Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

The N-acetylgalactosamine-transferase11 (GALNT11) activation in leukemia and the role of cyclophosphamide and cytarabine in expression of this enzyme

Shrooz Amin Mozaffari[1,2], Roya Bazzaz Dehkharghani[3], Fatemeh Ramezani[4], Nasser Samadi[1, 2, 4*]

[1]Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Msc Student of Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Department of Biochemistry, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[4]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*Corresponding author; E-mail: drnsamadi@yahoo.com

Received: 10 October 2017 Accepted: 13 January 2018 First Published online: 4 July 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):24-30

Abstract

Background: We investigated the activation of N-acetylgalactosamine-transferase11 (GALNT11) and the role of cyclophosphamide and cytarabine in expression of this enzyme in AML and CML patients.

Methods: GALNT11 activity and expression levels were evaluated in human chronic myelogenous leukemia cells (K562) and human acute monocytic leukemia cells (THP1) after incubation with different concentrations of cyclophosphamide (Cyclo) and cytarabine (Cyta). Anti-proliferative effects of Cyclo and Cyta were examined by MTT assay. Real time-PCR and ELISA assays were applied to investigate the expression and activity of GALNT11, respectively.

Results: The IC50 values for Cyclo were 34.73±0.12 µM for K562 and 36.16±0.23 µM for THP1 cells. These valuses for Cyta were also 0.38±0.15 µM for K562 and 0.52±0.18 µM for THP1 cells.

Conclusion: The activation and expression of GALNT11 increased in acute and chronic leukemia as glycosylation disorders. Also cyclophosphamide and specially cytarabine cause significant increase in activation and expression of GALNT11 which inhibits glycosylation and tumorogenesis dependent signaling pathway.

Keyword: Cyclophosphamide, Cytarabine, Leukemia, N-acetylgalactosamine-transferase11.

How to cite this article: Mozaffari Sh A, Bazzaz Dehkharghani R, Ramezani F, Samadi N. [The N-acetylgalactosamine-transferase11 (GALNT11) activation in leukemia and the role of cyclophosphamide and cytarabine in expression of this enzyme]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August-September; 41(3):24-30. Persian.

© 2019 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

فعالیت آنزیم N- استیل گالاکتوز امین ترانسفراز ۱۱ در لوسمی و تاثیر سیکلوفسفامید و سیتارابین بر بیان این آنزیم

شهروز امین مظفری[۱و۲]، رویا بزاز دهخوارقانی[۳]، فاطمه رمضانی[۴]، ناصر صمدی[۴و۲و۱*]

[۱] مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی، تبریز، تبریز، ایران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳] گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، تهران، ایران
[۴] مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تبریز، تبریز، ایران
[*] نویسنده مسوول؛ ایمیل: drnsamadi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۴/۱۳
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۲۴-۳۰

چکیده

زمینه: در این مطالعه به بررسی فعالیت آنزیم N- استیل گالاکتوز امین ترانسفراز ۱۱ در لوسمی میلویید و تاثیر سیکلوفسفامید و سیتارابین بر بیان این آنزیم در AML و CML پرداخته شده است.

روش‌کار: میزان فعالیت و بیان GALNT۱۱ در سلول‌های انسانی K۵۶۲ (سلول‌های لوسمی میلوژنوس مزمن) و THP۱ (سلول‌های لوسمی مونوسیتیک حاد)، پس از انکوباسیون با غلظتهای مختلف سیکلوفسفامید و سیتارابین ارزیابی گردید. بررسی اثرات آنتی‌پرولیفراتیو سیکلوفسفامید و سیتارابین با استفاده از تکنیک MTT انجام شد و جهت ارزیابی بیان و فعالیت GALNT۱۱، از Real Time PCR و روش ELISA استفاده گردید.

یافته‌ها: مقادیر IC۵۰ برای سیکلوفسفامید در سلول‌های THP۱ و K۵۶۲ بترتیب ۳۶/۱۶±۰/۲۳ µm و ۳۴/۸۳±۰/۱۲µm بوده و در مورد سیتارابین این مقادیر بترتیب ۰/۵۲±۰/۱۸µm برای سلولهای THP1 و ۰/۳۸±۰/۱۵ µm برای سلولهای K۵۶۲ بود.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج حاصل از این مطالعه، فعالیت و بیان آنزیم GALNT۱۱ در لوسمی حاد و مزمن افزایش می‌یابد که بیانگر اختلال در گلیکوزیلاسیون می‌باشد. همچنین سیکلوفسفامید و بویژه سیتارابین منجر به کاهش فعالیت آنزیمی و بیان ژن GALNT۱۱ می‌گردند. این عمل باعث مهار گلیکوزیلاسیون و آغاز مسیر سیگنالینگ تومورزایی را می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: سیکلوفسفامید، سیتارابین، لوسمی، N- استیل گالاکتوز آمین- ترانسفراز ۱۱

نحوه استناد به این مقاله: امین مظفری ش، بزاز دهخوارقانی ر، رمضانی ف، صمدی ن. فعالیت آنزیم N- استیل گالاکتوز امین ترانسفراز ۱۱ در لوسمی و تاثیر سیکلوفسفامید و سیتارابین بر بیان این آنزیم. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۲۴-۳۰

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

برای تشخیص و سیر درمانی در اکثر سرطان‌ها از طبقه‌بندی TNM (تومور، گره‌ها و متاستاز) استفاده می‌شود (۱). به علت تفاوت‌های بالینی قابل توجه در بین بیماران مبتلا به سرطان، پیش‌بینی میزان پاسخ بیمار به درمان، امری دشوار می‌باشد (۲). در طول سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری در جهت پی بردن به چگونگی تغییر در مکانیسم‌های بیوشیمیایی در سرطان صورت گرفته است (۳–۵). لوسمی نوع خاصی از سرطان بوده و منجر به تکثیر کنترل نشده‌ی سلول‌های خونی غیرطبیعی می‌گردد (۷–۶). از آنجاییکه لوسمی از جمله سرطانهایی است که تومور جامد تولید نمی‌کند، لذا تشخیص آن در مراحل اولیه، امر مهمی در پیش‌بینی پیشرفت بیماری و درمان دارویی بشمار می‌رود (۸).

یکی از رخدادهای عمده در سلولهای سرطانی، اختلال در بیان آنتی‌ژنها، مانند Tn آنتی‌ژن (بعنوان محصول مرحله‌ی اول o– گلیکوزیلاسیون) درنتیجه‌ی عدم کفایت o– گلیکوزیلاسیون است (۹). واکنش تولید Tn آنتی‌ژن، توسط خانواده‌ی آنزیمی پلی پپتید N استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز (GahNAc-Ts) کاتالیز می‌شود.

ملکولهای کربوهیدرات موجود در سطح سلولهای توموری، متفاوت از بقیه سلولها بوده و گروههای کربوهیدراتی مختلف باعث تغییرات شدیدی در این سلولها می‌گردند. بنابراین یکی از تغییرات قابل توجه در سلولهای سرطانی، بیان نامناسب آنتی‌ژنها بدلیل اختلال در گلیکوزیلاسیون می‌باشد که این امر منجر به مقاومت دارویی می‌گردد (۸). یکی از O– گلیکانهای غیرطبیعی که با افزایش بیان، اختلالات متعددی را در انسان ایجاد کرده و کارسینوژن است، Tn آنتی‌ژن می‌باشد. Tn آنتی‌ژن بوسیله‌ی خانواده‌ی آنزیمی‌پلی پپتید N استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز سنتز می‌شود، این آنزیمها باعث انتقال واحد N– استیل گالاکتوزآمین از دهنده‌ی N-UDP – استیل گالاکتوزآمین به آمینو اسید سرین یا ترئونین در یک پروتئین میگردند. در انسان و موش، ۱۲ نوع از این گروه آنزیمی وجود دارد. تمام اعضای این خانواده پروتئینهای غشایی بوده و دارای یک N– ترمینال سیتوپلاسمی، یک ناحیه‌ی هیدروفوب که از غشاء دستگاه گلژی عبورمی‌کند و بخشی کاتالیتیک در لومن دستگاه گلژی می‌باشند. در این گروه، تمام ایزوفرمها ویژگی و بیان خاصی داشته و با توجه به ارگان و سلول مورد نظر عملکرد متفاوتی دارند. برخی از این آنزیم‌ها در ارتباط با بدخیمی‌ها بوده و بعنوان آنزیم شاخص مطرح می‌باشند. در ادامه‌ی مطالعه‌ی اخیر در خصوص عملکرد آنزیم N– استیل گالاکتوز آمین– ترانسفراز۱۱، در این تحقیق نیز به بررسی بیان ژن و فعالیت این آنزیم در بیماران مبتلا به لوسمی حاد و مزمن و همچنین رده‌ی سلول‌های سرطانی پرداخته‌ایم.

باتوجه به مشهود بودن اختلالات گلیکوزیلاسیون در سرطان و همچنین با در نظر گرفتن افزایش فعالیت آنزیم N– استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در لوسمی‌ها، هدف از این مطالعه، بررسی این آنزیم در لوسمی و همچنین کاهش بیان و فعالیت آنزیم فوق در بیماران مبتلا به AML وCML و در رده‌های سلولهای لوسمی THP۱ و K۵۶۲، با استفاده از دو داروی سیکلوفسفامید و سیتارابین می‌باشد.

روش‌کار

سیکلوفسفامید، سیتارابین و Ficoll-metrizoate از شرکت AldrichSigma خریداری شد. رده‌های سلولی لوسمی انسانی ۱ THP و K۵۶۲ از انستیتو پاستور ایران تهیه شده و محیط کشت RPMI۱۶۴۰ ، FBS، پودر MTT و کیت استخراج RNA (TRIZOL) از Invitrogen Life Technologies (نیوزیلند) تهیه گردید. PCR Master Mix از Applied Bio systems (UK)، کیت سنتز cDNA از فرمتاز، کیت ELISA از CUABIO خریداری شدند.

مطالعه‌ی حاضر از نوع تجربی و مقطعی بوده و نمونه‌های خون محیطی از ۳۰ بیمار در سه گروه ۱۰ نفره، از بیمارستان قاضی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه گردید. ۱۰ نمونه از بیماران مبتلا به CML، ۱۰ نمونه از افراد مبتلا به AML و ۱۰ نفر از افراد سالم به عنوان گروه کنترل جمع‌آوری شد.

سلول‌های PBMC (سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی) توسط سانتریفیوژ با g۴۰۰، از سلول‌های خون وریدی جدا شدند. سلول‌های K۵۶۲ وTHP۱ در محیط کشت کامل، کشت داده شدند؛ رده سلولی K۵۶۲ در محیط RPMI حاوی ۱۰٪ از FBS و ۱٪ از Pen-strep و رده سلولی THP۱ در DMEM حاوی ۱۰٪ از FBS و ۱٪ از Pen-strep و ۲– مرکاپتواتانل کشت داده شدند.

RNA از نمونه‌های خونی و رده‌های سلولی با استفاده از TRIZOL و با توجه به دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد، سپس cDNA با استفاده از کیت فرمتاز سنتز شد. واکنش PCRReal-time نیز در ۲۵ میکرولیتر از PCR Master Mix به انجام رسید. توالی پرایمر Forward به صورت *5′ GGCACATGTCTGGTTGGAT 3′* و توالی Reverse به صورت *5′ AAACCCCAACAACCCATTT 3′* بود. این پرایمرها در غلظت ۱۰۰nM برای بیان GALNT۱۱ و ۲۰۰nM برای بیان GAPDH مورد استفاده قرار گرفتند.

برای اندازه‌گیری میزان پروتئین نمونه‌ها ازPico droplet برای ۹ گروه از نمونه‌ها انجام شد. این گروه‌ها شامل موارد زیر بودند: ۱۰ نمونه از بیماران AML، ۱۰ نمونه از بیماران CML، ۱۰ نمونه از افراد سالم، گروه رده سلولی K۵۶۲ تیمار شده با سیکلوفسفامید، گروه رده سلولی K۵۶۲ تیمار شده با سیتارابین، گروه رده سلولی K۵۶۲ تیمار نشده، گروه رده سلولی THP۱ تیمار شده با

سیکلوفسفامید، گروه THP۱ تیمار شده با سیتارابین و گروه رده سلولی THP۱ تیمار نشده.

سطح آنزیم GALNT۱۱ با استفاده از کیت ELISA اندازه‌گیری شد. مرحله لیز نمونه‌ها با تکنیک Freezing and thawing صورت گرفته و غلظت مساوی پروتئین از هر نمونه در هر well از پلیت ELISA لود شد.

بررسی سمیت سلولی: رده‌های سلولی لوسمی شامل THP۱ و K۵۶۲ در حضور غلظت‌های مختلف سیکلوفسفامید و سیتارابین (۱-۱۶μM) به مدت ۲۴ ساعت انکوبه‌گذاری شدند. تعداد ۵×۱۰^{۳} سلول در هر well از پلیت ۹۶ چاهکی لود شده و سپس با غلظت‌های گفته شده تیمار شدند. تکنیک MTT نیز به روش توضیح داده شده، انجام گردید.

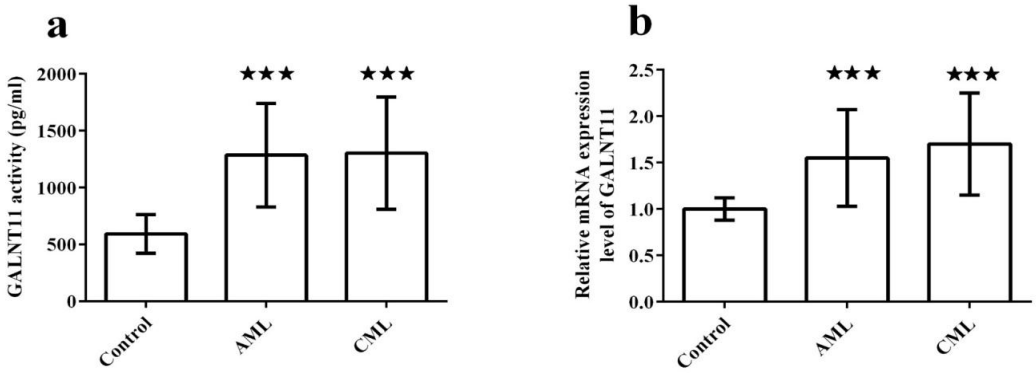
داده‌ها به صورت انحراف استاندارد ± میانگین نشان داده شدند. برای محاسبه بیان نسبی ژن‌ها از مقادیر Ct و متد ΔΔCT استفاده شد. ($۲^{-\Delta\Delta Ct}$ = بیان) تفاوت معنی‌دار بیان GALNT۱۱ با آزمون آماری ANOVA نشان داده شد. نرم افزار SPSS۲۰ نیز جهت آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت. **P<۰/۰۵** از نظر آماری، معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این تحقیق، به بررسی فعالیت GALNT۱۱ در ۱۰ بیمار AML و ۱۰ بیمار CML و ۱۰ فرد سالم، با استفاده از روش ELISA و همچنین به ارزیابی بیان آنزیم فوق در رده‌های سلولی K۵۶۲ و THP۱ توسط PCR پرداخته شد. نتایج ما نشان داد که فعالیت این آنزیم در بیماران مبتلا به لوسمی در مقایسه با گروه کنترل، دو برابر می‌شود (تصویر ۱ - الف) از طرفی بیان GALNT۱۱ در بیماران AML و CML به طور چشمگیری افزایش یافت (تصویر ۱ - ب).

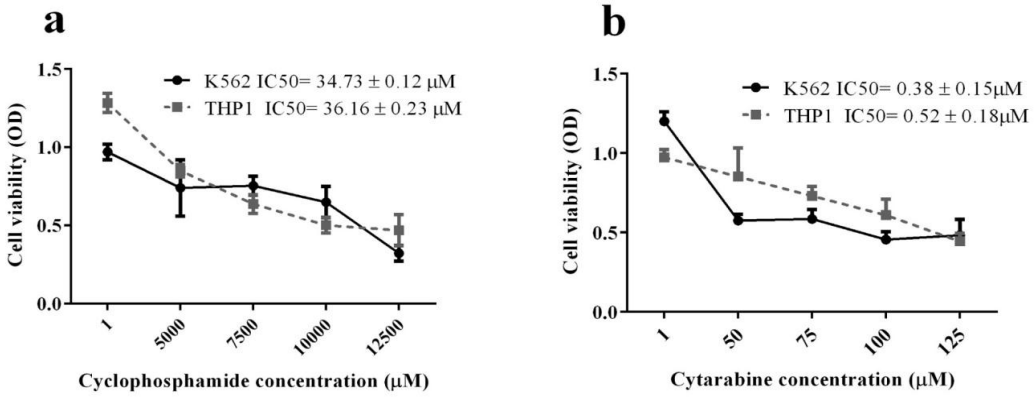
به عنوان تیمار اولیه، سلول‌ها در حضور غلظت‌های مختلف از سیکلوفسفامید و سیتارابین (۱-۱۶ μM) کشت داده شدند. سمیت سلولی سیکلوفسفامید و سیتارابین بر روی دو رده سلولی با استفاده از تکنیک MTT بررسی شد. IC۵۰ برای سیکلوفسفامید، در مورد سلول‌های K۵۶۲، ۳۴/۷۳±۰/۱۲ μm و در مورد سلول‌های THP۱، ۳۶/۱۶±۰/۲۳ μm بود (تصویر۲ - الف). همچنین مقادیر IC۵۰ برای سیتارابین، در مورد K۵۶۲، ۰/۳۸±۰/۱۵ μm بود که نشان دهنده سمیت بیشتر این دارو در این رده سلولی می‌باشد. اما IC۵۰ سیتارابین در مورد رده سلولی THP۱، ۰/۵۲±۰/۱۸ μm بود. (تصویر ۲ - ب).

جهت بررسی چگونگی اثر سیکلو فسفامید و سیتارابین در کاهش فعالیت و میزان mRNA ی GALNT۱۱، رده‌های سلولی K۵۶۲ و THP۱ با یک پنجم IC۵۰ از هر دارو تیمار شدند که فعالیت این آنزیم پس از تیمار سلول‌ها با یک پنجم IC۵۰ سیکلوفسفامید، در سلول‌های K۵۶۲، دو برابر و در سلول‌های THP۱، ۱/۷ برابر کاهش یافت. در حالی که به دنبال تیمار سلول‌ها با یک پنجم IC۵۰ سیتارابین، فعالیت GALNT۱۱ در هر دوره سلولی، به میزان دو برابر کم شد (تصویر ۳ – الف). بیان mRNA آنزیم استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در سلولهای THP۱ و K۵۶۲ پس از تیمار سلول‌ها با یک پنجم IC۵۰ سیکلوفسفامید و سیتارابین، به میزان قابل توجهی کم شد (تصویر۳ - ب).



تصویر ۱: ارزیابی فعالیت و بیان ژن استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در لوسمی حاد و مزمن

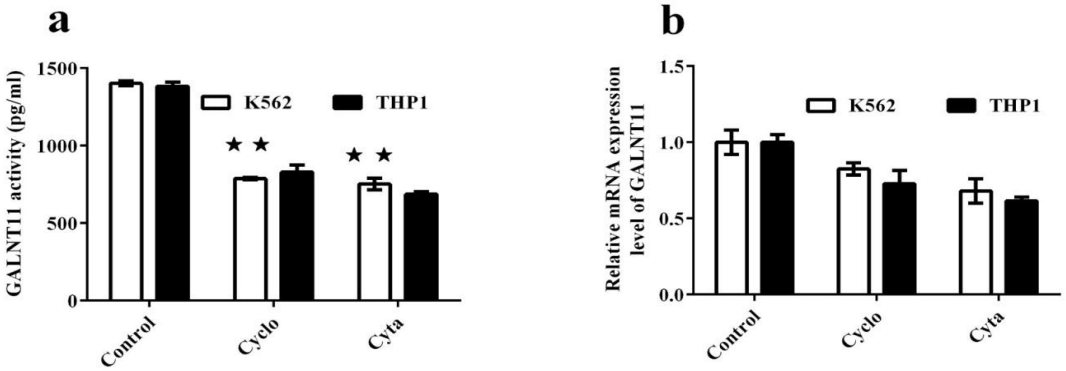
الف: میزان فعالیت آنزیم N - استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱، در ۱۰ نمونه از بیماران AML، ۱۰ نمونه از بیماران CML، ۱۰ نمونه از افراد سالم (گروه کنترل) به روش ELISA مورد ارزیابی قرار گرفت که بیانگر افزایش دو برابری فعالیت این آنزیم در بیماران مبتلا به لوسمی حاد و مزمن بود. ب– بررسی میزان بیان آنزیم N - استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در رده‌های سلولی K۵۶۲ و THP۱ بروش PCR نشاندهنده افزایش قابل توجه بیان این آنزیم دررده‌های سلولی لوسمی بود.



تصویر ۲: تاثیر سیکلوفسفامید و سیتارابین در توقف رشد سلولی در لوسمی

الف: بررسی سمیت داروی سیکلو فسفامید در رده‌های سلولی لوسمی انسانی به روش MTT انجام گرفت که با توجه به مقادیر IC ۵۰: ۳۴/۷۳±۰/۱۲μm در مورد سلول‌های K۵۶۲ و ۳۶/۱۶±۰/۲۳μm برای سلولهای THP۱، بیانگر سمیت بالای این دارو در این رده‌های سلولی بود.

ب: سمیت داروی سیتارابین در رده‌های سلولی لوسمی انسانی به روش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت که مقادیر IC ۵۰: ۰/۳۸ ±۰/۱۵ برای سلولهای K۵۶۲ و ۰/۵۲±۰/۱۸ در مورد سلولهای THP۱ حاکی از سمیت قابل توجه این دارو بر سلولهای سرطانی لوسمی انسانی بود.



تصویر ۳: تاثیر سیکلوفسفامید و سیتارابین در فعالیت و بیان ژن استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در لوسمی

الف: به دنبال تیمار سلولهای سرطانی THP۱ و K۵۶۲ در حضور یک پنجم IC۵۰ سیکلوفسفامید، میزان فعالیت آنزیم N استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ تا حدود دو برابر کاهش یافت.

ب: پس از تیمار سلول‌ها با یک پنجم IC۵۰ سیکلوفسفامید و سیتارابین، بیان mRNA آنزیم استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در سلولهای THP۱ و K۵۶۲ به میزان قابل توجهی کاهش یافت.

بحث

در مطالعه حاضر که هدف آن بررسی آنزیم N استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز۱۱ در لوسمی و همچنین کاهش بیان و فعالیت آنزیم فوق در بیماران مبتلا به AML و CML و در رده‌های سلولهای لوسمی THP۱ و K۵۶۲، با استفاده از داروهای شیمی درمانی بود، استفاده از دو داروی سیکلوفسفامید و سیتارابین منجر به کاهش بیان و فعالیت این آنزیم گردید. به علاوه فعالیت آنزیم GALNT۱۱ در بیماران مبتلا به لوسمی در مقایسه با گروه کنترل، دو برابر شده و سمیت بالای داروهای سیکلو فسفامید و سیتارابین در سلول‌های سرطانی لوسمی انسانی نشان داده شد.

بررسی یافته‌های این تحقیق بیانگر این است که بیان و فعالیت آنزیم GALNT۱۱ در لوسمی افزایش می‌یابد که می‌تواند به علت اختلال در گلیکوزیلاسیون در سلولهای سرطانی باشد، از طرفی بهره‌گیری از دو داروی سیکلو فسفامید و سیتارابین می‌تواند فعالیت و بیان آنزیم فوق را کاهش دهد.

طبق نتایج پژوهش Xia Ding و همکاران، افزایش بیان ppGalNAc T1 فاکتوری در تشخیص زود هنگام سرطان کیسه صفرا بشمار می‌رود. آنها معتقد بودند که میان گلیکوزیلاسیون و پرولیفراسیون تومور ارتباطی وجود دارد (۱۰). اهمیت ۱۱ GALNT در تشخیص لوسمی در تحقیقات گذشته بخوبی مستند است (۱۱).

GALNT۱۱ آنزیم مهمی در مسیر گلیکوزیلاسیون در AML و CML بشمار می‌رود و اخیرا مطالعات متعددی برای ارزیابی

ویژگی‌های مختلف این آنزیم صورت گرفته تا بصورت بالینی مورد استفاده قرارگیرد. شواهد نشان می‌دهند که در رسپتورهای سطحی سلولهای توموری تغییراتی صورت می‌گیرد که بر سیستم ایمنی و محیط اطراف تومور تاثیر می‌گذارد. یکی از این تغییرات مهم که در بسیاری از سرطانها دیده می‌شود، گلیکوزیلاسیون می‌باشد. هرگونه افزایش یا کاهش در گلیکوزیلاسیون منجر به تغییرات رسپتورهای غشایی و درنتیجه آغاز مسیر سیگنالینگ در سلولهای تومور خواهد شد.

Chen Wu و همکاران نیز یکی دیگر از اعضای این خانواده آنزیمی یعنی GALNT ۱۴ را بیومارکری تشخیصی در سرطان پستان معرفی نمودند (۱۲). یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که پس از انکوباسیون سلول‌های سرطانی لوسمی انسانی با سیکلوفسفامید و سیتارابین، فعالیت و بیان GALNT۱۱ کاهش می‌یابد (تصویر ۳). در ارتباط با یافته‌های پژوهش حاضر، Ulrich Andergassen و همکاران، نشان دادند که گلیکوزیل ترانسفرازها بعنوان مارکرهایی تشخیصی در مراحل اولیه تومورزایی مطرح می‌باشند (۱۳).

در سلول‌های سرطانی لوسمی انسانی، تحقیقات محدودی در مورد GALNT۱۱ بعنوان بیومارکر انجام شده است. نتایج مطالعه‌ی ما که در in vivo و in vitro انجام گرفت نشان داد که در بیماران مبتلا به AML وCML، بیان و فعالیت GALNT۱۱ افزایش می‌یابد. همچنین فعالیت این آنزیم در رده‌های سلولی K۵۶۲ و THP۱ لوسمی، پس از انکوباسیون در حضور سیکلوفسفامید و سیتارابین کاهش چشمگیری داشت. این نتایج مشابه یافته‌های Libisch و همکاران (در زمینه‌ی لنفوسیتهای CCL) بود (۱۴).

Lina Song و همکاران معتقدند که مهارکننده‌های N استیل گالاکتوزآمین ترانسفراز، مانع تهاجم سلولهای سرطانی می‌شوند (۱۵). اطلاعات حاصل از این تحقیق GALNT۱۱ را بعنوان مارکری احتمالی و بالقوه در سرطانهای AML وCML پیشنهاد می‌کند. با توجه به محدودیت مطالعه‌ی حاضر در زمینه‌ی استفاده از حجم نمونه‌های بیشتر، مطالعات دیگری با جامعه‌ی مورد بررسی بیشتر در مورد قطعیت نقش تشخیصی GALNT۱۱ در بیماران مبتلا به سرطان می‌بایست انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج حاصل از این مطالعه، فعالیت و بیان آنزیم GALNT۱۱ در لوسمی حاد و مزمن افزایش می‌یابد که اهمیت این آنزیم را بعنوان یک مارکر احتمالی و بالقوه نشان می‌دهد. همچنین سیکلوفسفامید و بویژه سیتارابین منجر به کاهش فعالیت آنزیمی و بیان ژن GALNT۱۱ می‌گردند. این عمل جلوی گلیکوزیلاسیون و آغاز مسیرسیگنالینگ تومورزایی را می‌گیرد.

قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد (کد۳۹۴) انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد. از کلیه‌ی همکارانی که مارا درانجام این تحقیق یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

ملاحظات اخلاقی

ندارد

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره گرنت ۹۴/۸۷ از طرف مرکز سلولهای بنیادی علوم پزشکی تبریز صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

بین مولفین و مراکز تحقیقاتی کار شده (کاربردی دارویی، سلولهای بنیادی) منافع مشترک وجود دارد.

مشارکت مؤلفان

ش.ا م ، ر. ب و همکاران، طراحی و اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته، همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

References

1. Vidal A D, Thalmann G N, Karamitopoulou-Diamantis E, Fey M F, Studer U E, et al. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. *Annals of Oncology* 2014; **26**(2): 374-377. doi:10.1093/annonc/mdu518
2. Grant S R, Walker G V, Ashleigh Guadagnolo B, Koshy M, Allen P K, Mahmood U, et al. Variation in insurance status by patient demographics and tumor site among nonelderly adult patients with cancer. *Cancer* 2015; **121**(12): 2020-2028. doi: 10.1002/cncr.29120
3. Chinen A B, Guan Ch M, Ferrer J R, Barnaby S N, Merkel T J, Mirkin Ch A, et al. Nanoparticle probes

for the detection of cancer biomarkers, cells, and tissues by fluorescence. *Chemical reviews* 2015; **115**(19): 10530-10574. doi: 10.1021/acs.chemrev. 5b00321

4. Wang D G, Chen G, Wen XY, Wang D, Cheng ZH, Sun SQ, et al. Identification of biomarkers for diagnosis of gastric cancer by bioinformatics. *Asian Pac J Cancer Prev (APJCP)* 2015; **16**(4): 1361-1365. doi: 10.7314/apjcp.2015. 16.4.1361
5. Nana-Sinkam S, Croce C. Clinical applications for microRNAs in cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013; **93**(1): 98-104. doi: 10.1038/clpt.2012. 192
6. Piwkham D. Mutation screening and association study of the Folylpolyglutamate Synthetase (FPGS) gene with susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2015; **16**(11): 4727-4732. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.11.4727
7. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, Cazorla M, Navarro A, Beà S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013; **27**(5): 1100-1106. doi: 10.1038/leu. 2012. 357
8. Winkelmann N, Rose-Zerilli M, Forster J, Parry M, Parker A, Gardiner A, et al. Low frequency mutations independently predict poor treatment-free survival in early stage chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2015; **100**(6): 237-239. doi: 10.3324/haematol.2014.120238
9. Glavey S V, Huynh D, Reagan M R, Manier S, Moschetta M, Kawano Y, et al. The cancer glycome: carbohydrates as mediators of metastasis. *Blood Reviews* 2015; **29**(4): 269-279. doi: 10.1016/j.blre.2015.01.003
10. Ding M X, Wang H F, Wang J S, Zhan H, Zuo Yi-Gang, De-Lin Yang, et al. ppGalNAc T1 as a potential novel marker for human bladder cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; **13**(11): 5653-5657. doi: 10.7314/ APJCP.2012.13.11.5653
11. Stowell S R, Ju T, Cummings R D. Protein glycosylation in cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2015; 10: 473-510. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040438
12. Wu C1, Guo X, Wang W, Wang Y, Shan Y, Zhang B, et al., N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry. *BMC Cancer* 2010; **10**(1): 123. doi: 10.1186/1471-2407-10-123
13. Andergassen U, Liesche F, Kölb A C, Ilmer M, Hutter S, Friese K, et al. Glycosyltransferases as markers for early tumorigenesis. *BioMed research international* 2015; **2015**: 792672. doi: 10.1155/2015/792672
14. Libisch M G, Casás M, Chiribao M, Moreno P, Cayota A, Osinaga E, et al. GALNT11 as a new molecular marker in chronic lymphocytic leukemia. *Gene* 2014; **533**(1): 270-279. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.052
15. Song L, Linstedt A. Inhibitor of ppGalNAc-T3-mediated O-glycosylation blocks cancer cell invasiveness and lowers FGF23 levels. *Elife* 2017; **31**(6): e24051. doi: 10.7554/eLife.24051