

Bioinformatic Evaluation of miR-222-3p Specificity in Binding to Genes Involved in Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

Mohammad Taheri¹ , Fatemeh Khavari² , Pejman Molaei² ,
Parisa Habibi³ , Fatemeh Nouri^{4,*} 

¹ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Fatemeh Nouri, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: fatemenouri1@gmail.com

Abstract

Received: 01/02/2022
Revised: 02/05/2022
Accepted: 10/05/2022
ePublished: 10/09/2022

How to Cite this Article:

Taheri M, Khavari F, Molaei P, Habibi P, Nouri F. Bioinformatic Evaluation of miR-222-3p Specificity in Binding to Genes Involved in Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Pajouhan Scientific Journal*. 2022; 20(3): 188-193.
DOI: 10.61186/psj.20.3.188

Background and Objectives: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is a type of cancer that affects white blood cells. The disease progresses rapidly mandating immediate treatment. ALL is the most common type of leukemia affecting children. An increase in the miR-222-3p molecule has been observed in the course of this disease. The microarray method can be used to examine the binding of this miRNA and target genes, which is not without limitations. Hence, the present study deployed computer and bioinformatics methods with different specialized software.

Materials and Methods: Target genes were identified using different algorithms available in Mirbase, TargetScan, NCBI and RNAhybrid databases, and based on the scores obtained, the targets with the highest affinity were identified.

Results: The findings of this study showed that the CDH4, AJAP1, HNRNPA0, UBN1 and ZNF618 genes are potential targets with higher specificity for miR-222-3p.

Conclusions: Factors involved in selecting targets with high specificity and affinity is dependent on the amount of negative free energy and the number of base pairs formed between miRNA and 3'-UTR of different genes.

Keywords: miRNA; Acute lymphocytic leukemia; Bioinformatics; miR-222-3p

بررسی بیوانفورماتیک اختصاصیت miR-222-3p در اتصال به ژن‌های درگیر در لوسمی لنفوبلاستیک حاد در کودکان

محمد طاهری^۱، فاطمه خاوری^۲، پژمان مولائی^۳، پریسا حبیبی^۴، فاطمه نوری^{۴*}

^۱ گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳ مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۴ گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: فاطمه نوری، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: fatemenouri1@gmail.com

چکیده

سابقه و هدف: لوسمی لنفوسیتی حاد (Acute lymphocytic leukemia) ALL، نوعی سرطان است که بر روی سلول‌های سفید خون تأثیر می‌گذارد. این بیماری به سرعت پیشرفت می‌کند و نیاز به درمان فوری دارد. لوسمی لنفوبلاستیک حاد، شایع‌ترین نوع لوسمی است که کودکان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در خلال این بیماری افزایش مولکول miR-222-3p مشاهده شده است. از روش ریزآرایه می‌توان برای بررسی اتصالات این miRNA و ژن‌های هدف استفاده کرد، که این مورد با محدودیت‌هایی روبه‌رو است. بر همین اساس، در این مطالعه، از روش‌های کامپیوتری و بیوانفورماتیکی توسط نرم‌افزارهای مختلف و اختصاصی استفاده شد.

مواد و روش‌ها: ژن‌های هدف با استفاده از الگوریتم‌های مختلف موجود در پایگاه‌های Mirbase، TargetScan، NCBI و RNAhybrid مشخص شدند و بر اساس امتیازات به دست آمده، اهداف دارای بالاترین تمایل شناسایی شدند.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه نشان داد که ژن‌های CDH4، AJAP1، HNRNPA0، UBN1 و ZNF618 به عنوان اهداف بالقوه با اختصاصیت بالاتری برای miR-222-3p می‌باشند.

نتیجه‌گیری: دو عامل میزان انرژی آزاد منفی و تعداد جفت بازهای تشکیل شده بین miRNA و 3'-UTR ژن‌های مختلف در انتخاب اهداف با اختصاصیت و تمایل بالاتر نقش دارند.

واژگان کلیدی: miRNA؛ لوسمی لنفوبلاستیک حاد؛ بیوانفورماتیک؛ miR-222-3p

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲

تاریخ داوری مقاله: ۱۴۰۱/۲/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲۰

تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مقدمه

۲۲ رخ می‌دهد (9:22) t [۴]. یکی دیگر از مواردی که امروزه در فرایندهای پیش‌آگهی، تشخیص و درمان سرطان‌ها به ویژه لوسمی لنفوسیتی حاد حائز اهمیت می‌باشد، MicroRNAها هستند. اعتقاد بر این است که MicroRNAها به عنوان تنظیم‌کننده‌ی بیان ژن عمل می‌کنند [۵]. بیان miRNAها بین سلول‌های سرطانی و طبیعی متفاوت است و در انواع مختلف سرطان متفاوت می‌باشد [۶]. یکی از این miRNAها که در بیماری مذکور در کودکان، سطح افزایش یافته‌ای دارد، miR-222-3p می‌باشد که به عنوان یک انکو میر شناخته می‌شود. مکانیسم شناخته شده‌ی آن شامل افزایش فعالیت مسیر c-Kit می‌باشد [۷]. امروزه روش‌های متعددی جهت بررسی اختصاصیت و

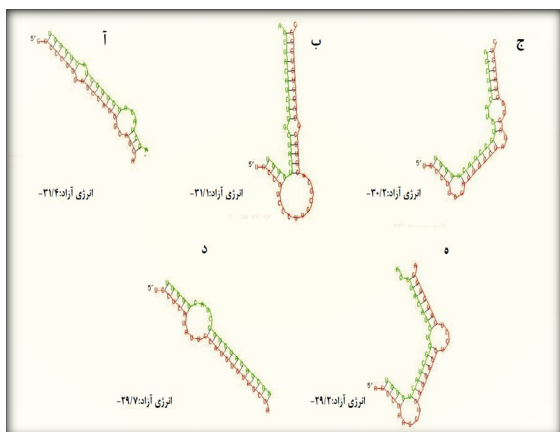
لوسمی لنفوسیتی حاد (Acute lymphocytic leukemia) ALL، شایع‌ترین لوسمی دوران کودکی است و با بروز ۳۰ مورد در هر ۱ میلیون نفر در سال رخ می‌دهد [۱]. بر اساس بیان آنتی‌ژن‌های اختصاصی و وقوع بازآرایی‌های ژنی خاص، سلول‌های ALL از پیش‌سازهای سلول B یا T مشتق می‌شوند [۲]. شاخص‌های موجود در حال حاضر پیش‌آگهی در دوران کودکی ALL شامل سن و جنس بیمار، ایمونوفنوتیپ بلاست لوسمیک، کاریوتیپ و تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی در هنگام تشخیص است [۳]. همچنین نمونه‌هایی از ژن‌هایی که از طریق تجزیه و تحلیل ناهنجاری‌های ژنتیکی کشف شدند عبارت است از: ادغام پروتئینی ABL/BCR در لوسمی لنفوسیتی حاد که توسط یک جابجایی بین کروموزوم‌های ۹ و

برحسب داده‌های به دست آمده از بررسی miR-222-3p، تعداد ۲۰ ژن، بالاترین امتیاز را کسب نمودند (جدول ۱) و به عنوان اهداف بالقوه برای اتصال miRNA انتخاب شدند. این ژن‌ها می‌توانند به عنوان یک هدف مطالعاتی در بررسی‌های آزمایشگاهی بیماری لوسمی لنفوسیتی حاد مورد تجزیه و تحلیل قرار بگیرند.

آنالیز miR-222-3p در پایگاه داده‌ی RNAhybrid

الگوریتم اصلی RNAhybrid به صورت پیش‌بینی ساختار ثانویه‌ی RNA کلاسیک است [۱۰]. نسخه‌ی آنلاین RNAhybrid یک ابزار با استفاده‌ی آسان است که در آن کاربر می‌تواند miRNA خود و توالی‌های هدف کاندید خود را بارگذاری و بررسی نماید [۱۱]. این پایگاه داده، مطلوب‌ترین محل هیبریداسیون را بین دو توالی تعیین می‌کند، که نتایج حاصل از آن بر اساس انرژی آزاد و تعداد جفت بازهای تشکیل شده در ناحیه‌ی '3-UTR' به دست می‌آید [۱۲]. در این مرحله ابتدا توالی نواحی '3-UTR' هر یک از ژن‌های کاندید شده از طریق پایگاه داده‌ی NCBI به دست آمد و سپس توسط نرم‌افزار آنلاین RNAhybrid مورد ارزیابی قرار گرفتند.

با توجه به نتایج به دست آمده‌ی حاصل از این بررسی، تعداد ۵ ژن به عنوان هدف‌های با تمایل و اختصاصیت بالا جهت اتصال به miR-222-3p شناسایی شدند، این فرایند انتخاب بر اساس منفی‌ترین میزان انرژی آزاد می‌باشد که هرچه این مقدار عدد کمتری را نشان دهد، میزان تمایل و اختصاصیت بین miRNA و mRNA افزایش می‌یابد. داده‌های به دست آمده به صورت شماتیک در شکل شماره‌ی ۱ به تصویر کشیده شده‌اند. میزان انرژی‌های به دست آمده حاصل از آنالیز داده‌ها در این پایگاه برای ژن‌های CDH4، AJAP1، HNRNPA0، UBN1 و ZNF618 به ترتیب 31.4-، 31.1-، 30.2-، 29.7- و 29.2- می‌باشد.



شکل ۱: ژن‌های با اختصاصیت بالا جهت اتصال به miR-222-3p برحسب منفی‌ترین میزان انرژی آزاد: (آ) CDH4، (ب) AJAP1، (ج) HNRNPA0، (د) UBN1 و (ه) ZNF618

اتصال miRNA به ژن‌های هدف وجود دارد که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به تکنیک ریزآرایه‌ها اشاره کرد. با این تفاسیر به علت هزینه‌های سنگین و عدم وجود نیروی انسانی متخصص در این زمینه، امکان بررسی این فرایندها در کشور مشکل می‌باشد و البته از سوی دیگر با توسعه و ارتقای روش‌های بیوانفورماتیک و مدل‌سازی‌های رایانه‌ای می‌توان اهداف mRNA را برای miRNA مورد ارزیابی قرار داد که سبب صرفه‌جویی بالایی در زمان و هزینه خواهد شد. هدف از این پژوهش، بررسی بیوانفورماتیک اثرات miR-222-3p بر روی ژن‌هایی می‌باشد که در فرایند پیشرفت بیماری لوسمی لنفوسیتی حاد نقش دارند. در این مطالعه چندین نرم‌افزار و پایگاه داده با الگوریتم‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت یک بررسی نظری بیوانفورماتیک می‌باشد.

اخذ توالی مربوط به miR-222-3p توالی نوکلئوتیدی

miR-222-3p از پایگاه اطلاعاتی Mirbase (mirbase.org) با شماره دسترسی MIMAT0000279 به دست آمد.

آنالیز بیوانفورماتیک اهداف mRNAهای هدف

در این مرحله از مطالعه، با استفاده از الگوریتم‌های متنوع بیوانفورماتیک موجود در پایگاه‌های داده‌ی TargetScan، NCBI و RNAhybrid، ژن‌هایی که به صورت تئوری مورد هدف عملکرد miR-222-3p قرار می‌گرفتند، مورد بررسی واقع شدند. در طی این فرایند، از ژن‌های منتخب، یک جدول امتیاز تهیه شد و در انتها ژن‌های دارای بیشترین امتیاز و اختصاصیت مشخص و شرح داده شدند. فرایند انتخاب ژن‌ها بر اساس متغیرهایی همچون قدرت اتصال ناحیه‌ی هسته مربوط به miR-222-3p و تعداد جفت بازهای تشکیل شونده در ناحیه‌ی '3-UTR' می‌باشد.

یافته‌ها

نرم‌افزار تارگت اسکن (TargetScan) جهت پیش‌بینی اهداف miRNA در پستانداران طراحی و ساخته شده است. این برنامه می‌تواند نواحی مکمل را شناسایی و همچنین این نواحی را از لحاظ ترمودینامیکی مورد ارزیابی قرار دهد، که نتایج آن بر اساس فاکتوری به نام احتمال هدف‌گیری محافظت شده، دسته‌بندی می‌شوند. این فاکتور P_{ct} نام دارد و بیان‌کننده‌ی این موضوع است که miRNA به صورت تصادفی به ناحیه‌ی هدف متصل نشده است. میزان کمی این فاکتور بین ۰ و ۱ قرار دارد و هرچه این مقدار به ۱ نزدیک‌تر باشد، شاخص بهتری برای اثبات اتصال با اختصاصیت بیشتر miRNA به هدف خود می‌باشد [۸، ۹].

جدول ۱: ژن‌های هدف به دست آمده برای miR-222-3p

میزان تجمیع (P _{ct})	ناحیه‌ی محافظت‌شده‌ی ضعیف	ناحیه‌ی محافظت شده	نام ژن	رونوشت کاندید	ژن هدف
۰/۹۰	۰	۲	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	۴/۰۲۲۸۸۷۲	CDKN1B
>۰/۹۹	۰	۱	KIAA0368	۵/۰۳۳۸۲۰۵	KIAA0386
>۰/۹۹	۱	۱	WEE1 homolog (S. pombe)	۶/۰۲۹۹۶۱۳	WEE1
>۰/۹۹	۰	۱	CCR4-NOT transcription complex, subunit 2	۳/۰۲۲۹۱۹۵	CNOT2
>۰/۹۹	۰	۱	dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 2	۳/۰۲۸۵۳۱۱	DKK2
۰/۹۶	۳	۱	ubiquitin 2	۳/۰۴۷۳۹۸۹	UBN2
>۰/۹۹	۱	۱	myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate	۴/۰۳۶۸۶۳۵	MARCKS
>۰/۹۹	۱	۱	chromodomain helicase DNA binding protein 7	۲/۰۴۲۳۹۰۲	CHD7
>۰/۹۹	۲	۱	zinc finger, AN1-type domain 5	۳/۰۲۳۷۹۳۷	ZFAND5
>۰/۹۹	۰	۱	bromodomain adjacent to zinc finger domain, 2B	۱/۰۳۹۲۷۸۲	BAZ2B
>۰/۹۹	۰	۲	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0	۴/۰۳۱۴۹۴۰	HNRNPA0
>۰/۹۹	۱	۱	protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor alpha	۲/۰۳۹۶۴۱۸	PKIA
۰/۹۶	۱	۴	regulating synaptic membrane exocytosis 3	۳/۰۳۷۲۶۸۴	RIMS3
>۰/۹۹	۰	۱	YTH domain containing 1	۴/۰۳۴۴۱۵۷	YTHDC1
>۰/۹۹	۰	۱	zinc finger protein 618	۷/۰۲۸۸۴۶۶	ZNF618
>۰/۹۹	۰	۱	karyopherin alpha 2 (RAG cohort 1, importin alpha 1)	۳/۰۳۳۰۴۵۹	KPNA2
>۰/۹۹	۰	۱	adherens junctions associated protein 1	۴/۰۳۷۸۱۹۱	AJAP1
>۰/۹۹	۰	۱	cadherin 4, type 1, R-cadherin (retinal)	۵/۰۳۶۰۴۶۹	CDH4
>۰/۹۹	۰	۱	coiled-coil domain containing 171	۳/۰۳۸۰۷۰۱	CCDC171
۰/۹۰	۱	۱	dynein, axonemal, light chain 1	۲/۰۵۵۳۶۴۵	DNAL1

AJAP1 یک ژن سرکوبگر تومور است که در کروموزوم ۱ در ناحیه p36۱ که معمولاً با سرطان مرتبط است یافت می‌شود. این ژن در مهار فرایندهای مهم سلولی نظیر تهاجم، چسبندگی و مهاجرت سلول‌های سرطانی نقش دارد [۱۴-۱۶]. AJAP1، ممکن است از طریق تعامل با کمپلکس‌های β -کاتنین به هسته منتقل شود، جایی که می‌تواند رونویسی ژن را تنظیم کند، همچنین تأثیری قوی بر چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز داشته باشد. به طور قابل توجهی، از دست رفتن عملکرد AJAP1 نتیجه‌ی بالینی ضعیف در بیماران مبتلا به بدخیمی‌ها را به همراه دارد و ممکن است به عنوان یک هدف امیدوارکننده‌ی مرتبط با سرکوبگر تومور عمل کند. بر اساس مطالعات انجام شده، عملکرد این ژن می‌تواند با مکانیسم‌های کاهش تعداد کپی و کاهش بیان، دچار اختلال شود [۱۵، ۱۷].

همچنین در این مطالعه مشخص شد که ژن‌های مذکور از طریق ناحیه‌ی 'UTR-3' توانستند در حد قابل قبولی با miR-222-3p جفت باز تشکیل دهند، که همین امر سبب پایداری بیشتر در اتصال بین miRNA و ژن‌های هدف می‌شود.

بحث

با توجه به مطالعه‌ی بیوانفورماتیکی که صورت پذیرفته است، ژن‌های CDH4، AJAP1، HNRNPA0، UBN1 و ZNF618 به عنوان اهداف بالقوه با اختصاصیت بالاتری برای miR-222-3p شناخته شده‌اند. ژن CDH4 به عنوان یک سرکوبگر تومور شناخته می‌شود. افزایش بیان در این ژن از تکثیر سلولی، تشکیل کلونی، مهاجرت و ایجاد ارتباط سلولی جلوگیری می‌کند [۱۳].

نتیجه‌گیری

در بررسی‌های میزان اختصاصیت بین miRNAها و ژن‌های هدف از طریق روش‌های بیوانفورماتیک، دو عامل نقش پررنگی در شناسایی و انتخاب این اهداف دارد که شامل میزان انرژی آزاد منفی و تعداد جفت بازهای تشکیل شده بین miRNA منتخب و ناحیه‌ی '3-UTR می‌باشد. هرچه میزان انرژی آزاد منفی، عدد کمتری را نشان دهد و تعداد جفت بازهای بیشتری در ناحیه‌ی '3-UTR بین ژن و miRNA تشکیل شود، نشان از اختصاصیت و تمایل بالای این دو مولکول به هم دارد که می‌تواند به عنوان کاندید جهت بررسی‌های آزمایشگاهی انتخاب شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقات دانشجویی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم تحقیقات و فناوری و به دلیل همکاری در مسیر انجام این مطالعه ابراز می‌نمایند.

تضاد منافع

بین نتایج مطالعه و منافع نویسندگان هیچگونه تعارضی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تأییدیه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد IR.UMSHA.REC.1400.875 می‌باشد.

حمایت مالی

این پروژه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان (گرنه شماره 1400120310134) انجام شده است.

REFERENCES

- Liang X, Tolar J, Miller JS, LeBien TW, Blazar BR, Chen W. Toll-like receptor 7-targeting of human B-lineage acute lymphocytic leukemia induces immunogenicity and apoptosis of leukemia cells. *Blood*. 2006;108(11):706. [DOI: [10.1182/blood.V108.11.706.706](https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.706.706)]
- Thiel E, Kranz BR, Raghavachar A, Bartram CR, Löffler H, Messerer D, et al. Prethymic phenotype and genotype of pre-T (CD7+/ER-)-cell leukemia and its clinical significance within adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73(5):1247-58. [PMID]
- Suryanarayan K, Hunger SP, Kohler S, Carroll AJ, Crist W, Link MP, et al. Consistent involvement of the bcr gene by 9; 22 breakpoints in pediatric acute leukemias. *Blood*. 1991;77(2):324-30. [PMID]
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97. [DOI: [10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)] [PMID]
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15524-9. [DOI: [10.1073/pnas.242606799](https://doi.org/10.1073/pnas.242606799)] [PMID]
- Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*. 2005;65(16):7065-70. [DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-05-1783](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1783)] [PMID]
- Ju X, Li D, Shi Q, Hou H, Sun N, Shen B. Differential microRNA expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26(1):1-10. [DOI: [10.1080/08880010802378338](https://doi.org/10.1080/08880010802378338)] [PMID]
- Li C, Li M, Xue Y. Downregulation of CircRNA CDR1as specifically triggered low-dose Diosbulbin-B induced

عضوی از خانواده‌ی hnRNP A/B HNRNPA0 پروتئین‌های متصل‌کننده‌ی RNA مرتبط است که به pre-mRNA متصل می‌شود و در پردازش، متابولیسم و انتقال رونوشت‌های pre-mRNA هسته‌ای نقش دارد [۱۸].

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کاهش HNRNP A0 به طور چشمگیری، رشد سرطان کولورکتال، سرطان معده، سرطان پانکراس و سلول‌های سرطانی مری را افزایش می‌دهد [۱۹]. کمپلکس HIRA یک چاپرون حفاظت شده است و در سلول‌های پستانداران، از سه زیر واحد اصلی تشکیل شده است: HIRA, Cabin1 و UBN1 (Ubinuclein 1) (پروتئین اتصال به کلسینورین). UBN1 بین هسته و اتصالات محکم جابجا می‌شود [۲۰، ۲۱]. هنگامی که Ubn-1 در هسته قرار می‌گیرد، با فاکتورهای رونویسی سلولی خانواده‌ی لوسین-زیپ مانند AP1, C/EBP یا فاکتور رونویسی ویروسی EB1 از EBV تعامل می‌کند [۲۲]. Ubn-1 همچنین می‌تواند به عنوان یک پروتئین هیستون چاپرون ایفای نقش کند [۲۳]. در زنان، ZNF618 با مصرف بتاکاروتن و فولات تداخل دارد. در مواردی از لوسمی لنفوسیتی حاد در کودکان، ادغام پروتئینی ZNF618 وجود دارد. [۲۴، ۲۵]. این ژن می‌تواند عملکرد UHRF2 یوبیکوئیتین با دامنه‌های PHD و دمین انگشت روی را به عنوان یک خواننده‌ی ۵ هیدروکسی متیل سیتوزین خاص تنظیم کند [۲۶]. با این تفاسیر، نقش اصلی این ژن ناشناخته است، اما می‌توان ارتباط آن با فاکتورهای رونویسی را متصور شد [۲۷]. در دهه‌های گذشته، تجزیه و تحلیل‌های ژنومیک بیماری ALL دوران کودکی با شناسایی زیرگروه‌های جدید، مسیرهای نامنظم و اهداف درمانی که منجر به بهبود طبقه‌بندی خطر شده است، انقلابی در درک ما از اساس ژنتیکی ALL ایجاد کرده است. استراتژی‌های درمانی با وجود این پیشرفت‌ها، مواردی از ALL را نمی‌توان به هیچ یک از زیرگروه‌های فعلی طبقه‌بندی کرد. مطالعات اکتشافی در حال انجام برای تعریف کامل چشم‌انداز ژنومی و شناسایی مجموعه‌ی کامل تغییراتی که به شکست درمان و عود بیماری کمک می‌کند، مورد نیاز است.

- gastric cancer cell death by regulating miR-7-5p/REGγ axis. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109462. [DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109462](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109462)] [PMID]
9. Ma XL, Yang X, Fan R. Screening of miRNA target genes in coronary artery disease by variational Bayesian Gaussian mixture model. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):2129-36. [DOI: [10.3892/etm.2019.7195](https://doi.org/10.3892/etm.2019.7195)] [PMID]
 10. Zuker M, Stiegler P. Optimal computer folding of large RNA sequences using thermodynamics and auxiliary information. *Nucleic Acids Res.* 1981;9(1):133-48. [DOI: [10.1093/nar/9.1.133](https://doi.org/10.1093/nar/9.1.133)] [PMID]
 11. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell.* 2005;120(1):15-20. [DOI: [10.1016/j.cell.2004.12.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035)] [PMID]
 12. Rehmsmeier M, Steffen P, Hochsmann M, Giegerich R. Fast and effective prediction of microRNA/target duplexes. *RNA.* 2004;10(10):1507-17. [DOI: [10.1261/rna.5248604](https://doi.org/10.1261/rna.5248604)] [PMID]
 13. Du C, Huang T, Sun D, Mo Y, Feng H, Zhou X, et al. CDH4 as a novel putative tumor suppressor gene epigenetically silenced by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.* 2011;309(1):54-61. [DOI: [10.1016/j.canlet.2011.05.016](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.05.016)] [PMID]
 14. Smith JS, Alderete B, Minn Y, Borell TJ, Perry A, Mohapatra G, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene.* 1999;18(28):4144-52. [DOI: [10.1038/sj.onc.1202759](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202759)] [PMID]
 15. McDonald JM, Dunlap S, Cogdell D, Dunmire V, Wei Q, Starzinski-Powitz A, et al. The SHREW1 gene, frequently deleted in oligodendrogliomas, functions to inhibit cell adhesion and migration. *Cancer Biol Ther.* 2006;5(3):300-4. [DOI: [10.4161/cbt.5.3.2391](https://doi.org/10.4161/cbt.5.3.2391)] [PMID]
 16. Cogdell D, Chung W, Liu Y, McDonald JM, Aldape K, Issa JPJ, et al. Tumor-associated methylation of the putative tumor suppressor AJAP1 gene and association between decreased AJAP1 expression and shorter survival in patients with glioma. *Chin J Cancer.* 2011;30(4):247-53. [DOI: [10.5732/cjc.011.10025](https://doi.org/10.5732/cjc.011.10025)] [PMID]
 17. Zeng L, Fee BE, Rivas MV, Lin J, Adamson DC. Adherens junctional associated protein-1: a novel 1p36 tumor suppressor candidate in gliomas. *Int J Oncol.* 2014;45(1):13-7. [DOI: [10.3892/ijo.2014.2425](https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2425)] [PMID]
 18. Wei C, Peng B, Han Y, Chen WV, Rother J, Tomlinson GE, et al. Mutations of HNRNPA0 and WIF1 predispose members of a large family to multiple cancers. *Fam Cancer.* 2015;14(2):297-306. [DOI: [10.1007/s10689-014-9758-8](https://doi.org/10.1007/s10689-014-9758-8)] [PMID]
 19. Konishi H, Fujiya M, Kashima S, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, et al. A tumor-specific modulation of heterogeneous ribonucleoprotein A0 promotes excessive mitosis and growth in colorectal cancer cells. *Cell Death Dis.* 2020;11(4):245. [DOI: [10.1038/s41419-020-2439-7](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2439-7)] [PMID]
 20. Xiong C, Wen Z, Yu J, Chen J, Liu C-P, Zhang X, et al. UBN1/2 of HIRA complex is responsible for recognition and deposition of H3. 3 at cis-regulatory elements of genes in mouse ES cells. *BMC Biol.* 2018;16(1):110. [DOI: [10.1186/s12915-018-0573-9](https://doi.org/10.1186/s12915-018-0573-9)] [PMID]
 21. Conti A, Sueur C, Lupo J, Brazzolotto X, Burmeister WP, Manet E, et al. Interaction of Ubinuclein-1, a nuclear and adhesion junction protein, with the 14-3-3 epsilon protein in epithelial cells: implication of the PKA pathway. *Eur J Cell Biol.* 2013;92(3):105-11. [DOI: [10.1016/j.ejcb.2012.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2012.12.001)] [PMID]
 22. Aho S, Buisson M, Pajunen T, Ryoo YW, Giot JF, Gruffat H, et al. Ubinuclein, a novel nuclear protein interacting with cellular and viral transcription factors. *J Cell Biol.* 2000;148(6):1165-76. [DOI: [10.1083/jcb.148.6.1165](https://doi.org/10.1083/jcb.148.6.1165)] [PMID]
 23. Balaji S, Iyer LM, Aravind L. HPC2 and ubinuclein define a novel family of histone chaperones conserved throughout eukaryotes. *Mol Biosyst.* 2009;5(3):269-75. [DOI: [10.1039/b816424j](https://doi.org/10.1039/b816424j)] [PMID]
 24. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):137-45. [DOI: [10.1182/asheducation-2018.1.137](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.137)] [PMID]
 25. Park CY, Jung S, Kim MK, Choi BY, Shin MH, Shin DH, et al. Habitual dietary intake of β-carotene, vitamin C, folate, or vitamin E may interact with single nucleotide polymorphisms on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2016;55(2):855-66. [DOI: [10.1007/s00394-015-0896-z](https://doi.org/10.1007/s00394-015-0896-z)] [PMID]
 26. Liu Y, Zhang B, Kuang H, Korakavi G, Lu LY, Yu X. Zinc finger protein 618 regulates the function of UHRF2 (Ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 2) as a specific 5-hydroxymethylcytosine reader. *J Biol Chem.* 2016;291(26):13679-88. [DOI: [10.1074/jbc.M116.717314](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.717314)] [PMID]
 27. Engedal N, Žerovnik E, Rudov A, Galli F, Olivieri F, Procopio AD, et al. From oxidative stress damage to pathways, networks, and autophagy via microRNAs. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018: 4968321. [DOI: [10.1155/2018/4968321](https://doi.org/10.1155/2018/4968321)] [PMID]