مجله دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پیاورد سلامت) دوره ۲ شماره ۱ و ۲ بهار و تابستان ۱۳۸۷، ۴۶-۴۰

شناسایی الحاق PLZF-RARα در بیماران با ریخت شناسی لوسمی پرومیلوسیتی حاد

محمد عراقی [۱] ، دکتر کامران علی مقدم [۲] ، دکتر ناهید عین الهی [۳] ،
بهرام چاردولی [۴] ، حمید رضا رحیمی [۵] ، شهربانو رستمی [۶] *، اردشیر قوام زاده [۷]

چکیده

زمینه و هدف: *لوسمی پرومیلوسیتی حاد(APL) با جابجایی کروموزومی (15:17)t(الحاق گن ژن‌های PML و RARα)، همراه است. شواهد سیتوژنتیک و مولکولی این جابجایی در ۹۰ تا۱۰۰درصد بیماران با ریخت شناسی APL شناسایی شده است. این بیماری به صورت ویژه ای به درمان با ATRA حساس بوده و به شیمی‌درمانی رایج بخوبی پاسخ می‌دهد. ناهنجاری t(11;17)(q23;q21) همراه با بازآرایی PLZF-RARα شایع‌ترین جابجایی جایگزین است که در کمتر از ۱٪ موارد APL دیده می‌شود. بر خلاف t(15:17) - APL، بلاست‌های بیماران دارای باز آرایی PLZF-RARα به اثرات تمایزی رتینوییدها مقاوم می‌باشند. بر این اساس و به منظور تعیین راهبردهای بهینه درمانی، بررسی و شناسایی این الحاق در تمام بیماران APL تازه تشخیص داده شده، اهمیت دارد.*

هدف از این مطالعه شناسایی الحاق PLZF-RARα و PML-RARα در بیماران با ریخت شناسی APL مراجعه کننده به مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغزاستخوان بیمارستان شریعتی تهران در سال ۱۳۸۵ است.

روش بررسی: *نمونه خون محیطی و/یا مغزاستخوان از ۲۰۰ بیمار با ریخت شناسی AML-M3 و ۲۰۰ بیمار مبتلا به زیرگروه های دیگر AML اخذ شده و سلولهای تک هسته ای بوسیله سانتریفوژ شیب غلظت فایکول جدا شد. RNA سلولی توسط محلول Trizol یا TriReagent استخراج شده و بوسیله Random Hexamer به cDNA تبدیل گشت. PCR با پرایمرهای اختصاصی برای هر الحاق انجام و محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ حاوی ۰/۰۵٪ اتیدیوم بروماید الکتروفورز گردید.*

یافته‌ها: *با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمراز با رونویسی معکوس(RT-PCR) الحاق PLZF-RARα در ۲ نفر (۱٪) از بیماران با ریخت شناسی لوسمی پرومیلوسیتی حاد شناسایی گردید.*

نتیجه گیری: *با توجه به نتایج این تحقیق، RT-PCR یک روش حساس و سریع برای شناسایی ژنهای الحاقی در لوسمی‌ها بوده و با این روش امکان تعیین استراتژی صحیح درمانی و بدنبال آن، شناسایی حداقل بیماری باقیمانده در بیماران فوق وجود دارد.*

واژه های کلیدی: *PLZF-RARα ، PML-RARα ، لوسمی پرومیلوسیتی حاد ، واکنش زنجیره ای پلیمراز با رونویسی معکوس .*

* نویسنده مسئول :
شهربانو رستمی ؛
مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران
email:drostami @tmus. ac. ir

- دریافت مقاله : اردیبهشت ماه ۱۳۸۷- پذیرش مقاله : خرداد ماه ۱۳۸۷

مقدمه

لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) [1] به وسیله ویژگی‌های ریخت شناسی خاصی مشخص می گردد. هم‌چنین برخی از ویژگی‌های بالینی، مانند اختلالات انعقادی و حساسیت به ترکیبات رتینوییید (مانند

[۱] کارشناس ارشد هماتولوژی و انتقال خون دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] کارشناس ارشد مرکز تحقیقات خون ، انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۵] کارشناس ارشد ایمونولوژی مرکز تحقیقات خون ، انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۶] کارشناس ارشد هماتولوژی و انتقال خون مرکز تحقیقات خون ، انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۷] استاد مرکز تحقیقات خون ، انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران

[1]. Acute Promyelocytic leukemia

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

ATRA)[1] و ترکیبات جدیدتر مانند تری‌اکسیدآرسنیک (As_2O_3)، APL را از دیگر اشکال لوسمی میلوسیتی حاد (AML)[2] مجزا می‌کند. APL با جابجایی دوطرفه t (۱۵;۱۷) (q22;q21) شناخته می‌شود. این جابجایی، ژن‌های PML و RARα را که به ترتیب روی کروموزم‌های 15q و 17q قرار گرفته‌اند، ملحق می‌کند. شواهد و نشانه‌های این جابجایی در ۱۰۰-۹۰ درصد بیماران با ریخت شناسی APL وجود دارد (۱،۲،۳).

ناهنجاری های کروموزومی دیگری نیز، مانند t (q23;q21) ،t (11;17) (q35;q12-21) ،t (5;17) و t (q13;q21) (11;17) و del (17) گزارش شده‌اند که بواسطه، آن‌ها RARα به ترتیب به ژن‌های PLZF، NPM ، NuMA و STAT5b الحاق می‌شوند. همانند لوسمی پرومیلوسیتی PML/RARα- ، بیماران دارای ژن‌های الحاقی NPM و NuMA به ATRA حساس می‌باشند. در مقابل، لوسمی های پرومیلوسیتی دارای بازآرایی PLZF/RARα به رتینوییدها پاسخی نداده و این نوع بیماران اگر تنها با ATRA درمان شوند، پیش‌آگهی ضعیفی نشان خواهند داد. PLZF-RARα دومین بازآرایی مولکولی شایع در APL بوده و با توجه به مقاومت این نوع APL به رتینوییدها و تری‌اکسیدآرسنیک و لزوم استفاده از شیمی‌درمانی ترکیبی، شناسایی و تعیین PLZF-RARα قبل از انتخاب و شروع درمان اهمیت زیادی دارد (۲،۴،۵،۶،۷،۸).

نظر به اهمیت الحاق PLZF_RARα جهت درمان صحیح بیماری، در این پژوهش از تکنیک مولکولی RT–PCRبرای تعیین و شناسایی این الحاق در بیماران لوسمی پرومیلوسیتیک حاد مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات خون و پیوند مغزاستخوان بیمارستان شریعتی تهران در طی سال ۱۳۸۵استفاده شده است.

روش بررسی

در این طرح ۴۰۰ بیمارمراجعه کننده به مرکز تحقیقات خون پیوند مغز استخوان به بیمارستان شریعتی تهران در طی سال ۱۳۸۵ که بر اساس یافته‌های بالینی، ریخت شناسی و رنگ‌آمیزی سیتوشیمیایی به عنوان de novo AML تشخیص داده شده بودند مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. تعداد شرکت کنندگان در این پژوهش نظر به نتایج مطالعات قبلی و با استفاده از فرمول آماری محاسبه گرید. از این تعداد، ۲۰۰ بیمار APL (گروه APL) و ۲۰۰ بیمار از زیر گروه‌های دیگرAML (گروه Non-APL) بودند. در بیماران با ریخت شناسی APL تعداد ۱۰۵ نفر (۵۲/۵٪) مؤنث و ۹۵ نفر (۴۷/۵٪) مذکر و محدوده سنی بیماران APL از۲۰ تا ۷۹ سال متغیر بود.

از این بیماران پس از کسب رضایت جهت شرکت در مطالعه، ۱۰- ۵ میلی لیتر نمونه خون محیطی و یا۲-۱ میلی لیتر آسپیره مغز استخوان بر روی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شد. از پرونده پزشکی بیماران جهت تکمیل فرم مشخصات بیماران و اطلاعات مربوط به شمارش سلولی، میزان هموگلوبین و سایر موارد استفاده شد. نمونه مغزاستخوان یا خون محیطی گرفته شده از بیماران در مدت کمتر از دو ساعت جهت جداسازی سلول‌های تک‌هسته‌ای توسط سانتریفوژ مورد استفاده قرار گرفت.

جهت جداسازی و تخلیص RNA از سولهای تک هسته ای خون و یا مغز استخوان، از محلول TRIZOL (Sigma , USA) استفاده گردید وسپس cDNA سنتز شد. پس از سنتز cDNA، محصول بدست‌آمده توسط پرایمرهای اختصاصی، مورد تکثر قرار گرفت. به منظور تکثیر هر یک از الحاق ها از پرایمرهای مستقیم(forward) ومعکوس(reverse) اختصاصی استفاده شد. برای تأیید محصولات بدست‌آمده و هم چنین برای افزایش حساسیت، در

[1] . All Trans retinoic Acid
[2] . Acute myeloblastic leukemia

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

مرحله دوم PCR از پرایمرهای داخلی‌تر (Nested) بهره گیری به عمل آمد. به منظور بررسی وجود RNA قابل تکثیر، از پرایمرهایی که برای ژن Abl طراحی شده بودند، استفاده گردید. محدوده ناحیه تکثیری با این پرایمرها ۱۹۹ جفت باز بود (جدول شماره۱)

جدول شماره ۱: پرایمرهای طراحی شده برای آنالیز RT-PCR

ژن الحاقی هدف	نام و توالی پرایمر	اندازه ناحیه تکثیری (جفت باز)
PLZF-RARα:		
F1	5′-TCCAGAGGGAGCTGTTCAGC-3′	4.4
R1	5′-TCTTCTGGATGCTGCGGCGG-3	
Nested-F2	5′-TCGAGCTTCCTGATAACGAG-3′	268
Nested-R2	5′-GGCGCTGACCCCA-TAGTGGT-3′	
Abl-S	5′-TTCAGCGGCCAGTAGCATCTGACT-3′	199
Ab1-AS	5′-TGTGATTATAGCCTAAGACCCGGAGCTTTT- 3′	

برای انجام PCR با توجه به تعداد نمونه، یک مخلوط کلی (Master Mix) تهیه و به مخلوط PCR ،مقادیر مناسب پرایمر و آنزیم Taq DNA پلیمراز اضافه گردید. مخلوط کلی PCR شامل آنزیم Taq Polymerase(5)واحد(U) در میکرو لیتر)، پرایمرهای مستقیم (Forward) ومعکوس (Reverse)(غلظت ۱۰ میلی مولار)، بافر ۱۰x، MgCl2 (۵۰میلی مولار)، dNTP Mix(۱۰میلی مولار) و آب مقطر می‌باشد. مخلوط PCR در میکروتیوب‌های ۰/۵ میلی‌لیتری تقسیم شده و سپس مقدار لازم از c DNA بیمار (۲-۱میکرو لیتر) به هرکدام از میکروتیوب‌ها اضافه گردید.در مواردی که به واکنش Nested PCR نیاز بود،۱ میکرولیتر از محصول PCR مرحله اول با استفاده از پرایمرهای طراحی شده برای توالی داخلی‌تر الحاق، تکثیر گردید.محصولات PCR بر اساس اندازه بر روی ژل آگارز رنگ آمیزی شده با اتیدیوم بروماید، الکتروفورز شده و تکثیر DNA با حضور باندی با اندازه مورد نظر در هر واکنش PCR تأیید گردید. در این مطالعه بر حسب اندازه DNA مورد نظر برای الکتروفورز از ژل های۲/۵-۱/۵ درصد استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰۰ بیمار مبتلا به de novo AML جهت حضور ژن الحاقی PML-RARα با روش RT-PCR بررسی شدند. از این تعداد، ۲۰۰ بیمار APL (گروه APL) و ۲۰۰ بیمار از زیرگروههای دیگر AML (گروه Non-APL) بودند. در بیماران با ریخت شناسی APL تعداد ۱۰۵ نفر (۵۲/۵٪) مؤنث و ۹۵ نفر (۴۷/۵٪) مذکر و در محدوده سنی ۷۹-۲۰ سال (متوسط ۳۸ سال) قرار داشتند.در هیچکدام از موارد بیماران non- APL ژن الحاقی-PML RARαمشاهده نشد در حالی که این الحاق در۱۹۸ بیمار از ۲۰۰ بیمار APL مورد مطالعه، مثبت

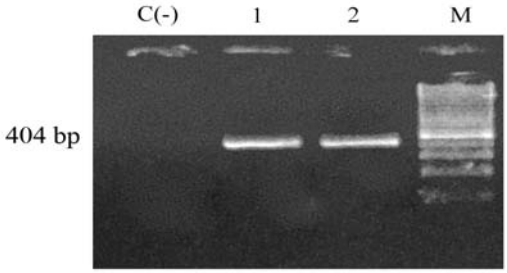
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

بود.(۹۹٪). موارد APL که از نظر ژن الحاقی PML-RARα ، منفی گزارش شدند(۲نفر) جهت ژن الحاقی PLZF-RARα مورد بررسی قرار گرفتند.

غلظت هموگلوبین و تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها از مهم‌ترین پارامترها و سنجش‌های آزمایشگاهی است که در لوسمی‌های و سایر اختلالات خونی دچار تغییر می‌شوند. در بیماران APL مورد مطالعه میانگین غلظت هموگلوبین ۹/۶ گرم دردسی لیتر ، میانگین شمارش گلبول های سفید ۱۰۵۰۰ در هر میکرولیتر و میانگین شمارش پلاکتها ۷۲۰۰۰ در هر میکرولیتر بود.

در این مطالعه از ژن Abl به عنوان ژن House Keeping و به منظور کنترل ساخت cDNA و وجود ژن قابل تکثیر، استفاده گردید .

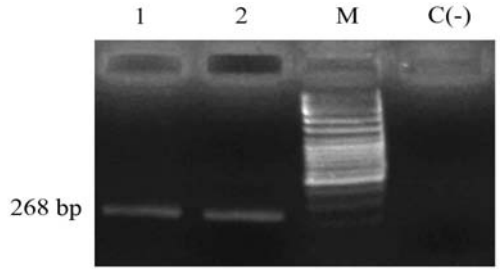
برای شناسایی الحاق PLZF-RARα از پرایمرهای F1 و R1 استفاده شد. با این پرایمرها محصول PCR در بیماران دارای الحاق PLZF-RARα، ۴۰۴ جفت باز بود. به این ترتیب ۲ نفر (۱٪) از بیماران APL دارای الحاق PLZF-RARα بودند (تصویر شماره ۱). این الحاق در بیماران گروه Non-APL مشاهده نگردید.



تصویر شماره ۱: الکتروفورز محصول PCR برای الحاق PLZF-RARα با استفاده از پرایمرهای F1 و R1 .

همانطورکه در تصویر شماره ۱ ملاحظه می گردد با استفاده از پرایمرهای F1 و R1، باند اختصاصی گرفته شده، ۴۰۴ جفت باز می‌باشد.ستون‌های شماره ۱و۲ نمونه‌های بیماران دارای الحاق PLZF-RARα، ستون (-) C کنترل منفی (نمونه فرد سالم) و ستون - نشانگر اندازه (size marker) (۱۰۰ جفت باز) می‌باشد.

در الکتروفورز محصول Nested-PCR در بیماران دارای الحاقPLZF-RARα با استفاده از پرایمرهای F2 و R2 باند اختصاصی گرفته‌شده، ۲۶۸جفت باز می‌باشد. ستون‌های شماره ۱ و ۲ نمونه‌های بیماران دارای فیوژن PLZF-RARα، ستون (-)C کنترل منفی (نمونه فاقد cDNA) و ستون M نشانگر اندازه می‌باشد (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: الکتروفورز محصول Nested-PCR در بیماران دارای فیوژن PLZF-RARα با استفاده از پرایمرهای F2 و R2 .

بحث

لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) به وسیله ویژگیهای ریخت شناسی خاصی مشخص می گردد. برخی از ویژگی‌های بالینی، مانند اختلالات انعقادی و حساسیت به ترکیبات رتینویید (مانند ATRA) و ترکیبات جدیدتر مانند تری‌اکسیدآرسنیک (As2O3). APL را از دیگر اشکال لوسمی میلوبلاستیک حاد مجزا می‌کند.

APL با جابجایی دوطرفه t(15;17) (q22;q21) شناخته می‌شود. این جابجایی، ژن‌های PML و RARα را که به ترتیب روی کروموزم‌های 15q و 17q قرار گرفته‌اند، مختل می‌کند. شواهد و نشانه‌های

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

این جابجایی در ۱۰۰-۹۰ درصد بیماران با ریخت شناسی APL وجود دارد.

ناهنجاریهای کروموزومی دیگری نیز مانند t (11;17) (q23;q21)، t (5;17) (q35;q12-21)، t (11;17) (q13;q21) و del (17) گزارش شده‌اند که بوسیله آن‌ها RARα به ترتیب به ژن‌های PLZF، NPM، NuMA و STAT5b ملحق می‌شود. همانند لوسمی پرومیلوسیتی همراه با PML/RARα، بیماران دارای ژن‌های الحاقی NPM و NuMA به ATRA حساس می‌باشند. در مقابل، لوسمی پرومیلوسیتی دارای بازآرایی PLZF/RARα به رتینوییدها پاسخی نداده و در صورت درمان صرف با ATRA پیش آگهی ضعیفی نشان خواهند داد.

PLZF-RARα دومین بازآرایی مولکولی شایع در APL بوده و با توجه به مقاومت این نوع APL به رتینوییدها و تری‌اکسیدآرسنیک و لزوم استفاده از شیمی‌درمانی ترکیبی، شناسایی و تعیین PLZF-RARα قبل از انتخاب و شروع درمان اهمیت زیادی دارد.

ژن الحاقی PLZF-RARα را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های مختلف از قبیل تعیین کاریوتیپ، هیبریدیزاسیون فلورسانس درجا (FISH) و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز با رونویسی معکوس (RT-PCR) شناسایی کرد. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که تعیین کاریوتیپ به دلایل مختلف نمی‌تواند جابجایی‌های کروموزومی را در همه بیماران مشخص کند. تکنیک FISH نسبت به کاریوتایپ روش دقیق‌تری برای نشان دادن بازآرایی فوق محسوب می‌گردد اما انجام و تفسیر نتایج آن نیاز به تجربه کافی داشته و هم‌چنین حساسیت آن از روش‌های مولکولی کمتر است.

RT-PCR از تکنیک‌های مولکولی است که از سرعت و دقت کافی برای شناسایی ژن الحاقی PLZF-RARα برخوردار بوده و بر اساس طراحی پرایمرهایی در دو طرف ناحیه الحاقی، ژن‌های الحاقی را مورد شناسایی قرار می دهد. در این مطالعه به دلیل دقت ، سرعت و حساسیت بالا و نیاز به مقدار کم RNA از روش RT-PCR استفاده شد.

در ۲۰۰ بیمارAPL مورد مطالعه، ۲ نفر (۱٪) دارای ژن الحاقی PLZF-RARα بودند. این الحاق در بیماران مبتلا به زیرگروه‌های دیگر AML مشاهده نگردید.

در خصوص شناسایی و تعیین فراوانی ژن الحاقی PLZF-RARα مطالعاتی صورت گرفته است. در یک بررسی توسط Jonathan D. Licht و همکارانش بر روی یک بیمار اهل چین با ریخت شناسی APL، جابجایی t(11;17) (q23;q21) و الحاق PLZF-RARα شناسایی شد. این بیمار به درمان با ATRA پاسخ نداد. متعاقباً پنج بیمار لوسمی دیگر با t (11;17) و ژن الحاقی PLZF-RARα شناسایی شدند. چهار نفر از آن‌ها از طریق ریخت شناسی تشخیص داده شده و یک نفر از آن‌ها از جمله بیمارانی بود که به گروه بیماران سرطانی دارای ویژگی‌های میلوبید و سلول‌های کشنده طبیعی تعلق داشت. تمام این بیماران ویژگی‌های سولی شناختی مابین AML-M2 و AML-M3 داشتند (۲).

پنج نفراز شش بیمار دارای t(11;17)-APL به درمان اولیه و ATRA پاسخ ندادند. بیمار ششم به شیمی‌درمانی اولیه پاسخ داده ولی بعد از مدت کوتاهی عدم‌پاسخ به ATRA و عود در وی دیده شد. از نظر بالینی این بیماران در ابتدای تشخیص خصوصیات غیرقابل‌تمایز از فرم کلاسیک APL داشتند. در آسپیره اولیه مغز استخوان این بیماران افزایش پرومیلوسیت‌ها و شمارش کم گلبول‌های سفید خون محیطی دیده شد. در سه بیمار هم شواهدی از DIC دیده می‌شد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

در پنج نفر از این شش بیمار، تشخیص اولیه AML-M3 بود. در تمام شش مورد دارای t (11;17)، مقدار گرانول‌های میلوبلاست‌ها بیشتر از AML-M2 و کمتر از AML-M3 هیپرگرانولار بود. سلول‌های فاگوت، (faggot cell) هسته‌های دولوبی و گرانول‌های ریز نوع میکروگرانولار AML-M3 در نمونه‌های این بیماران یافت نشد. تنها یک بیمار خصوصیات ریخت شناسی فرم کلاسیک AML-M3 را نشان می‌داد (۲).

بر اساس این یافته‌ها، t (11;17)-APL دارای ژن الحاقی PLZF-RARα از نظر بالینی یک سندرم مجزا از t (15;17)-APL کلاسیک دارای ژن الحاقی PML-RARα بوده و بطور تجربی موارد t (11;17) از نظر ریخت شناسی در طیف کوچکی با خصوصیات مابین AML-M2 و AML-M3 کلاسیک قرار دارند. هم‌چنین ریخت شناسی APL به تنهایی نمی‌تواند پاسخ بالینی به درمان را، پیش‌بینی کند (۲).

در مطالعه دیگری که توسط David Grimwade و همکارانش بر روی ۶۱۱ بیمار APL انجام گرفت، ۱۱ مورد الحاق PLZF-RARα شناسایی شد. از این ۱۱ مورد، ۹ مورد دارای t (11;17) (q23;q21) و ۲ مورد فاقد t (11;17) (q23;q21) بودند. در این مطالعه موارد دارای بازآرایی‌های مخفی PLZF-RARα شناسایی شدند که در یک مورد از آن‌ها کاریوتیپ طبیعی بوده و PLZF-RARα در نتیجه یک رویداد جایگیری ایجاد شده بود. طبق این بررسی PLZF-RARα دومین بازآرایی مولکولی شایع در APL بوده و تقریباً ۰/۸٪ موارد را شامل می‌شود. شناسایی این گروه به دلیل پاسخ ضعیف به رتینوییدها و هم‌چنین تری‌اکساید آرسنیک به عنوان تنها ترکیبات درمانی، بسیار مهم است (۱).

نتیجه گیری

طبق مطالعات انجام شده شیوع ژن الحاقی PLZF-RARα برابر ۰/۸٪ (کمتر از ۱٪) گزارش شده است ولی در بررسی ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه در این تحقیق، ۲ بیمار (۱٪) دارای این الحاق بودند. اختلافاتی که در میزان شیوع این الحاق وجود دارد می‌تواند ناشی از متفاوت بودن تعداد بیماران مورد مطالعه درمطالعات مختلف ، تفاوتهای اتفاقی، تفاوت در تکنیک های مورد استفاده و محدوده سنی بیماران مورد مطالعه باشد.

به طور کلی بر اساس نتایج بدست آمده از این تحقیق شیوع الحاق PLZF-RARα در گروه بیماران APL، با نتایج سایر مطالعات مطابقت دارد.

بر اساس یافته‌ها و نتایج حاصل از تحقیقات و مطالعاتی که توسط گروه‌ها و محققین مختلف و با توجه به خصوصیات ریخت شناسی و بالینی لوسمی پرومیلوسیتی با جابجایی(۱۱;۱۷) t و دارای ژن الحاقی PLZF-RARα را سندرم مجزایی از لوسمی پرومیلوسیتی (۱۵;۱۷) t کلاسیک می‌دانند. از طرف دیگر شناسایی لوسمی پرومیلوسیتی با جابجایی t (11;17) به دلیل پاسخ ضعیف به رتینوییدها و هم‌چنین تری‌اکساید آرسنیک به عنوان تنها گزینه درمانی، بسیار مهم است.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]

منابع

1. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci M, Hagemeijer A, Berger R, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Blood. 2000 Aug; 96(4): 1297-1308
2. Jonathan D. Licht, Chomienne C, Goy A, Chen A. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Syndrome of Acute Promyelocytic Leukemia Associated With Translocation (11; 17). Blood. 1995 Feb; 85(4): 1083-1094.
3. Sainty D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying *PLZF/RARA* gene rearrangements. Blood. 2000 Aug; 96(4): 1287-1296.
4. Huang M, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhoa L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1988 Aug; 72(2): 567–572.
5. Hong SH, David G, Wong CW, Dejean A, Privalsky ML. SMRT corepressor interacts with PLZF and with the PML-retinoic acid receptor alpha (RARalpha) and PLZF-RARalpha oncoproteins associated with acute promyelocytic leukemia. In: Vogt PK, editor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Aug; 94(17): 9028–9033.
6. He LZ, Guidez F, Tribioli C, Peruzzi D, Ruthardt M, Zelent A, et al. Distinct interactions of PML-RAR alpha and PLZF-RAR alpha with co-repressors determine differential responses to RA in APL. Nat Genet. 1998 Feb; 18(2): 126–135.
7. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARa, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999 May; 93(10): 3167-3215.
8. Chen Z, Guidez F, Rousselot P, Agadir A, Chen SJ, Wang ZY, et al. PLZF-RAR alpha fusion proteins generated from the variant t(11;17)(q23;q21) translocation in acute promyelocytic leukemia inhibit ligand-dependent transactivation of wild-type retinoic acid receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1994 Feb; 91(3): 1178-1182.
9. Grimwade D, Gorman P, Duprez E, Howe K, Langabeer S, Oliver F, et al. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. Blood. 1997 Dec; 90(12): 4876- 4885.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-11]