

Análise da expressão de microRNAs na leucemia mieloide, sua utilização como biomarcador da patologia

Analysis of the expression of microRNAs in myeloid leukemia, its use as a biomarker of the pathology

Análisis de la expresión de microRNAs en leucemia mieloide, su uso como biomarcador de la patología

Recebido: 15/10/2022 | Revisado: 25/10/2022 | Aceitado: 26/10/2022 | Publicado: 28/10/2022

Émerson Felipe Araújo Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-6208>
Centro Universitário UNIFAVIP-WYDEN, Brasil
E-mail: emersonfelipeab@gmail.com

Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2753-4809>
Centro Universitário UNIFAVIP-WYDEN, Brasil
E-mail: thamyres.souza@professores.unifavip.edu.br

Michael Gabriel Agostinho Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-3962>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: michaelgabrielssc1210@hotmail.com

Resumo

A Leucemia tem como característica principal o acúmulo de leucócitos na medula óssea e no sangue, tendo como classificação o local onde irá acometer e também a velocidade de progresso da doença. Em questão da velocidade progressiva deste câncer, destaca-se crônica e aguda, mais comuns em adultos e com uma manifestação sintomática retardada e outra mais comum em crianças e possui cerca de 80% de cura. O diagnóstico é feito através dos sinais e sintomas presentes pelo paciente e juntamente com o hemograma. Os estudos mostram que o uso de miRNAs no diagnóstico da leucemia vem se tornando muito promissor, principalmente por ser uma técnica indolor, menos invasiva e segura, podendo também ser utilizada para monitoramento do estadismo dessa neoplasia. Como estadismo, foi mostrado em estudo o uso dessas moléculas de RNA que são utilizadas para retardamento da apoptose celular, consequentemente, prolongando a qualidade de vida do paciente com leucemia. Tendo em vista esses estudos, foi realizado uma pesquisa entre o período de agosto e outubro de 2022, mediante uma revisão descritiva e levantamento nos bancos de dados da BVS e Pubmed, com o propósito de analisar o perfil de miRNAs presente em LMA e LMC, permitindo a distinção em os subtipos e graus, como sua associação ao diagnóstico, prognóstico e eficácia terapêutica.

Palavras-chave: Leucemia; MicroRNA; Biomarcador.

Abstract

Leukemia has as its main characteristic the accumulation of leukocytes in the bone marrow and blood, with the classification of the place where it will affect and also the speed of progress of the disease. In terms of the progressive speed of this cancer, it stands out chronic and acute, more common in adults and with a delayed symptomatic manifestation and another more common in children and has about 80% of cure. The diagnosis is made through the signs and symptoms present by the patient and together with the blood count. Studies show that the use of miRNAs in the diagnosis of leukemia has become very promising, mainly because it is a painless, less invasive and safe technique, and can also be used to monitor the status of this neoplasm. As a statism, a study showed the use of these RNA molecules that are used to delay cellular apoptosis, consequently prolonging the quality of life of patients with leukemia. In view of these studies, a survey was carried out between August and October 2022, through a descriptive review and survey in the VHL and Pubmed databases, with the purpose of analyzing the profile of miRNAs present in AML and CML, allowing the distinction in the subtypes and degrees, as its association with the diagnosis, prognosis and therapeutic efficacy

Keywords: Leukemia; MicroRNA; Biomarker.

Resumen

La leucemia tiene como característica principal la acumulación de leucocitos en la médula ósea y en la sangre, con la clasificación del lugar donde afectará y también la velocidad de avance de la enfermedad. En cuanto a la velocidad de

progresión de este cáncer, destaca el crónico y el agudo, más frecuente en adultos y con una manifestación sintomática tardía y otra más frecuente en niños y tiene alrededor del 80% de curación. El diagnóstico se realiza a través de los signos y síntomas que presenta el paciente y junto con el hemograma. Los estudios muestran que el uso de miRNAs en el diagnóstico de la leucemia se ha vuelto muy prometedor, principalmente porque es una técnica indolora, menos invasiva y segura, y también puede usarse para monitorear el estado de esta neoplasia. Como estatismo, un estudio demostró el uso de estas moléculas de ARN que se utilizan para retrasar la apoptosis celular, prolongando así la calidad de vida de los pacientes con leucemia. En vista de estos estudios, se realizó un relevamiento entre agosto y octubre de 2022, mediante revisión descriptiva y relevamiento en las bases de datos BVS y Pubmed, con el propósito de analizar el perfil de miRNAs presentes en LMA y LMC, permitiendo distinguir en los subtipos y grados, así como su asociación con el diagnóstico, pronóstico y eficacia terapéutica.

Palabras clave: Leucemia; MicroARN; Biomarcador.

1. Introdução

O câncer, doença causada pelo crescimento desordenado de células, é uma condição que acomete cerca de 18 milhões de pessoas por ano, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer. Sendo que, dessa quantidade, aproximadamente 2,1 milhões são referentes ao câncer de pulmão e mama, cada (INCA, 2020).

Outra manifestação dessas células desordenadas ocorre no sangue, no qual desencadeia mutações genéticas e/ou epigenéticas nos leucócitos imaturos, conseqüentemente acontece uma desordem na produção de proteínas, seguido de descontrole no regulamento da divisão celular e sua apoptose, que é a morte programada da célula. Com isso, há uma produção de células com seu crescimento irregular (Castanhola & Piccinin, 2021).

Dessa forma, com o acúmulo de leucócitos na medula óssea e no sangue, podemos observar a formação de elementos hematopoiéticos, produtores de células vermelhas, e uma queda do sistema imunológico. Sendo o crescimento irregular e acúmulo de leucócitos imaturos na medula óssea definidos como leucemia (Castanhola & Piccinin, 2021; Bratz, et al., 2015).

As leucemias (tendo em vista que podem ocorrer de diversas formas) geralmente são classificadas dependendo da área na qual irá acometer ou por sua velocidade de evolução. Uma dessas leucemia é a linfóide aguda, que se caracteriza pela produção excessiva e descontrolada de blastos linfóides na medula óssea e conseqüentemente causando o bloqueio na produção de plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos. Essa leucemia também é conhecida por ser a mais comum na infância (Bratz, et al., 2015).

A leucemia crônica, outra classificação desse tipo de câncer, age em alguns casos sem evidência de sintomas iniciais, o que, conseqüentemente, resulta em uma dificuldade em sua identificação. Por isso, as formas de diagnóstico de cada tipo de leucemia possuem sua característica única (Azevedo, et al., 2017).

Na Leucemia mieloide aguda, o diagnóstico ocorre através da análise do aspecto das células em microscópio e a identificação dos blastos, logo após deve ser submetido a citogenética, que realiza imunofenotipagem e observa o aspecto e número dos cromossomos. (Lago, et al., 2008).

Na Leucemia crônica o diagnóstico pode ser feito no hemograma, podendo ser confirmado no estudo da medula óssea. Como também por meio de prognóstico realizado através de moléculas de RNA não codificantes que atuam de forma direta na regulação gênica. Como exemplo temos os miRNAs-15-a e 16-1 que são regularmente excluídos na LLC, causando um considerável aumento na expressão do gene BCL2, gene esse que evita a apoptose. (Lago & Petroni, 2017; Hamerchlak, 2008; Marcolongo & Novais, 2021).

Durante o processo neoplásico, os microRNAs sofre uma alteração em sua expressão no sangue periférico. Essa modificação pode ser utilizada para agilizar o processo de diagnóstico, sendo uma técnica menos invasiva e indolor. Segundo Barbosa e Melo, 2020, a expressão de alguns miRNAs pode ser utilizado para o monitoramento e eficácia terapêutica, durante o processo da quimioterapia é comum efeitos colaterais, ela pode ser regulada por alguma classe de miRNA específico (Borba & Melo, 2020).

Os miRNAs têm função direta na oncologia por seu papel importante na regulação do apoptose, hematopoiese e gênese tumorais. Com o uso dos miRNAs, as moléculas de RNA podem, de forma conclusiva, agir no retardamento da morte programada das células, causados na leucemia. Porém, essas moléculas podem sofrer mutações, o que não impede que continuem realizando um importante trabalho no organismo, como na regulação de diferenciação de células hematopoiéticas, expressão de supressores de tumor e oncogênese (Morais & Costa, 2018).

2. Metodologia

Trata de um estudo analítico e descritivo. A busca dos artigos foi realizada entre o mês agosto de 2022 a outubro de 2022, nos principais bancos de dados. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) <http://brasil.bvs.br/>), Scientific Electronic Library Online (SciELO) <https://www.scielo.br> e pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Tais bases de dados foram selecionadas por possuírem um vasto acervo de trabalhos científicos publicados sobre a área de ciências da saúde.

Desta forma, foram utilizados os descritores de saúde conforme o DeCS: "Leucemia", "MicroRNA" e "diagnóstico". e seus respectivos termos em inglês. "Leukemia" "microRNA" and "diagnostic", Como critérios de inclusão foram definidos:(i) contém dados de expressão de miRNA (ii) miRNA com relevância diagnóstico, prognóstico e progressão da doença. (iii) estudos clínicos. Os principais critérios de exclusão foram: (i) nenhuma população controle; (ii) dados não disponíveis; (iii) publicação em duplicata; (iii) dados de linhagens celulares ou qualquer abordagem experimental não humana.

Foi incluído trabalhos científicos que abordassem sobre a doença, e o uso dos microRNA como biomarcadores da leucemia de linhagem mieloide, publicados em português ou inglês, possuindo texto completo disponível, gratuito e ter sido publicado entre 2011 a 2020. Foram excluídos artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão e que se encontravam em duplicidade nas bases de dados pesquisadas.

Após a leitura e avaliação inicial dos títulos e dos resumos, as publicações que se adequaram aos critérios definidos para a pesquisa foram selecionados e lidos na íntegra. Após a leitura das publicações na íntegra, prosseguiu-se com a análise e organização das temáticas.

Nas bases de dados pesquisadas foram encontrados (x) artigos que tratasse sobre a temática central: "leucemia mieloide", como critérios de exclusão, foi aplicado um filtro, o qual permitiu a exclusão de artigos publicados em anos anteriores ao tempo determinado, outro método de seleção foi aplicado para artigos publicado apenas nos idiomas: português, inglês e espanhol. Após aplicação dos filtros, restaram (x) artigos selecionados. Além desses artigos foi selecionado o site do Instituto nacional do câncer (INCA)

3. Resultados e Discussão

miRNA associados a linhagem mielocíticas

O miR-10a mostra-se associados a LMA e LMC, estudos indicam que a expressão dessa classe de miRs é capaz de promover a proliferação de células leucêmicas promielocítica em humanos, e suprimi a diferenciação granulocítica e monocítica nessas células leucêmicas, o que leva uma expressão elevada do miR-10a e resulta em uma proliferação ilimitada dos progenitores de células sanguíneas imaturas e na repressão da diferenciação e maturação, o que caracteriza as leucemias mielocíticas (Dumas,2018).

A classe de miR-10a, pode se comportar como um novo oncogenes em diversos tipos de canceres em humanos, e a detecção da superegulação da expressão desses miRNAs podem servi como potenciais biomarcadores para a progressão agressiva e mau prognóstico de câncer cervical, no entanto, essas expressões aberrantes e a associação desse miRNA com as leucemias de origem mielocíticas, ainda não é amplamente conhecida, com a exceção de que miR-10a foi expresso em níveis

elevados em LMA mutado em NPM1 e que o nível de soro miR-10a também foi investigado como um biomarcador prognóstico para LMA (Dumas, 2018).

miRNA associados a Linhagem mieloide aguda

Diversas classes de miRNAs podem estar ligados diretamente no desenvolvimento das leucemias mieloides agudas, entre esses miR-582-3p foi regulado negativamente no sangue de pacientes com LMA, esse miR-582-3p é responsável por atenuar a proliferação de células AML prendendo as células na fase G2 / M através do direcionamento de CCNB2. Isso sugere que inibidores seletivos do crescimento celular podem ser utilizados na terapia do câncer (Li, Haixia et al., 2019).

Outros miRNAs podem atuar na contagem das células sanguíneas, como o miR-96 que se apresentou hipoexpresso (19,26) e o controle (pacientes saudáveis) apresentou uma expressão de (195,43). Níveis mais baixos de miR-96 foram associados a maior contagem de leucócitos, contagem de blastos BM (P <0,001 e 0,022, respectivamente), e menor hemoglobina e plaquetas contagem (P = 0,036 e 0,033, respectivamente) (Zhao, Jiangning; et al., 2014)

Embora as LMA sejam frequentemente diagnosticadas em adultos, e existem uma menor proporção de casos em crianças, alguns miRNAs podem servir para o monitoramento desses pacientes pediátricos, no estudo de (XU, L-H et al., 2015), com crianças recém-diagnosticadas com LMA, o miR-155 apresentou-se relação positiva com miR-24 e miR-196b. o miR-155 é encontrado no cromossomo 21q21, gene que está relacionado com a proliferação, apoptose, diferenciação e imunidade. A regulação positiva desse miRNA nas células tronco resulta à amplificação da população mieloide. Os resultados foram comparados com crianças saudáveis onde esse mesmo miRNA apresentou-se hiporexpresso, com isso deduziu que o miR-155 na medula óssea serve como um novo biomarcador promissor para o diagnóstico precoce de LMA em crianças (Xu, L-H et al., 2015).

Alguns genes são frequentemente mutados no desenvolvimento de LMA, e essas mutações acarretam na deregulação de determinados miRNAs, em um estudo com 140 pacientes com LMA, demonstrou que o gene MN1 encontrasse regulado negativamente, o que levou a uma hipoexpressão dos miR-126 e miR-130b, estes miRNAs desempenham um papel importante na hematopoiese no processo de diferenciação e também na modificação dos pacientes resposta à terapia (Schwind et al., 2011).

As mutações em RUNX1, é frequentemente encontrados em pacientes acima de 70 anos em um estudo com 500 participantes com faixa etária entre 18-70 anos, foram encontrados 8 tipos de miRNAs que sofrem alterações com as mutações nesse gene, onde desses dois são supressores de tumor let-7 que atua na repressão da auto-renovação e promove a diferenciação das células tronco, esses forma regulados negativamente, assim como o miR-223, que atua na granulopoiese, também foram regulados negativamente os miR-211, miR-220, e miR-595, com funções desconhecidas na leucemogênese, foram regulado positivamente em blastos com mutação RUNX1 (Mendler et al., 2012).

Um estudo com 90 pacientes com LMA a expressão do miR-21 apresentou-se de duas formas, os níveis de miR-21 são significativamente mais elevados em NPM1- mutAMLs (856 ± 321) e os pacientes que apresentava FLT3-ITD AMLs (314 ± 87) esses miRNAs apresentou-se hipoexpresso o que acarretou em uma diminuição dos leucócitos, esses dados sugerem que os pacientes que tem esse miRNA hiporexpresso ou normal apresenta um bom prognóstico (Riccioni et al., 2015).

Em um estudo com 363 pacientes, com faixa etária de 60 anos, o miR-155 apresentou-se superexpresso associados seguintes mutações nos genes; FLT3-ITD (P.001), RUNX1 (P .001), WT1 (P .03) e ERG alto (P .02) e expressores BAALC (P.002), e menos frequentemente CEBPA mutado (P .003), IDH2 mutado (P .004), e FLT3-TKD positivo o que afeta na resposta ao tratamento, levando assim o paciente a apresentar uma piora no quadro clínico (Marcucci et al. , 2013).

Durante o tratamento, alguns miRNAs podem sofrer alteração em seu padrão de expressão, podendo apresentar-se hiporexpresso ou hiperexpresso, o que serve para monitorar a eficácia ou falha na resposta ao tratamento, Zhi, et al., (2015),

em seu estudo analisou a expressão do miR-10a-5p em pacientes que ainda não havia iniciado o ciclo de quimioterapia, durante o tratamento com quimioterapia esses miRNAs demonstram uma hiporexpressão, e quanto ao prognóstico os pacientes que demonstra esse miRNAs hiperexpresso apresentam um ruim prognóstico (Zhi et al. , 2015).

Para Butrym, Aleksandra et al (2015), alguns pacientes apresentou uma expressão aumentada de miR-204 após a terapia de indução e demonstrou maior chance para remissão completa (CR). Em contra partida os miR-29c apresentou-se hiperexpresso e após a indução da quimioterapia. Em outro estudo os níveis de miR-203 estavam hiporexpressos o que desenvolve uma agressividade clínica e baixa sobrevida em pacientes com LMA. O grupo de pacientes com idade mais avançada não demonstrou alteração na regulação, o que levou esses pacientes a apresentar piorar no seu quadro clínico. (Butrym, Aleksandra et al.,2016 & Guo, Yingmeng, 2019).

No monitoramento da eficácia do tratamento os miRNAs também são bastante uteis, o miR-10a-5p, apresentou-se de duas formas, superexpresso e hiporexpresso em pacientes com LMA, notou que nos pacientes que estavam hiporexpresso a remissão foi maior quando comparado para os que tinha uma alta expressão, então sugerem que a alta expressão de miR-10a-5p está associado com o desenvolvimento e progressão da LMA e sua superexpressão está relacionado com um pior prognóstico (Zhi, Yongjin et al., 2015).

(Yang et al., 2011), através de um estudo clínico, chegou à conclusão que os níveis de expressão de miR-29b estão associados à resposta clínica em pacientes com LMA tratados com uma programação diária da decitabina. E descreveu que miR-29b está envolvido na regulação da metilação do DNA e é regulado negativamente em pacientes quando comparado com controles (pacientes saudáveis). Já Blum et al, (2010) analisou um aumento dessa classe de miRNAs com o uso da terapia com decitabina que mostra remissão promissora e resultados de sobrevivência, melhorando o prognóstico do paciente.

Zhou, Jing-Dong et al (2018), comparou a expressão dos miRNAs dos pacientes controle (saudáveis), os pacientes que alcançaram a RC apresentaram os miR-200a, miR-200b e miR-429 hiperexpressos, enquanto os com LMA apresentou hiporexpressos. A hiporexpressão do miR-200b em pacientes com LMA foi caracterizado como um bom prognóstico, já os miR-429/200a os pacientes que apresentou a expressão regulada negativamente, tiveram uma menor taxa de sobrevida.

O miR-378 foi encontrado superexpresso em pacientes com LMA, esses miRNAs pode aumentar a sobrevivência celular inibindo, expressão FUS1, portando os autores estudou a associação do miR-378 e a expressão de FUS1 em pacientes recém- diagnosticados e chegou à conclusão que o coeficiente de correlação era $-0,346$, que mostraram que FUS1 e miR-378 estão negativamente correlacionados em pacientes com LMA. (Tang, X et al., 2018).

Em um estudo realizado por (Wang, Xiao-Xue, et al., 2017), com 80 pacientes com LMA recém-diagnosticados, com a idade entre 18-69 anos os miR-148/15 apresentaram uma hiporexpressão quando se fez a análise com pacientes controle (sem a doença). Os pacientes que apresentaram uma expressão maior do 148b obtiveram uma boa resposta a taxa de remissão completa, esses pacientes foram monitorados e os pacientes que apresentou esses dois miRNAs hiporexpresso apresentou uma maior taxa de mortalidade e recidiva em um ano entre os grupos de maior e menor expressão da família miR-148/15.

Algumas alterações na expressão dos miRNAs podem estar associados com falha no tratamento, como o miR-34a foi regulado 22,8 vezes para baixo, enquanto o miR- 100 apresentou uma hiperexpressão de 12,2 vezes regulado positivamente, a baixa expressão do miR-34a e a alteração no TP53 estão correlacionados com a resistência à quimioterapia (Rücker, F G et al., 2013).

Os miR-148a atua como reguladores negativos para BAALC, em 50 pacientes com LMA o BAALC apresentou-se uma alta expressão o que predizem taxas mais baixas de remissão completa (CR) e sobrevida mais curta do paciente. A superexpressão do gene está associada à resistência das células leucêmicas ao medicamento o que leva ao paciente com LMA um pior prognóstico (Metzeler et al.,2013).

O miR-34c foi regulado de duas formas, positivamente e negativamente, esses resultados alteram no prognóstico dos pacientes, na hiporexpressão os pacientes apresentam uma sobrevida global (OS) menor quando comparados com que tiveram uma hiperexpressão de miR-34c (Yin, X.,2020).

miRNA associados a Linhagem mielóide crônica

O miR-10a, foi encontrado superexpresso em todos os pacientes com LMC quando comparado com os pacientes controle (saudáveis), e essa classe de miRNA foi apontado como um potencial impulsionador da oncogênese em vários modelos de câncer. A Expressão miR-10a, e a regulação epigenética de HOXB4 estão correlacionados com o status mutacional de modificadores epigenéticos frequentemente mutados em neoplasias hematológicas. Essa associação se deve porque quando ocorre a abertura da cromatina por desmetilação CpG e a acetilação da histona favorece HOXB4 e Superexpressão de miR-10a, espontaneamente ou em resposta para ácido retinóico. Tendo demonstrado uma co-regulação epigenética de expressão de miR-10a e HOXB4 em linhas de células mielóides e uma possível diferença de acordo com o status mutacional (Dumas, Pierre-Yves et al., 2018).

O miR-150 foi regulado negativamente, enquanto o miR-148b foi regulado positivamente, quando comparados com os casos controles (pacientes saudáveis) essa alteração da regulação desses miRNAs estão associados a uma falha no tratamento em que os pacientes com LMC. Já o miR-10^a, embora anteriormente tenha se associado ao desenvolvimento de diversas neoplasias, a regulação positiva desse miRNA significa uma boa resposta ao tratamento (Yurt, M et al.,2020).

4. Conclusão

Segundo o sistema de informações de mortalidade do SUS (SIM-SUS), entre o ano de 2008 a 2017, apenas no Brasil foi registrado mais de 60 mil óbitos por leucemia. Entre essas, mais de 24 mil é do tipo de leucemia mielóide. Essa neoplasia costuma ser assintomática, apresentando apenas alterações no sistema hematológico na fase inicial da doença. Mais de 90% dos casos de óbitos ocorre pela demora no diagnóstico concreto da doença. As maneiras de obtenção de diagnóstico, disponível no mercado é inicialmente através da realização do hemograma, após isso punção de medula óssea, para realização de exames específicos para a conclusão do diagnóstico. Os microRNAs vem demonstrando que é possível se obter um diagnóstico de forma mais rápida e segura com apenas amostra do sangue periférico. O que caracteriza a pesquisa desses miRNAs uma técnica segura, menos invasiva e indolor.

Os microRNAs podem ser utilizados como biomarcadores da doença, onde eles desempenham um papel fundamental na hematopoese. Com a dosagem desses miRNAs é possível concluir o diagnóstico, realizar o acompanhamento e/ou monitoramento sobre o estadiamento da doença, eficácia terapêutica, resistência a quimioterapia, efeitos adversos como neurotoxicidade através do fármaco utilizado e prognostico do paciente. Reduzindo assim os altos índices de mortalidade pela a doença.

Agradecimentos

Agradeço à mainha por sempre ter investido em mim, à Caruaruense por nunca ter atrasado os horários dos ônibus e também aos motoristas de toyotas por sempre irem rápidos nos dias de estágios.

Referências

Boechat, N., Bastos, M, M., Azevedo, L, D., & Oliveira, A. P. (2017). Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. QUÍMICA NOVA (ONLINE), Vol. XY, 01-19.

- Barbosa, M. G. A., & de Melo, A. T. (2020). Análise do perfil de miRNAs de leucemias linfocíticas. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 102464-102472.
- Blum, W., Garzon, R., Klisovic, R. B., Schwind, S., Walker, A., Geyer, S., & Marcucci, G. (2010). Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(16), 7473-7478.
- Bratz, B. S. G., Gatzke, M., & Frizzo, M. N. (2016). Aspectos Moleculares na Leucemia Linfocida Aguda: Uma Revisão. *NewsLab*, 135 (2016), 1-15.
- Butrym, A., Rybka, J., Baczyńska, D., Tukiendorf, A., Kuliczowski, K., & Mazur, G. (2015). Low expression of microRNA-204 (miR-204) is associated with poor clinical outcome of acute myeloid leukemia (AML) patients. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 34(1), 1-5. for response in patients with acute myelogenous leukemia treated with the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and ATRA. *American journal of hematology*, 86(2), 237.
- Yin, X., Huang, S., Xu, A., Fan, F., Chen, L., Sun, C., & Hu, Y. (2020). Identification of distinctive long noncoding RNA competitive interactions and a six-methylated-gene prognostic signature in acute myeloid leukemia with $-5/\text{del}(5q)$ or $-7/\text{del}(7q)$. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(2), 1563-1574.
- Yurt, Y., Ayyıldız, O., Nursal, A. F., & İsi, H. (2020). MicroRNAs expression profiles as biomarkers and therapeutic tools in Turkish patients with chronic myeloid leukemia.
- Zhao, J., Lu, Q., Zhu, J., Fu, J., & Chen, Y. X. (2014). Prognostic value of miR-96 in patients with acute myeloid leukemia. *Diagnostic pathology*, 9(1), 1-6.
- Zhi, Y., Xie, X., Wang, R., Wang, B., Gu, W., Ling, Y., & Liu, Y. (2015). Serum level of miR-10-5p as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia. *International journal of hematology*, 102(3), 296-303.
- Zhi, Y., Xie, X., Wang, R., Wang, B., Gu, W., Ling, Y., & Liu, Y. (2015). Serum level of miR-10-5p as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia. *International journal of hematology*, 102(3), 296-303.
- Zhou, J. D., Zhang, L. C., Zhang, T. J., Gu, Y., Wu, D. H., Zhang, W., & Qian, J. (2018). Dysregulation of miR-200s clusters as potential prognostic biomarkers in acute myeloid leukemia. *Journal of translational medicine*, 16(1), 1-10.