

# Διαφοροποιημένη έκφραση micro-rnas ανάμεσα σε ασθενείς διαφορετικού φύλλου με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου υπό θεραπεία με αζακυτιδίνη

**Χονδρού Βασιλική<sup>1</sup>, Χατζηλυγερούδη Θεοδώρα<sup>2</sup>, Μπόχαλης Ελευθέριος<sup>1</sup>, Αθανασοπούλου Κατερίνα<sup>1</sup>, Χρόνη Αργυρή<sup>1</sup>, Ντερέκη Ειρήνη<sup>1</sup>, Πατρινός Γεώργιος<sup>3</sup>, Συμεωνίδης Αργύρης<sup>2</sup>, Σγουρού Αργυρώ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Εργαστήριο Βιολογίας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα

<sup>2</sup>Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Παναγία η Βοήθεια»

<sup>3</sup>Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το επιγενετικό προφίλ των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) πριν και μετά τη θεραπεία με απομεθυλιωτικούς παράγοντες του DNA, όπως η 5-Αζακυτιδίνη (AZA) αποτελεί αντικείμενο μελέτης, καθώς οι συντελούμενες επιγενετικές τροποποιήσεις διαφέρουν στους ανταποκρινόμενους και τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς. Συνιστώσα της επιγενετικής αποτελεί και το micro-RNA (miRNA) μεταγράψωμα, ως απόκριση στον επιγενετικό επαναπρογραμματισμό του γονιδιώματος που λαμβάνει χώρα μετά από θεραπεία με AZA. Η διαφοροποίηση του miRNA μεταγραφώματος εμπλέκεται περαιτέρω σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των μεταγράφων-στόχων των miRNAs, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σε πολλά επίπεδα η γονιδιακή ρύθμιση. Στη μελέτη μας αναλύθηκαν 7 ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, (4 άνδρες και 3 γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 70 ετών) πριν και μετά την θεραπεία με AZA. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι ή μη ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία με βάση τα ισχύοντα αναγνωρισμένα κριτήρια ανταπόκρισης. Δείγματα ολικού RNA απομονώθηκαν από αιμοποιητικά κύτταρα μυελού πριν και μετά από 5-7 κύκλους θεραπείας με AZA και διενεργήθηκε δημιουργία βιβλιοθη-

κών (QIAGEN) και παράλληλη αλληλούχηση miRNA-seq (Illumina). Βιοπληροφορική ανάλυση των αποτελεσμάτων με inhouse scripts ανέδειξε τα διαφορικά εκφρασμένα πρόδρομα και ώριμα miRNAs (adjusted p-value <0.05 και log2fold change cut-off = 1). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υπέδειξαν 19 και 16 υποεκφραζόμενα (downregulated) πρόδρομα και ώριμα miRNAs στους ανταποκρινόμενους, σε σχέση με τους μη-ανταποκρινόμενους άνδρες ασθενείς, καθώς και 9 και 7 υπερεκφραζόμενα (upregulated) πρόδρομα και ώριμα miRNA αντίστοιχα, πριν την έναρξη της θεραπείας με AZA. Μετά την θεραπεία για την ίδια σύγκριση βρέθηκε σημαντικά υποεκφραζόμενο το hsa-miR-144-5p, καθώς και 5 πρόδρομα miRNA (hsa-mir-192, hsa-mir-451a, hsa-mir-451b, hsa-mir-584, hsa-mir-4508). Στις γυναίκες ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις του εκφραζόμενου προφίλ miRNAs σε καμία πειραματική συνθήκη (πριν ή μετά τη θεραπεία με AZA). Συμπερασματικά, η ανάλυσή μας ανέδειξε τα πρότυπα διαφορικής έκφρασης των miRNAs πριν και μετά τη θεραπεία με AZA, τα οποία διαφοροποιούνται περαιτέρω σε σχέση με το φύλο και υποδεικνύουν την ανάγκη για εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΔΣ.

### \* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάροδος Αριστοτέλους 18, Περιβόλα Πατρών, Τ.Κ.: 26335, Πάτρα, Τηλ: 2610 367544, Email: sgourou@eap.gr