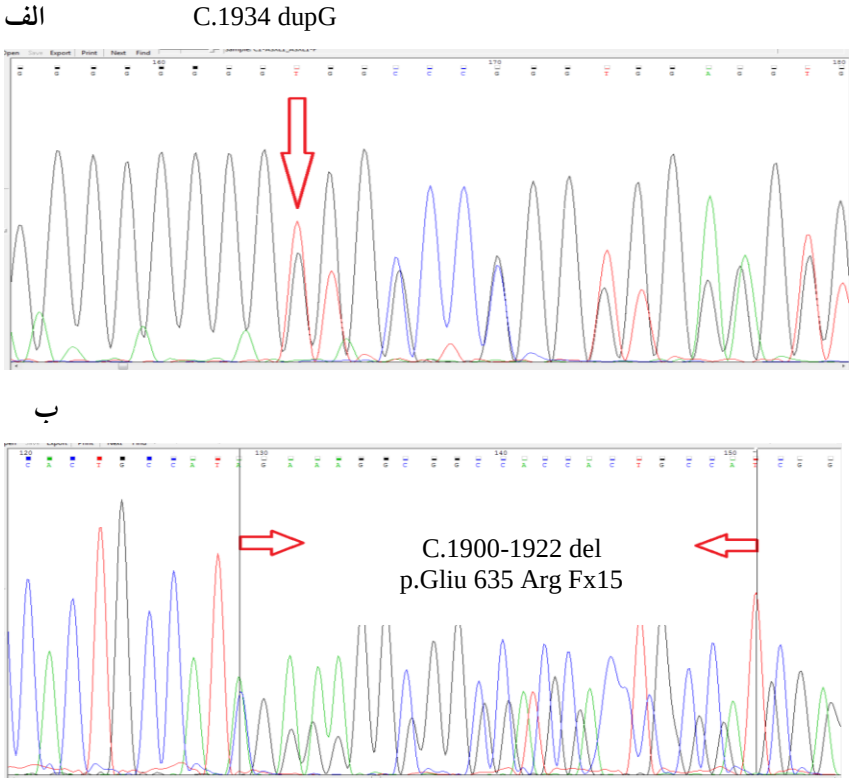
باند M مارکر bp ۱۰۰. باند bp ۴۱۷ مربوط به b3a2 در شماره ۶ و ۷. باند bp ۳۴۲ مربوط به b2a2 در شماره ۴ و ۵. شماره ۲ کنترل منفی و شماره ۳ کنترل منفی واکنش PCR



شکل ۲ : قطعه bp ۳۳۹ در محدوده(اسید آمینه ۵۷۵ تا ۶۸۷) از اگزون ۱۲ ژن *ASXL1*

باند M مارکر bp ۱۰۰. شماره ۱ تا ۸ مربوط به بیماران. شماره ۹ مربوط به کنترل ژن بتاگلوبین و شماره ۱۰ کنترل منفی واکنش PCR

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]



شکل ۳ : کروماتوگرام سکانس DNA ژن *ASXL1*

الف: سکانس DNA شایع‌ترین موتاسیون ژن *ASXL1* را در مطالعه حاضر نشان می‌دهد c.1934dupG (p.G646TrpfsX12) یک اضافه شدن باز گوانین در موقعیت ۱۳۹۴ است که نتیجه آن موتاسیون تغییر غالب و به دنبال آن کدون پایان و پروتئین ناقص است. ب: سکانس DNA دومین موتاسیون ژن *ASXL1* یعنی c.1900_1922del (p.Glu635ArgfsX15) که باعث حذف ۲۳ نوکلئوتید و به دنبال آن رسیدن به کدون پایان و پروتئین ناقص می‌شود.

جدول ۲: خلاصه اطلاعات مربوط به بیماران دارای موتاسیون

شماره	سن/جنس	موتاسیون		WBC × ۱۰⁹/L	PLT × ۱۰⁹/L	Hb (g/dL)
		تغییر نوکلئوتید	تغییر اسید آمینه			
C۱	F/۷۰	c.1934dupG	p.Gly646TrpfsX12	۵۹/۸	۶۶۸	۱۰
C۸	M/۴۷	c.1900_1922del	p.Glu635ArgfsX15	۱۹۳/۳	۲۴۹	۹/۳
C۲۲	F/۶۹	c.1934dupG	p.Gly646TrpfsX12	۲۴/۲	۱۳۴	۱۰/۳
C۳۳	M/۲۴	c.1934dupG	p.Gly646TrpfsX12	۱۲/۷	۷۲۵	۱۳/۱

جدول ۳: میانگین تعداد گلبول سفید به تفکیک در افراد دارای آلل موتانت و طبیعی

نوع متغیر	میانگین	حداقل	حداکثر	SD
نوع موتانت	۷۸/۲۸۰ × ۱۰⁹ (L)	۱۲/۷۱ × ۱۰⁹ (L)	۱۹۳/۳ × ۱۰⁹ (L)	۷۳/۰۲۲
نوع وحشی	۱۱۰/۶۱۳ × ۱۰⁹ (L)	۴/۶۵ × ۱۰⁹ (L)	۷۶۶ × ۱۰⁹ (L)	۱۳۹/۶۴۶

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

جدول ۴: میانگین میزان هموگلوبین در افراد موتانت و طبیعی

نوع متغیر	میانگین	حداقل	حداکثر	SD
نوع موتانت	۱۰/۹	۹/۳	۱۳/۱	۱/۵
نوع وحشی	۱۲/۱	۷/۷	۱۹/۴	۲

جدول ۵: میانگین تعداد پلاکت به تفکیک در افراد دارای آلل موتانت و طبیعی

تعداد پلاکت	میانگین	حداقل	حداکثر	SD
نوع موتانت	۴۳۰×۱۰^{۹} (L)	۱۳۴×۱۰^{۹} (L)	۷۲۵×۱۰^{۹} (L)	۲۵۸/۲۴۹
نوع وحشی	۳۳۷×۱۰^{۹} (L)	۲۲×۱۰^{۹} (L)	۱۱۷۱×۱۰^{۹} (L)	۲۴۹/۵۰۱

بحث

در این مطالعه تعداد ۶۶ بیمار CML در جمعیت ایرانی جهت وجود موتاسیون ژن *ASXL1* بررسی شدند. نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که در ۶٪ بیماران CML موتاسیون ژن *ASXL1* وجود دارد. قابل توجه است که تا به حال مطالعه‌های کمی در مورد موتاسیون *ASXL1* در لوسمی CML صورت گرفته است(۱۹، ۱۸، ۱۶). در مطالعه‌ای که توسط بولتوود و همکارانش در انگلیس صورت گرفت، نشان داده شد که حدود ۶ بیمار از ۴۱ بیمار مبتلا به CML یعنی ۱۴/۶٪ بیماران این جهش را دارند(۱۷). ۵ نفر موتاسیون از نوع تغییر غالب(frame shift) و بقیه از نوع بی‌معنی(nonsense) بود. در مطالعه ماکیشیما و همکارانش روی ۵۴ بیمار CML ، فقط ۲ نفر دارای موتاسیون بودند(۱۸). در مطالعه دیگر توسط کراس‌من و همکاران، موتاسیون در ۸ نفر از ۳۹ نفر مبتلا به CML در فاز بلاستیک وجود داشت(۱۹).

در مطالعه بولتوود و همکارانش، بررسی موتاسیون *ASXL1* با SNP array نشان داد که این موتاسیون هم در مرحله مزمن و هم بلاستیک وجود دارد که می‌توان از آن نتیجه گرفت که موتاسیون در این ژن به عنوان اتفاق اولیه و زمینه‌ساز دیگر جهش‌ها و پیشرفت به سوی فاز بلاستیک باشد(۱۶). در این مطالعه نیز در بیماران فاز مزمن موتاسیون دیده شد.

روش‌های بررسی این موتاسیون در تقریباً همه مطالعه‌های تکثیر قسمتی از اگزون ۱۲ که جهش‌ها در آن رخ می‌دهد(HOT spot) و سپس انجام سکانس توالی نوکلئوتیدی برای جستجوی موتاسیون است. در این بین از روش‌های دیگر مانند روش‌های Array نیز استفاده شده است از جمله در مطالعه بولتوود و جلسی بویر که از روش‌های مبتنی بر Array هم استفاده شد اما همگی از آنالیز سکانس DNA به عنوان Gold standard نیز استفاده کردند(۱۶، ۱).

در این مطالعه، ۲ نوع موتاسیون مختلف در CML گزارش شد. یکی از آن‌ها که بیشترین فراوانی را داشت، Insersion G یا همان دو برابر شدن G (dupG 1394) است که باعث یک موتاسیون از نوع Frame shift می‌شود. در تقریباً همه مطالعه‌های گذشته در طیف‌های مختلف لوسمی‌های میلوئیدی، این موتاسیون به عنوان فراوان‌ترین نوع گزارش شده است(بیش از ۵۰٪)(۹).یک مورد از بیماران دراین بررسی دارای حذف یا Deletion ۲۳ نوکلئوتیدی در موقعیت ۱۹۲۲-۱۹۰۰ و جابه‌جایی در اسید آمینه ۶۳۵ گلوتامیک اسید با آرژنین p.Glu635ArgfsX15 بود. در مقاله مروری جلسی بویر و یا دربررسی بیماران AML توسط مارتا پراتکورونا و همکاران، این حذف ۲۳ نوکلئوتیدی به عنوان دومین نوع شایع موتاسیون مطرح شده است(۹، ۲).

در این مطالعه ارتباط بین موتاسیون با برخی از متغیرها از جمله جنسیت، سن، تعداد گلبول سفید، تعداد پلاکت و میزان هموگلوبین بررسی شد. نتایج حاصل نشان داد که در هیچ یک از موارد، متغیرهای مستقل رابطه‌ای با وجود موتاسیون ندارد. در مطالعه‌ای توسط چوو و همکاران بر روی ۵۰۱ بیمار Denovo AML که تعداد ۵۴ نفر از آن‌ها

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

موتاسیون داشتند، مشخص شد که موتاسیون این ژن رابطه نزدیکی با سن بالاتر و جنس مرد دارد. در ضمن هیچ ارتباطی با Hb ، WBC و تعداد پلاکت در بیماران دارای موتاسیون وجود نداشت(۲۰). در بررسی دیگر روی بیماران MRC-AML(Myelodysplastic relate change) مشخص شد موتاسیون با افزایش سن از شیوع بالاتری برخوردار است(۲۱). در مطالعه دیگر روی ۸۸۲ بیمار AML که از بین آن‌ها ۴۶ بیمار دچار موتاسیون بودند، افراد دارای موتاسیون ژن *ASXL1* سن بالاتر و تعداد WBC کمتری در مقایسه با افراد بدون موتاسیون داشتند(۲).

نتیجه‌گیری

مطالعه این ژن به تعداد محدودی در مورد CML صورت گرفته است و میزان دقیق این جهش و هم چنین ارتباط این موتاسیون با مشخصات بیمار در این لوسمی هنوز نامشخص می‌باشد. اما با توجه به فراوانی آن در این مطالعه و مطالعه‌های قبل، می‌توان آن را به عنوان یک ناهنجاری ژنی در CML قلمداد کرد که می‌تواند همراه با تغییرات ژنی دیگر باعث به وجود آمدن یا تغییر شکل و یا پیشرفت آن شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب مرکز تحقیقات انتقال خون، مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون وابسته به سازمان انتقال خون ایران می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه همکاران مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون که در انجام این پایان‌نامه ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

References:

1- Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adelaide J, Bonanza J, Carver N, Carbuccia N, *et al*. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2009; 145(6): 788-800.
2- Pratcorona M, Abbas S, Sanders M, Koenders J, Kavelaars F, Erpelinck-Verschueren CA, *et al*. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. Haematologica 2012; 97(3): 388-92.
3- Aravind L, Iyer LM. The HARE-HTH and associated domains: Novel modules in the coordination of epigenetic DNA and protein modifications. Cell Cycle 2012, 11(1): 119-31.
4- Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, Ly-Hartig N, McGinty RK, Fraterman S, *et al*. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. Nature 2010, 465(7295): 243-7.
5- Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV, *et al*. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. Nat Genet 2010; 42(8): 722-6.
6- Score J, Hidalgo-Curtis C, Jones AV, Winkelmann N, Skinner A, Ward D, *et al*. Inactivation of polycomb repressive complex 2 components in myeloproliferative and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood 2012; 119(5): 1208-13.
7- Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave LM, Gao J, Hricik T, Shih AH, *et al*. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through inhibition of PRC2-mediated gene repression. Cancer Cell 2012; 22(2): 180-93.
8- Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, Heguy A, *et al*. Concomitant analysis of EZH2and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocyticleukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Leukemia 2011; 25(7): 1200-2.
9- Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. J Hematol Oncol 2012; 5: 12.
10- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, *et al*. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364(26): 2496-506.
11- Rocquain J, Carbuccia N, Trouplin V, Raynaud S, Murati A, Nezri M, *et al*. Combined mutations of asxl1, cbl, flt3, idh1, idh2, jak2, kras, npm1, nras, runx1, tet2 and wt1 genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. BMC Cancer 2010;10: 401.
12- Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, Coppin E, Finetti P, Carbuccia N, *et al*. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. Genes Chromosomes Cancer 2012; 51(8): 743-55.
13- Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J, Adélaïde J, Carbuccia N, Esterni B, *et al*. ASXL1 mutation isassociated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2010; 151(47): 365-75.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

14- Thol F, Friesen I, Damm F, Yun H, Weissinger EM, Krauter J, *et al*. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients withmyelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2011; 29(18): 2499-506.
15- Schnittger S, Eder C, Jeromin S, Alpermann T, Fasan A, Grossmann V, *et al*. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. Leukemia 2013; 27(1): 82-91.
16- Boultwood J, Perry J, Zaman R, Fernandez-Santamaria C, Littlewood T, Kusec R, *et al*. High-density single nucleotide polymorphism array analysis and ASXL1 gene mutation screening in chronic myeloid leukemia during disease progression. Leukemia 2010; 24(6): 1139-45.
17- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. Am J Hematol 2014; 89(5): 547-56.
18- Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, O'Keefe C, Dujardin S, Cazzolli H, *et al*. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia. Blood 2011; 117(21): e198-206.
19- Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M, Schindela S, Eder C, Weissmann S, *et al*. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9 % of cases. Leukemia 2011; 25(3): 557-60.
20- Chou WC, Huang HH, Hou HA, Chen CY, Tang JL, Yao M, *et al*. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like mutations. Blood 2011; 116(20): 4086-94.
21- Devillier R, Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Carbuccia N, Murati A, Vey N, *et al*. Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes are characterized by a specific molecular pattern with high frequency of ASXL1 mutations. Am J Hematol 2012; 87(7): 659-62.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 13(4): 324-332

Original Article

Study of *ASXL1* gene mutation in Chronic Myelogenous Leukemia

Valikhani A.[1], Rezaei M.S.[2], Alaei M.[1], Poopak B.[3], Amirizade N.[1], Ahmadi M.H.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran
[2]Virology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Ling Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Department of Hematology, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

ASXL1 gene has been recently considered as an important mutant gene in myeloid leukemias including Chronic Myelogenous Leukemia(CML). Mutation in this gene is associated with disease aggressiveness and poor clinical outcome, so its evaluation would guide us to remarkable conclusions in estimating disease prognosis. Considering that there are only a few known prognostic factors for CML and that the study of this gene has never been accomplished in Iranian population, we decided to study this mutation in our CML patients.

Materials and Methods

In this experimental study 66 diagnosed CML patients were evaluated for the presence of ASXL1 mutation. For this reason a portion of exon 12 from ASXL1 gene(site that most mutations take place at), was amplified. This area was further studied by nucleotide sequencing.

Results

Mutations in ASXL1 were detected in 4 CML patients(2 men and 2 women) with mean age of 44 years and SD of 17.85(6%) . Mutations were of two different types including frame shift mutation(c.1394DupG) and deletion(1900-1922del) and both were reported in previous studies. No significant difference was detected in patients with and without mutations, according to sex, age, WBC count, Platelet count and Hemoglobin levels.

Conclusions

ASXL1 gene mutation is considered as a genetic abnormality in CML. According to the presence of this mutation in our patients at the time of diagnosis, it could be regarded as one of the primary genetic distortions in CML.

Key words: ASXL1 protein, human, Mutation , Leukemia

Received: 27 Jul 2015
Accepted: 14 Aug 2016

Correspondence: Alaei M., MD. Pathologist. Assistant Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052105; Fax: (+9821) 88601599
E-mail: *alaeimastaneh@hotmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]