

نقش miRNA ها به عنوان بیومارکرهای تشخیصی و درمانی در سرطان‌های مختلف

● دکتر مهنا مظاهری



دانشیار ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

● مهدیه یاوری



دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● سهیل بهروش



دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

● هانیه علی حسینی

دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

● فاطمه عبدی

دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

● زهرا دشتی

دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

● زهرا احمدنیا

دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

● مهدیه مهرور

دانشجوی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

□ چکیده

هستند که از نظر تکاملی محافظت شده هستند و دارای طولی برابر ۲۵-۱۸ نوکلئوتید می‌باشند. miRNA ها بیان ژن‌ها را پس از رونویسی از طریق تجزیه mRNA یا مهار ترجمه آن‌ها، کنترل می‌کنند. این ساختارهای مولکولی در کنترل فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی (تومورزایی و تکامل، تکثیر سلول، متاستاز، حمله و آپوپتوز) شرکت نموده، بسیاری از آن‌ها می‌توانند به عنوان انکوژن و

با توجه به شمار روز افزون قربانیان سرطان و پیچیدگی این بیماری در تشخیص، پیش‌آگاهی و درمان، ما را بر آن داشته است که در این مقاله مروری به یکی از فاکتورهای کمک‌کننده و امیدوارکننده در تشخیص و درمان سرطان بپردازیم. میکرو ریبونوکلیک اسیدها (miRNA ها)، ریبونوکلیک اسیدهای غیر کدکننده‌ای



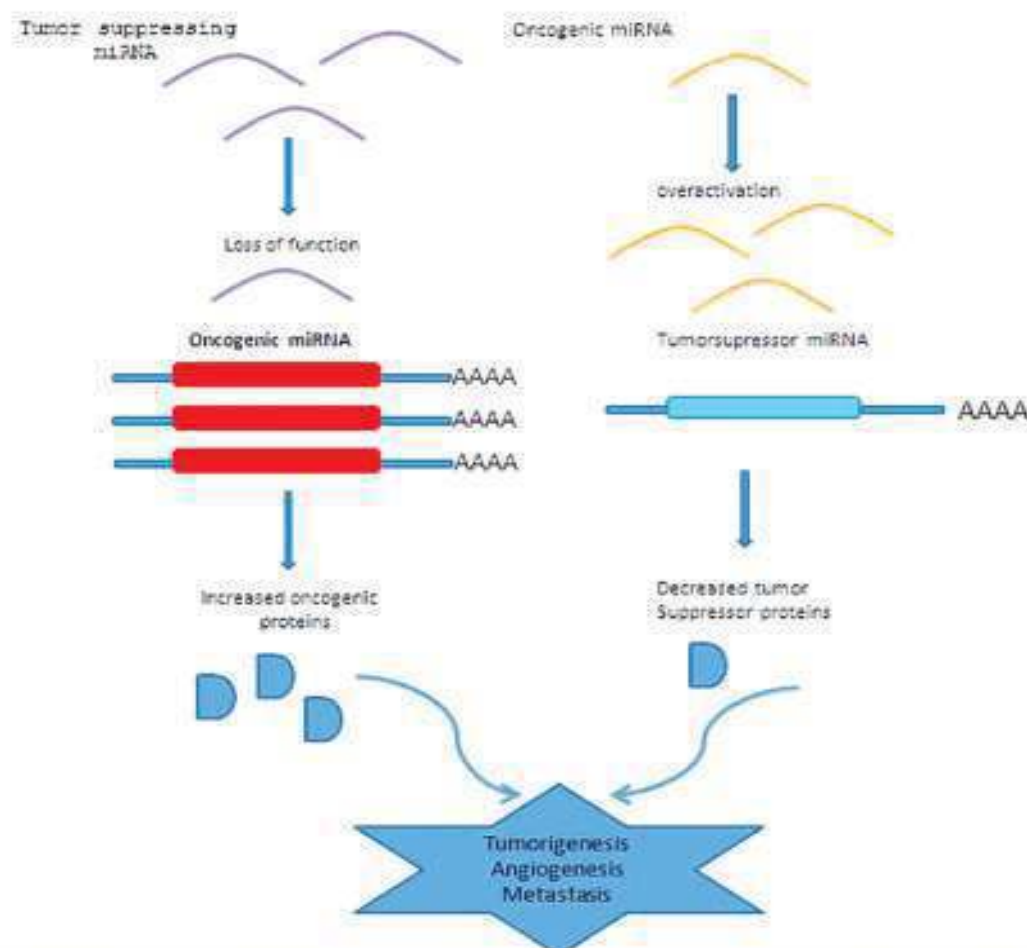
□ مقدمه

میکرو RNA ها (miRNA)، RNA های کوچک غیر کد کننده با طول حدود ۲۵-۳۰ نوکلئوتید که اثرات محوری در فرآیندهای مختلف بیولوژیکی دارند. miRNA ها می توانند بیان ژن را در سطح پس از رونویسی از طریق جفت سازی ۳' ترجمه نشده (3'UTR) با mRNA های ژن هدف تنظیم کنند. miRNA ها اهداف مختلفی را که در طیف وسیعی از فرآیندهای بیولوژیکی نقش مهمی دارند، از جمله تومورزایی و تکامل، تکثیر سلول، متاستاز، حمله و آپوپتوز تنظیم می کنند. علاوه بر این، miRNA تقریباً در تمام مسیرهای ضروری سیگنالینگ، از جمله بیان بسیاری از ژن های مهم مرتبط با تومور مانند انکوژن ها و مهار کننده های تومور، حضور دارند (شکل ۱).

یا مهار کننده های توموری عمل نمایند. لذا بروز موتاسیون در آن ها می تواند منجر به سرطان شود. miRNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی نقش مهم و بالقوه در بدن دارند و برخی از ویژگی های بارز سلول های سرطانی را تحت تأثیر قرار می دهند در نتیجه شناسایی میکرو RNA ها و مولکول های هدف آن ها افق روشن و دورنمای امیدوار کننده ای را برای شناخت مسیرهایی که منجر به سرطان می شود، فراهم کرده است. لذا در این مقاله به بررسی کاربرد miRNA ها در شش سرطان شامل پستان، کولورکتال، تخمدان، کبد، ریه و کلیه می پردازیم.

کلمات کلیدی: miRNA، سرطان، تشخیص، بیومارکر

شکل ۱- تأثیر miRNA ها بر سرطان زایی



شناسایی تغییرات در سطح miRNA با سرطان‌های مختلف انسانی از جمله پستان، کولون، تخمدان، کبد، ریه و کلیه مرتبط است. تعداد زیادی از مطالعات نشان داده‌اند که شناسایی عوامل مختلف خطر و نشانگرهای زیستی می‌تواند به درک بهتر تغییرات سلولی و مولکولی در پیشرفت سرطان کمک کند. علاوه بر این، استفاده از بیومارکرهای قدرتمند تشخیصی و پیش‌آگهی دهنده برای نظارت بهتر بیماران سرطانی و درمان آن‌ها سودمند خواهد بود [۱]. تعداد زیادی از مطالعات حاکی از آن است که miRNA در گردش به عنوان miRNA منتشر شده در جریان خون شناخته شده است [۲]. مقادیر زیادی miRNA در گردش به طور پایدار در سرم و پلاسما تشخیص داده شد، که می‌تواند به عنوان نشانگرهای سرولوژی غیرتهاجمی تومورها به طور همزمان مورد استفاده قرار گیرد. miRNA در گردش می‌تواند یک گزینه مورد توجه جدید برای تشخیص و درمان چندین بیماری از جمله سرطان باشد [۳، ۴].

□ سرطان پستان^۱

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان است. این سرطان بعد از سرطان ریه دومین عامل مرگومیر ناشی از سرطان در زنان است. سرطان پستان هم در زنان و هم در مردان دیده می‌شود اما در زنان بسیار شایع‌تر است. حدود ۱/۵ میلیون زن در هر سال به سرطان پستان مبتلا می‌شوند [۵]. ریسک فاکتورهای متعددی برای سرطان پستان وجود دارند که شامل؛ جنسیت، سن، سابقه خانوادگی، جهش‌های ژنی، فاکتورهای هورمونی، عوامل محیطی، سبک زندگی و رژیم غذایی می‌باشد [۶]. در اغلب موارد سرطان پستان در سلول‌های پوشاننده اپی تلیال مجاری (سرطان داکتال) یا غدد شیری (سرطان لوبولار) ایجاد می‌شود و شایع‌ترین نوع آن، سرطان داکتال می‌باشد [۷]. تشخیص به موقع سرطان پستان یکی از بهترین روش‌های پیشگیری از این بیماری است. اولتراسونوگرافی مستقیم پستان، ماموگرافی و MRI از روش‌های غربالگری این سرطان هستند که به

طور گسترده در تشخیص سرطان پستان استفاده می‌شود. درمان متداول این سرطان، جراحی و شیمی درمانی می‌باشد [۸].

□ تشخیص به کمک miRNAs

مطالعات زیادی miRNAs را به عنوان بیومارکرهای تشخیصی، پیش‌آگهی و پیش‌بینی کننده برای سرطان پستان گزارش کردند. سایز کوچک و فراوانی پایین miRNAs باعث شده تشخیص آن‌ها را دشوارتر کند بنابراین از متدهای Quantitative real-time PCR، Microarray، Next-generation sequencing، NanoString nCounter برای غلبه بر این محدودیت استفاده می‌شود [۹]. همولیز، فراوانی miRNA های در گردش را تحت تأثیر قرار می‌دهد بنابراین نمونه‌هایی با همولیز آشکار باید از مطالعات پروفایل miRNA حذف شوند. سرم و پلاسما رایج‌ترین نوع نمونه برای تشخیص miRNA در گردش خون هستند. طی آزمایش‌های انجام شده نشان داده شد سرم نسبت به پلاسما کمتر در معرض همولیز قرار می‌گیرد و برای انتخاب نمونه مناسب‌تر است. با توجه به مطلب گفته شده Circulating miRNAs به عنوان بیومارکر تشخیصی، پیش‌آگهی و پیش‌بینی کننده در سرطان پستان به کار می‌رود. با این حال استفاده از پانل‌های Circulating miRNAs به علت مواردی از جمله تکنیک انتخاب شده برای جدا سازی و اندازه گیری Circulating miRNAs، فراوانی کم آن‌ها، اثرات درمان و بیماری‌های همزمان، ناکافی بودن سایز و تعداد نمونه‌ها و تجزیه و تحلیل آماری دارای محدودیت است. اگر چه این موارد ممکن است استفاده بالینی از پروفایل miRNA را مختل کند اما در حال حاضر استفاده از آن‌ها به عنوان ابزار تحقیق برای درک بهتر و هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی بسیار ارزشمند است [۱۰، ۱۱].

جدول ۱ circulating miRNA را نشان می‌دهد که می‌تواند به عنوان بیومارکرهای تشخیصی برای سرطان پستان به کار رود [۹].

1- Breast cancer





جدول ۱- miRNA های در گردش در سرطان پستان

miRNA	بیان	جایگاه کروموزومی
mir-195	افزایش	17p13.1
mir-155	افزایش	21q21.3
mir-127	افزایش	14q32.2
mir-15a	افزایش	13q14.2
mir-18a	کاهش	13q31.3
mir-107	کاهش	10q23.31
mir-143	کاهش	5q32
mir-145	کاهش	5q32
mir-182	افزایش	7q32.2
mir-21	افزایش	17q23.1
mir-92a	کاهش	12q13.3
mir-122	کاهش	18q21.31
mir-375	افزایش	2q35
mir-10b	افزایش	2q31.1
mir-373	افزایش	19q13.42
let7b	افزایش	22q13.31
let7c	کاهش	21q21.1
mir-148b	افزایش	12q13.13
mir-107	کاهش	10q23.31
mir-365a	کاهش	16p13.12
mir-505	افزایش	Xq27.1
mir127	افزایش	14q32.2
mir-409	افزایش	14q32.31
mir-19a	افزایش	13q31.3
mir-139	کاهش	11q13.4
mir-133b	افزایش	6p12.2
mir-376c	کاهش	14q32.31

□ سرطان کولورکتال^۲

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در دنیا می‌باشد. این سرطان سومین علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و مردان است [۱۲]. این سرطان که با نام‌های سرطان کولون یا رکتوم نیز شناخته می‌شود به دنبال رشد و تکثیر بیش از حد سلول‌های سرطانی در روده بزرگ اتفاق می‌افتد. نشانه‌ها و علائم بیماری می‌تواند شامل مواردی همچون تغییر در عادات روده، اسهال یا یبوست، وجود خون در مدفوع، احساس درد و نفخ در شکم، خستگی و کاهش وزن غیر قابل توضیح باشد [۱۲]. عوامل خطر احتمالی عبارت‌اند از سن بالا، رژیم غذایی سرشار از پروتئین‌های حیوانی و چربی‌های اشباع، رژیم غذایی کم فیبر، مصرف زیاد الکل و داشتن سابقه خانوادگی این سرطان.

غربالگری می‌تواند پولیپ‌ها را قبل از ابتلا به سرطان و همچنین سرطان کولورکتال را در مراحل اولیه خود تشخیص دهد تا درمان راحت‌تر صورت گیرد. متداول‌ترین روش‌های غربالگری و تشخیص شامل تست خون مخفی مدفوع، سیگموئیدوسکوپی^۳، کولونوسکوپی و اسکن تصویر برداری می‌باشد. درمان‌ها شامل جراحی که شایع‌ترین روش است، شیمی درمانی و پرتو درمانی می‌باشد. بدون شک تشخیص به موقع این سرطان بهترین فرصت را برای درمان موفقیت آمیز فراهم می‌کند. باوجود روش‌های متنوع در غربالگری و تشخیص برخی از این روش‌ها تهاجمی و گران قیمت هستند و برخی دیگر حساسیت و اختصاصیت کمتری دارند. از این رو بیومارکرهای جدید غیر تهاجمی و دقیق برای بهبود دقت غربالگری مورد نیاز است، miRNA ها در حال ارزیابی پتانسیل خود در این زمینه هستند. اولین بار ارتباط بین mir ها و سرطان کلورکتال در سال ۲۰۰۳ شناخته شد [۱۳]. نقص در بیان miRNA نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال دارد [۱۴].

تشخیص به کمک انواع miRNA های درگیر در سرطان کولورکتال که نقش انکوژن دارند:

Mir21: یک انکو میر است و بیان آن در این سرطان افزایش می‌یابد. نقش مهمی در شروع، پیشرفت و متاستاز در این سرطان دارد همچنین باعث مقاومت دارویی می‌شود. ارتباط افزایش بیان

mir21 و ۹ سرطان در حال حاضر گزارش شده است که این سرطان‌ها شامل سرطان ریه، پستان، لوزالمعده، سر و گردن، لوئسمی لنفوئیدی مزمن، زبان، ملانوما و استروسیتوما می‌باشد [۱۴].

Mir92a: روی 13q قرار گرفته و یک انکو میر است. آپوپتوز سلول‌های سرطانی را سرکوب می‌کند و منجر به رگ زایی و پیشرفت تومور می‌شود. در سرطان ریه، کبد، پستان، سلول‌های سنگفرشی و سرطان معده هم افزایش بیان دارد [۱۵].

Mir135b: این miRNA هم در سرطان کولورکتال در بافت سرطانی نسبت به بقیه بافت‌ها افزایش بیان دارد [۱۴].

Mir155: یکی از برجسته‌ترین انکو میرهایی است که بیانش در سرطان کولورکتال، سرطان پستان و سرطان ریه افزایش می‌یابد و منجر به تهاجمی شدن سلول‌ها، مهاجرت و آنژیوژن می‌گردد [۱۴].

Mir421: بیان آن در سلول‌ها و بافت‌های سرطانی افزایش می‌یابد و نقش ضد آپوپتوزی دارد. این miRNA کاسپاز ۳ را هدف قرار می‌دهد و آن را مهار می‌کند و در نتیجه مانع آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌شود [۱۴].

به جز مواردی که گفته شد، mir 224, mir 214, mir 31, mir 182, mir 96 هم به عنوان آنکوژن عمل می‌کنند و در سرطان کولورکتال افزایش بیان دارند [۱۴].

انواع miRNA های درگیر در سرطان کولورکتال که نقش سرکوب کننده تومور را دارند:

Mir143-145: زن هر دو روی 5q32 قرار گرفته است و بیانشان در این سرطان کاهش می‌یابد و منجر به تکثیر بیش از حد سلول‌ها و مهاجرت آن‌ها و همچنین باعث مقاومت دارویی هم می‌شود. در ارتباط با mir143 گفته شده که DNA متیل ترانسفراز ۳ را هدف قرار می‌دهد. کاهش بیان این miRNA منجر به افزایش این ترانسفراز در بافت‌های سرطانی می‌شود و در نهایت چندین ژن سرکوب گر دیگر هم غیر فعال می‌شود و سرطان پیشرفته‌تر می‌شود [۱۴].

Mir34a: ژن آن روی کروموزوم 1q36 قرار گرفته است. کاهش بیان این miRNA منجر به تکثیر بیش از اندازه، تهاجمی شدن

2- Colorectal cancer

3- Sigmoidoscopy





□ سرطان تخمدان^۴

سرطان تخمدان، مهم‌ترین علت مرگ و میر در زنان است [۱۷]. بیش از ۲۰۰۰۰۰ مورد جدید مبتلا به سرطان تخمدان در هر سال وجود دارد که بیش از ۱۴۰۰۰۰ مورد فوت می‌شوند [۱۸]. کارسینوما اپیتلیال شایع‌ترین و خطرناک‌ترین نوع بدخیمی تومورهای تخمدانی است که از بافت‌های تخمدانی آغاز می‌شود [۱۹].

□ تشخیص به کمک miRNAs

یکی از اصلی‌ترین چالش‌ها در درمان سرطان تخمدان افزایش مقاومت به شیمی درمانی به دلیل تشخیص دیر هنگام آن است و در بیش از ۷۰٪ از بیماران بیماری در مرحله پیشرفته تشخیص داده می‌شود [۲۰، ۲۱]. متدهای تشخیصی در حال حاضر شامل بررسی لگن، اولترا سونوگرافی واژینال در افراد مشکوک است [۲۲]. نیاز ضروری برای وجود مارکرهای تشخیصی و پیش‌آگهی وجود دارد که باعث آغاز درمان زود هنگام، انحصاری و افزایش طول عمر بیمار می‌شود. درمان اصلی سرطان تخمدان پیشرفته شامل ترکیبی از جراحی و شیمی درمانی است [۲۱]. چندین مطالعه نشان می‌دهد که miRNA ها مارکر تشخیصی مهمی برای سرطان تخمدان هستند و تنظیم آن‌ها در این سرطان به هم می‌خورد [۲۳]. miRNA ها می‌توانند علاوه بر بافت‌ها، در گردش خون محیطی هم وجود داشته باشند و به عنوان بیومارکر تشخیصی و مراقبتی در طی درمان سرطان استفاده شوند [۲۴، ۲۵]. از طرفی miRNA ها می‌توانند به عنوان آنکوژن ها یا ژن‌های سرکوبگر تومور باشند پس تغییر و تصحیح بیان miRNA ها می‌تواند هدف درمانی خوبی برای درمان انواع سرطان‌ها از جمله سرطان تخمدان باشد [۲۶، ۲۷].

سلول‌ها، آپوپتوز، آنژیوژنز و در نهایت مقاومت دارویی می‌شود [۱۴]. Mir126: روی کروموزوم 9q34 قرار دارد. وظیفه آن مهار رشد سلولی است. بیانش در سلول‌های سرطانی به ویژه سلول‌هایی که متاستاز داده‌اند کاهش می‌یابد [۱۶]. Mir342: یک تومور ساپرسور است. کاهش بیان آن منجر به افزایش فعالیت DNA متیل ترانسفراز یک می‌شود و این فرآیند به هایپرمتیله شدن چندین ژن سرکوب کننده تومور در این سرطان کمک می‌کند و در نتیجه سرطان وارد فاز پیشرفته خود می‌شود [۱۴]. علاوه بر miRNA های گفته شده، let7, mir194, mir7, mir27b, mir26b, mir101, mir144, mir149, mir455, mir330 عنوان سرکوب کننده تومور در سرطان کولورکتال عمل می‌کنند [۱۴]. اما علی‌رغم پیشرفت گزینه‌های درمانی همچنان نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال بالاست. امید است بتوان با استفاده از این بیومارکرها تشخیص و درمان زود هنگام صورت گیرد و این عمل منجر به کاهش آمار مرگ و میر ناشی از این سرطان گردد.

جدول ۲- miRNA های در گردش در سرطان

کولورکتال

جایگاه کروموزومی	بیان	miRNA
17q23.1	افزایش	Mir 21
13q13	افزایش	Mir92a
1q32.1	افزایش	Mir135b
21q21.3	افزایش	Mir155
Xq28	افزایش	Mir224
1q24.3	افزایش	Mir214
11p15.5	افزایش	Mir210
17q22	افزایش	Mir301a
12p13.31	افزایش	Mir200c
7q32.2	افزایش	Mir96
9q21.3	افزایش	Mir31

4- Ovarian cancer

جدول ۳- تعدادی از miRNA های موجود در گردش خون که می توانند مارکر تشخیصی و هدف درمانی باشند

جایگاه کروموزومی	نوع بیان	miRNA
1p34.2	بیان بالا	miR-30c1
14q32.2	بیان پایین	miR-342-3p
9q33.3	بیان پایین	miR-181a
Xq26.3	بیان پایین	miR-450b-5p
12q14.1	بیان پایین	Let-7i
18q21.31	بیان پایین	miR-122-5p
17q21.32	بیان پایین	miR-152-5p
7q22.1	بیان پایین	miR-25-3p
12p13.31	بیان بالا	miR-200c
12p13.31	بیان بالا	miR-141
5q32	بیان پایین	miR-145
جایگاه کروموزومی	نوع بیان	miRNA
17p13.3	بیان بالا	miR-22
17q11.2	بیان بالا	miR-451
13q31.3	بیان بالا	miR-20a
Xq26.2	بیان بالا	miR-106
7q22.1	بیان بالا	miR-93
1q32.2	بیان بالا	miR-205
Xp11.22	بیان پایین	Let-7f
13q31.3	بیان بالا	miR-92
17q23.1	بیان بالا	miR-21
Xp11.3	بیان بالا	miR-221
3q25.33	بیان بالا	miR-15b
17p13.1	بیان بالا	miR-195
13q14.2	بیان بالا	miR-16
3p22.2	بیان بالا	miR-26a
1q24.3	بیان بالا	miR-214



□ سرطان کبد^۵

سرطان کبد پنجمین مورد شایع بدخیمی در سراسر جهان و سومین عامل مرگ میر می باشد [۲۸،۲۹] که کارسینومای هپاتوسلولار^۶ (HCC) از شایع ترین اشکال آن می باشد. کلانژیوکارسینوما^۷ دومین شکل سرطان کبدی است که شانس زنده ماندن پایینی دارد [۲۸]. هپاتوبلاستوما^۸ نوع دیگر سرطان کبد است که در کودکان دیده می شود. ریسک فاکتورهای متعددی با بیماری مرتبط هستند که می توان به: ویروس هپاتیت B و C، مصرف زیاد الکل، مصرف غذاهای پرچرب، قرار گرفتن در معرض آلفا توکسین B اشاره کرد. تاکنون گزینه های درمانی سرطان کبد محدود بوده است به عنوان مثال جهت درمان هپاتوسلولار کارسینوما، جراحی و یا پیوند کبد به ویژه در مراحل اولیه کارساز بوده است [۲۸]. به طور کلی روش های تشخیص سرطان کبد شامل تصویر برداری و تست های سرولوژی است که در آزمایش سرولوژی جهت شناسایی سرطان کبد از آلفا فیتو پروتئین ها استفاده می شود. متأسفانه این مارکر دارای حساسیت و دقت لازم نمی باشد و از طرفی دیگر هم علاوه بر بیماران هپاتوسلولار کارسینوما، در سرم بیماران سیروز کبدی هم افزایش می یابد لذا مارکر قابل اعتمادی جهت شناسایی هپاتوسلولار کارسینوما به ویژه در مراحل ابتدایی بیماری و در مواردی که این مارکر در سرم افراد منفی است نمی باشد. در نتیجه مارکرهای جدید جهت تشخیص و پیش آگاهی بهتر بیماری و درمان موثرتر و در نهایت افزایش و بهبود بخشیدن به نرخ بقای فرد مورد نیاز است [۲۸،۳۰،۳۱]. یکی از مهم ترین مارکرها miRNA ها هستند، که به دلیل نقش مهمی که در تنظیم فرآیندهای مهم سلولی مانند رشد سلولی، تمایز و زنده ماندن سلول دارند حائز اهمیت می باشند. تا به حال تعداد ۲۴۶۹ miRNA شناخته شده است و همچنین تخمین زده شده است که یک سوم ژن ها با miRNA تنظیم می شود

[۲۹،۳۰]. این RNA های کوچک نقش بسیار مهمی در عملکرد طبیعی کبد دارند و تنظیم کننده فرآیندهای فیزیولوژی و پاتولوژی آن می باشند. اخیراً مطالعات نشان داده اند که وجود آن ها در ادرار و بافت کبد، مارکر بالقوه ای جهت تشخیص هپاتوسلولار کارسینوما هستند. علاوه بر مطالب گفته شده، اندازه گیری مارکر AFP^۹ در خون محیطی و miRNA در مایعات بدن، حساسیت و دقت لازم برای تشخیص را فراهم می کند. برای مثال ترکیب همزمان mir4651 و AFP نشان داد که این miRNA در افراد مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما افزایش می یابد و می تواند مارکر خوبی جهت تمایز بین هپاتوسلولار کارسینوما و سایر نارسایی و آسیب های مزمن و حاد کبدی باشد [۲۹]. یافته های مشابه دیگر هم در مورد بررسی همزمان AFP و miRNA مانند mir-29a، mir-133a، mir-143، mir-145، mir-192، mir-505، mir-16، mir-195 و mir-199a انجام شده است و نتایج مشابهی را ارائه داده اند [۲۸،۳۰].

□ تشخیص به کمک miRNAs

همانطور که اشاره شد گروهی از miRNA ها جهت بهبود بخشیدن به شناسایی هپاتوکارسینوما کمک می کند. این miRNA شامل mir-10b، mir-106b، mir-181a، mir-122، mir-192، mir-21، mir-223، mir-26a، mir-27a و mir-801 هستند، که ترکیب این ها منجر به تشخیص بهتر در این سرطان می شود. [۲۷،۳۰]. mir122 هم به عنوان یک مارکر اختصاصی سرطان کبد است، که تقریباً هفتاد درصد کل miRNA کبد را تشکیل می دهد [۲۹،۳۲]. از طرفی mir200 هم می تواند به عنوان مارکر دیگری جهت تشخیص هپاتوسلولار کارسینوما مورد استفاده قرار بگیرد [۳۲-۳۴]. سایر مارکرهای زیستی که جهت تشخیص به کار می رود شامل: mir-15، mir-130، mir-143، mir-215،

- 5- Liver Cancer
- 6- Hepatocellular Carcinoma
- 7- Cholangiocarcinoma
- 8- Hepatoblastoma
- 9- Alpha Fetoprotein

القای آپوپتوز و کاهش رگ زایی می‌شود، از جمله این miRNAها که از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند می‌توان mir-122 و mir-199 را نام برد. بیان بالای mir-150-5p و mir-29a-5p و کاهش mir-101-3p، که از سرکوبگرهای تومور محسوب می‌شوند، به عنوان نشانگر برای تشخیص هپاتوسلولار کارسینوما به کار می‌روند [۳۹، ۳۲]. گروه دیگری از miRNAهای سرکوبگر تومور که مارکرهایی برای تشخیص پیش‌آگاهی هستند شامل: mir-101-3p، mir-122-5p، mir-125b-5p و mir-130a-3p، mir-146a-5p، mir-214-3p و mir-99a-5p [۳۷، ۳۵، ۳۲]. برخی از miRNAها هم نقش انکومیر^{۱۱} را در سرطان کبد دارند از جمله این انکومیرها mir-221 و mir-222 می‌باشند. افزایش بیان mir-221 در سلول‌های هپاتوسلولار کارسینوما منجر به افزایش رشد سلول، تکثیر سلول، افزایش مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی می‌شود. افزایش mir-222 هم از طریق تقویت سیگنال پروتئین کیناز B(AKT^{۱۲}) باعث افزایش مهاجرت در سلول‌های کبدی می‌شود [۳۵، ۳۲]. [۳۷]. miRNAها همچنین می‌توانند در مورد پیش‌آگاهی بیماری مورد استفاده قرار بگیرند. این miRNA به روش‌های مختلفی از جمله مهار آپتوز، پیشبرد تقسیم و رشد سلول سرطانی، اثر بر چرخه سلولی، افزایش متاستاز و کاهش حساسیت سلول‌های سرطانی نسبت به داروی ضد سرطان پیش‌آگاهی بیماری را تحت تأثیر قرار دهند [۳۲، ۳۳]. مطابق مطالعات انجام گرفته، دیده شده است که برخی از miRNAها در کنترل چرخه سلولی نقش دارند که از جمله آن‌ها mir-26a و mir-195 هستند، که در هپاتوسلولار کارسینوما بیانشان کاهش یافته و می‌تواند با تأثیر بر cyclin D1، cyclin-dependent kinase (CDK)6، E2F3^{۱۳} و در نهایت بامهار کمپلکس RB^{۱۴}/E2F باعث مهار گذر از G1 به S می‌شوند [۳۵]. مورد دیگری در مورد mir-193b و

mir-199a، mir-21 هستند [۳۲-۳۴]. mir-15b و mir-130b به دلیل حساسیت بالا و به ویژه تشخیص در مراحل اولیه و در زمان‌هایی که AFP بیمار منفی می‌شود، مفید است [۳۲]. mir-16 موجود در سرم هم، حساسیت بالاتری نسبت به AFP دارد. دو miRNA که شامل mir-125b-5p و mir-15b-5p به سیگنال‌های ضد رشد پاسخی نمی‌دهند و در مراحل اولیه هپاتوسلولار کارسینوما بیانشان زیاد می‌شود. دسته دیگر miRNAها شامل mir-18b-5p، mir-200a-3p، mir-200b-3p، mir-224-5p، mir-21-5p و mir-29-5p می‌باشند که بیانشان افزایش می‌یابد در حالی که، mir-139-5p کاهش بیان نشان می‌دهد [۵-۱]. برخی از پانل‌های miRNA هم جهت افتراق و تمایز بین بیماران هپاتوسلولار کارسینوما و ویروس هپاتیت B مثبت از سایر بیماران غیر سرطانی که هپاتیت B مثبت هستند به کار می‌رود. برای مثال بیان بیش از حد

mir-92a-3p، mir-30a-5p، mir-25-3p، mir-20a-5p، mir-324-3p و mir-320a^{۱۵}، mir-185-5p، mir-132-3p می‌تواند در جهت تمایز افراد مورد استفاده قرار بگیرد. از طرفی پلی مورفیسم‌های موجود در miRNA مانند rs28599926 در mir-1268a به عنوان مارکری جهت شناسایی هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با الفا توکسین بتا به کار می‌روند [۳، ۴، ۶]. همچنین پانل دیگر miRNA شامل mir-122، mir-192، mir-21، mir-27a، mir-26a، 223 و miR-801 جهت افتراق افراد در مراحل ابتدایی هپاتوسلولار کارسینوما از افراد سالم می‌شود [۳۲، ۳۵، ۳۶]. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران هپاتوبلاستوما هم mir-492 به عنوان یک مارکر هم در جهت شناسایی و هم درمان کاربرد دارد. برخی miRNAها نقش سرکوبگر تومور^{۱۶} را دارند [۳۵]. اصولاً این miRNAهای سرکوبگر تومور با مهار کردن مهاجرت و تهاجم باعث جلوگیری از چرخه سلولی،

- 10- Tumor Suppressor
- 11- Oncomir
- 12- AKT Kinase
- 13- E2F Transcription Factor 3
- 14- Retinoblastoma





برخی از مطالعات نشان داده‌اند که گاهی آگاهی از توالی و ژن‌های بالا دست و پایین دست miRNA ها هم، می‌تواند در جهت شناسایی و درمان کمک کننده باشند. در نهایت از miRNA ها همچنین در جهت درمان سرطان کبد می‌توان استفاده کرد. یکی از مهم‌ترین موارد در ارتباط با درمان روش انتقال miRNA ها به سلول‌های کبدی است. در بعضی موارد می‌توان به جای هدف قرار دادن miRNA ها برای درمان از مسیرهای سیگنالینگ درگیر در عملکرد miRNA ها استفاده کرد، که این امر نیازمند درک عمیق از شناسایی miRNA ها و نقش آن‌ها است [۲۸].

بنابراین، با توجه به مطالب گفته شده AFP ها حساسیت و دقت لازم جهت تشخیص سرطان کبد را ندارند، لذا miRNA ها در داخل بدن می‌توانند به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی در تشخیص بالقوه برای سرطان کبد عمل کنند، که امکان تشخیص انواع سرطان کبد از جمله HCC را به ویژه در مراحل اولیه ارتقاء ببخشند. علاوه بر این، مشخص شده است که پانل miRNA در پلاسمای سرم ممکن است از نظر تشخیصی بهتر از به کار بردن miRNA به صورت تکی باشد. امید است در آینده نزدیک کاربرد این miRNA ها در آزمایشگاه‌ها افزایش یابد.

جدول ۴- برخی از ژن‌های سرکوبگر تومور که

mir-520b c که با سرکوب توانایی سلول‌های HCC باعث جلوگیری از مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی می‌شود و همچنین می‌تواند چرخه سلولی را متوقف کند. برخی از miRNA ها هم در تنظیم آپوپتوز^{۱۵} نقش دارند [۳۲، ۳۵، ۳۷]. کاهش بیان برخی از miRNA ها از جمله mir-101-3p، mir-16-5p، miR-195-5p، mir-203a-3p و mir-221-3p و افزایش بیان برخی از آن‌ها مانند mir-221-3p، mir-224-5p، mir-483-5p و mir-122-5p باعث مقاومت به مرگ سلولی می‌شود [۳۲]. برخی هم در مهار یا تحریک رگزایی نقش دارند. به عنوان مثال miRNA-122 با مهار TACE^{۱۶} آنژیوژنز و متاستاز درون کبد را مهار می‌کند [۳۲، ۳۵].

کلاستر mir-17-92 که شامل mir-17، mir-18، mir-20a، mir-19b-1، mir-19a، و mir-92-1 هستند با اثر بر دو فاکتور مهم رگزایی TSP1^{۱۷} و CTGF^{۱۸} باعث تحریک و افزایش رگزایی می‌شوند. از دیگر عملکردهای miRNA ها مهار و تحریک متاستاز است. پنج عضو خانواده mir-200، mir-200a، mir-200b، mir-200c، mir-141، و mir-429 با افزایش بیان کادهرین E^{۱۹}، کاهش بیان ویمنتین^{۲۰} مهار EMT^{۲۱} و ممانعت از تهاجم و مهاجرت سلولی می‌شود [۳۲، ۳۵].

- 15- Apoptosis
- 16- Transarterial Chemoembolization
- 17- Thrombospondin 1
- 18- Connective Tissue Growth Factor
- 19- Cadherin E
- 20- Vimentin
- 21- Epithelial-to-Mesenchymal Transition

کاهش بیان در سرطان کبد دارند را نشان می دهد

miRNA	بیان	جایگاه کروموزومی
miR-885-5p	بالا	3p25.3
miR-15b	بالا	3q25.33
miR-143-3p	بالا	5q32
miR-206	بالا	6p12.2
miR-96	بالا	7q32.2
miR-1228-5p	بالا	12q13.3
miR-433-3p	بالا	14q32.2
miR-21	بالا	17q23.1
miR-122	بالا	18q21.31
miR-130b	بالا	22q11.21
miR-221	بالا	Xp11.3
miR-223	بالا	Xq12
miR-101-1	پایین	1p31.3
miR-200a	پایین	1p36.33
miR-199a-3p	پایین	1q24.3
miR-375	پایین	2q35
miR-375	پایین	2q35
miR-26a-5p	پایین	3p22.2
miR-192-5p	پایین	11q13.1
miR-125b	پایین	11q24.1
miR-16	پایین	13q14.2
miR-195	پایین	17p13.1
miR-22	پایین	17p13.3
miR-150	پایین	19q13.33

□ سرطان ریه^{۲۲}

سرطان ریه، شایع ترین سرطان و عامل اصلی مرگومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است [۱]. تعداد افراد مبتلا به این بیماری در سال ۲۰۱۸ بر اساس آمار WHO^{۲۳} در

ایران حدود ۶۶۹۵ نفر گزارش شده است. سرطان ریه Non-small cell (NSCLC)، تقریباً ۸۵٪ موارد سرطان ریه را شامل می شود که در اصل از کارسینوم سلول سنگفرشی^{۲۴} (SCC) و آدنوکارسینوم^{۲۵} منشأ گرفته است [۳۸]. علیرغم

- 22- Lung cancer
- 23- World Health Organization
- 24- Squamous Cell Carcinoma
- 25- Adenocarcinoma





پیشرفت در تشخیص و درمان‌های هدفمند مولکولی، میزان بقا برای این سرطان تا ۵ سال، در کل ۱۸٪ است [۳۹].

تشخیص به کمک miRNAs

تشخیص به موقع NSCLC پیش شرطی برای مدیریت صحیح و افزایش بقا است اما چندین شواهد نشان داده است که بیماران NSCLC به دلیل عدم وجود ابزارهای تشخیصی ساده، قابل اعتماد و غیر تهاجمی برای مراحل اولیه، پیش آگهی ضعیفی

دارند. همچنین میزان انتقال و مرگ و میر بیماران سرطانی ریه به دلیل کمبود ابزارهای تشخیصی مؤثر در مراحل اولیه کاهش قابل توجهی نداشته است. در حال حاضر، جراحی به عنوان روش درمانی برتر برای سرطان ریه شناخته شده است. miRNA ها به عنوان RNA های غیر کد کننده می‌توانند کاندیداهای تشخیص و درمان NSCLC باشند. جدول ۵ تعدادی از miRNA در گردش را نشان می‌دهد که ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و درمانی برای بیماران سرطانی ریه استفاده شود [۱].

جدول ۵- miRNA های در گردش در سرطان ریه

miRNA	بیان	جایگاه کروموزومی
miR-422a	بیان بالا	15q22.31
miR-22	بیان بالا	17p13.3
miR-24	بیان بالا	9q22.32
miR-34a	بیان بالا	1p36.22
miR-1246	بیان بالا	2q31.1
miR-1290	بیان بالا	1p36.13
Let7c	بیان پایین	21q21.1
miR-152	بیان پایین	17q21.32
miR-574-5p	بیان بالا	4p14
miR-874	بیان بالا	5q31.2
miR-21	بیان بالا	17q23.1
miR-126	بیان پایین	9q34.3
miR-200b	بیان بالا	1p36.33
miR-34b	بیان بالا	11q23.1
miR-205	بیان بالا	1q32.2
miR-429	بیان بالا	1p36.33
miR-448	بیان بالا	Xq23
miR-4478	بیان بالا	9q33.2
miR-506	بیان پایین	Xq27.3
miR-182	بیان بالا	7q32.2
miR-183	بیان بالا	7q32.2
miR-210	بیان بالا	11p15.5
miR-15b-5p	بیان پایین	3q25.33
miR-20a-5p	بیان بالا	13q31.3
miR-324-3p	بیان بالا	17p13.1
miR-98-5p	بیان بالا	Xp11.22
miR-302e	بیان بالا	11p15.4
miR-495-3p	بیان بالا	14q32.31
miR-613	بیان بالا	12p13.1
miR-1246	بیان بالا	2q31.1
miR-1290	بیان بالا	1p36.13

□ سرطان کلیه^{۲۶}

طبق داده‌های GLOBOCAN 2018، تخمین زده می‌شود ۴۰۳۰۰۰ نفر در سال با نئوپلاسم^{۲۷} کلیه، ۲/۲٪ از کل تشخیص سرطان‌ها را تشکیل می‌دهند. خطر نسبی^{۲۸} (RR) حدود ۱/۷ برای مردان در مقایسه با زنان است. به طور کلی، بقای ۵ ساله در بیماران مبتلا به سرطان کلیه ۴۹٪ است. تومورهای کلیوی در بزرگسالان عمدتاً از پوشش لوله‌های کلیوی اپی‌تلیوم^{۲۹} ناشی و به عنوان کارسینوم سلول‌های کلیوی^{۳۰} طبقه‌بندی می‌شوند. از نظر بافت‌شناسی، سه نوع اصلی RCC وجود دارد: (RCCclear cellccRCC)، RCC پاپیلاری (pRCC) و RCC کروموفوب (chRCC). آن‌ها از نظر ژنتیکی و پیش‌آگاهی متفاوت هستند. تنظیم و عملکرد miRNA در زمینه کلیه بیشتر مربوط به کارسینوم سلول کلیوی (RCC) است. ccRCC هم شایع‌ترین و هم تهاجمی‌ترین در بین این سه نوع می‌باشد. تغییر کلیدی مولکولی در ccRCC جهش ژن VHL^{۳۱} است [۴۰]، که منجر به بیان فاکتورهای ناشی از هیپوکسی کنترل نشده^{۳۲} (HIF) و به دنبال آن فعال شدن چندین مسیر فاکتور رشد، از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^{۳۳} (VEGF)، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت^{۳۴} (PDGF) و مسیر سیگنالینگ TGF-β^{۳۵} که بیشتر مطالعات مولکولی انجام شده مربوط سرطان کلیه، بر تنظیم بیان ژن‌های درگیر در این مسیرها متمرکز است [۴۱].

□ تشخیص به کمک miRNAs

ژن‌های سرکوبگر تومور دخیل در سرطان کلیه با توجه به مطالعه‌های بیان miRNA در RCC،

پنج مورد از شش مطالعه کاهش تنظیم mir-141 و mir-200c در بافت‌های RCC را در مقایسه با بافت‌های طبیعی نشان می‌دهند. مطالعات اخیر نشان داده است که این miRNA ها در چندین سرطان از جمله RCC بیانشان کاهش می‌یابد و با هدف قرار دادن سرکوبگرهای رونویسی E-cadherin مانند zinc-finger E-box-binding homeobox 1 and 2، انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، mir-429، سومین miRNA در این طبقه‌بندی می‌باشد که خوشه‌ای با mir-200a/200b تشکیل می‌دهد. گزارش شده است که خانواده miR-200 با EMT در ارتباط است که بسته به نوع سرطان EMT را مهار یا القا می‌کند. در RCC، بسیاری از گزارش‌ها نشان داده‌اند که miRNA ها در این خانواده نقش مهارکننده تومور دارند و EMT را مهار می‌کنند [۴۲].

□ آنکوژن‌های دخیل در سرطان کلیه

چهار مورد از شش مطالعه افزایش بیان mir-210، mir-155 و mir-224 در RCC را نشان داده است. mir-155 با هدف قرار دادن مستقیم E2F^{۳۶}، که نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی دارد، به تکثیر و حمله ccRCC کمک می‌کند. mir-155 آپرگوله شده همچنین در چندین نوع دیگر سرطان مانند سرطان روده بزرگ، سرطان پستان و لنفوم نیز یافت شده است [۴۳]. گزارش شده است که mir-210 به عنوان یک آنکوژن عمل کرده و از آن به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در RCC استفاده می‌کند که گفته می‌شود به علت هایپوکسیا تحریک می‌شود. mir-210 همچنین به طور مکرر در سایر بافت‌های سرطانی آپرگوله

- 26- Renal cancer
- 27- Neoplasm
- 28- Risk Ratio
- 29- Epithelium lining
- 30- Renal Cell Carcinoma
- 31- Von Hippel-Lindau
- 32- Hypoxia-Inducible Factor
- 33- Vascular Endothelial Growth Factor
- 34- Platelet-derived Growth Factor
- 35- Transforming Growth Factor Beta
- 36- E2F Transcription Factor





بازسازی کلیه) و پاتوژن سرطان به خوبی قابل درک است. در طول تکامل کلیه، miRNA ها در نگهداری سلول های بنیادی و حفظ هویت بافت نقش دارند [۴۴]. در مجموع مطالعاتی که بتوانند به صورت سیستماتیک، کل مسیرهای سیگنالینگ mir ها را بررسی کنند آینده امیدوار کننده ای در استفاده از آن ها به وجود خواهند آورد. با تقسیم بندی mir ها به دو دسته کلی انکوژن و سرکوب کننده تومور آن ها را در جدول ذیل بررسی می کنیم [۴۵].

می شود و نشان داده شده است که در سایر سرطان های انسانی، از جمله قبل از تولد، عملکرد سرطان زایی دارد. mir-224 عملکرد انکوژنی در سرطان روده بزرگ، سرطان ریه، کارسینوم سلول سنگفرشی مری و RCC دارد، اما دارای اثر سرکوب کننده تومور در سرطان پروستات را دارد. همچنین mir-224 در ccRCC آپرگوله شده و به طور مستقیم type 1 iodothyronine deiodinase را هدف قرار می دهد. نقش بیوژن miRNA در توسعه کلیه (و به طور بالقوه

جدول ۶-miRNA های در گردش در سرطان کلیه

miRNA	بیان	جایگاه کروموزومی
mir-155	بالا	21q21.3
mir-210	بالا	11p15.5
mir-224	بالا	Xq28
mir-21	بالا	17q23.1
mir-141	پایین	12p13.31
mir-200	پایین	12p13.31
mir-429	پایین	1p36.31
mir-363	پایین	Xq26.2
mir-362	پایین	Xp11.23
mir-532	پایین	Xp11.23
mir-508	پایین	Xq27.3
mir-187	پایین	18q12.12
mir-204	پایین	9q21.12
mir-335	پایین	7q32.2

نتیجه گیری

طی سال‌های گذشته تعداد زیادی از انواع مختلف ncRNA^{۳۷} ها کشف و بر اساس عملکرد و اندازه آن‌ها طبقه‌بندی شده‌اند. miRNA ها دسته‌ای از RNA های کوچک غیر رمز کننده^{۳۸} (sncRNA) هستند که نقش مهمی در تنظیم تعداد زیادی از فرآیندهای بیولوژیکی و بیماری‌ها از جمله سرطان دارند. بسیاری از نشانگرهای زیستی سرطان برای تشخیص در دسترس هستند. با این وجود، آن‌ها به دلیل افزایش با کاهش در این بیماری‌ها، قادر به تشخیص تومورهای خوش خیم و بدخیم و سایر بیماری‌های خوش خیم مانند سیروز، اختلال التهابی روده نیستند. نقش miRNA در حفظ هموستاز سلولی ثابت شده است که یکی از دلایل اصلی سرطان در نتیجه تنظیم نامتعادل آن‌ها می‌باشد. از این رو در تشخیص سرطان، مشخصات بیان سرطان‌های اختصاصی مرتبط با miRNA های منتشر شده در مایعات بدن توسط سلول‌های نکروز^{۳۹}/آپوپتوز یا تومورها به راحتی در سلول‌های طبیعی و سرطانی قابل تجزیه و تحلیل است. همچنین تشخیص miRNA ها با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز^{۴۰} هم آسان و هم ارزان می‌باشد. به همین علت استفاده از آن‌ها در جهت تشخیص را آسان می‌کند. مزیت دیگر آنکومیرها، توانایی آن‌ها در تمایز تومورهای مولکولی متفاوت، پایداری

بالتر از mRNA ها، چه در شرایط in vitro و چه in vivo است که می‌تواند برای اهداف تشخیصی استفاده شود. نقش miRNA های خاص تنظیم نشده در فرآیندهای سرطانی مانند تکثیر، آپوپتوز، تهاجم و مقاومت دارویی به طور کامل بررسی شده و پیشرفت زیادی در درک زیست‌شناسی miRNA در سرطان حاصل شده است. با وجود همه این پیشرفت‌ها، مسیری که ما را به سمت یک نمای کلی از ارتباط بین میکرو RNA ها و سرطان سوق می‌دهد، هنوز طولانی است. به تازگی، یکی از جذاب‌ترین جنبه‌های تحقیق در مورد سرطان، استفاده از میکرو RNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی پیش آگهی است. یک مطالعه بزرگتر در مورد مشخصات میکرو RNA در تعداد بیشتری از انواع سرطان می‌تواند بینشی برای توسعه سریع‌تر و اقتصادی‌تر سیستم‌های تشخیص سرطان و مقاومت دارویی داشته باشد که می‌تواند زمان و هزینه بستری در بیمارستان را کاهش دهد. در سال‌های گذشته روش‌های جدیدی در طراحی in silico برای ایجاد میکرو RNA های مصنوعی و همچنین سیستم‌های جدید تحویل توسط ذرات نانو ایجاد شده است. آن‌ها مرزهای جدید درمان سرطان miRNA را نشان می‌دهند. با این حال، مشکلات مربوط به نحوه انتقال ویژه تومور هنوز مانعی برای استفاده از این روش‌ها در سرطان درمانی است.

37- Non-coding RNA

38- Small Non-coding RNA

39- Necrosis

40- Polymerase Chain Reaction





References :

- 1- Zhou, Q., et al., MicroRNAs: A novel potential biomarker for diagnosis and therapy in patients with non-small cell lung cancer. *Cell Prolif*, 2017. 50(6).
- 2- Hou, J., et al., Circulating plasma microRNAs as diagnostic markers for NSCLC. 2016. 7: p. 193.
- 3- Chen, X., et al., Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008. 18(10): p. 997-1006.
- 4- Mitchell, P.S., et al., Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. 2008. 105(30): p. 10513-10518.
- 5- Akram, M., et al., Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 2017. 50(1): p. 33.
- 6- Sun, Y.S., et al., Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*, 2017. 13(11): p. 1387-1397.
- 7- Hourieh, E., et al., Prognosis and Early Diagnosis of Ductal and Lobular Type in Breast Cancer Patient. *Iranian Journal of Public Health*, 2017. 46(11).
- 8- Jørgensen, K.J., et al., Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. *Breast*, 2017. 31: p. 261-269.
- 9- Hamam, R., et al., Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death & Disease*, 2017. 8(9): p. e3045-e3045.
- 10- McDonald, J.S., et al., Analysis of circulating microRNA: preanalytical and analytical challenges. *Clin Chem*, 2011. 57(6): p. 833-40.
- 11- Najminejad, H., et al., Key Regulatory miRNAs and their Interplay with Mechanosensing and Mechanotransduction Signaling Pathways in Breast Cancer Progression. *Molecular Cancer Research*, 2020. 18(8): p. 1113-1128.
- 12- Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
- 13- Cordes, K.R., et al., miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*, 2009. 460(7256): p. 705-10.
- 14- Ding, L., et al., The Dual Role of MicroRNAs in Colorectal Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. 19: p. 2791.
- 15- Mogilyansky, E. and I. Rigoutsos, Mogilyansky E, Rigoutsos I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease. *Cell Death Differ* 20:1603-1614. Cell death and differentiation, 2013. 20: p. 1603-14.
- 16- Bu, J., et al., Prognostic Role of MicroRNA-126 for Survival in Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*, 2015. 2015: p. 739469.
- 17- Tripathi, M.K., et al., Role of lncRNAs in ovarian cancer: defining new biomarkers for therapeutic purposes. *Drug Discov Today*, 2018. 23(9): p. 1635-1643.
- 18- Yang, X., et al., Identification of differentially expressed genes and signaling pathways in ovarian cancer by integrated bioinformatics analysis. *Oncotargets Ther*, 2018. 11: p. 1457-1474.
- 19- Gov, E. and K.Y. Arga, Differential co-expression analysis reveals a novel prognostic gene module in ovarian cancer. *Scientific Reports*, 2017. 7(1): p. 4996.
- 20- Khajehnoori, S., et al., Epidrug Modulated Expression of MiR--152 and MiR-148a Reverse Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cells: An Experimental In-vitro Study. *Iran J Pharm Res*, 2020. 19(3): p. 509-519.
- 21- Prat, J., Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014. 124(1): p. 1-5.
- 22- van Haaften-Day, C., et al., OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer*, 2001. 92(11): p. 2837-44.
- 23- Lee, H., et al., MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features. *World Journal of Surgical Oncology*, 2012. 10(1): p. 174.
- 24- Arroyo, J.D., et al., Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. 2011. 108(12): p. 5003-5008.
- 25- Schwarzenbach, H., et al., Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014. 11(3): p. 145-56.
- 26- Li, Z. and T.M. Rana, Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2014. 13(8): p. 622-38.
- 27- Zare, A., F. Sarkargar, and M. Mazaheri, Overexpression of miR-140 in epithelial ovarian cancer cell lines treated with 5-Aza-2'-deoxycytidine. *Gene Reports*, 2022. 27: p. 101550.
- 28- Tao, J., L. Jiang, and X. Chen, Roles of microRNA in liver cancer. *Liver Research*, 2018. 2(2): p. 61-72.
- 29- The Diagnostic and Prognostic Potential of MicroRNAs for Hepatocellular Carcinoma. 2017.
- 30- Wen, Y., et al., Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 2015. 137(7): p. 1679-90.
- 31- Berindan-Neagoe, I., et al., MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(5): p. 311-36.
- 32- Hung, C.-H., et al., MicroRNAs in hepatocellular carcinoma: carcinogenesis, progression, and therapeutic target. 2014. 2014.
- 33- Huang, J.T., et al., Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Cell Physiol*, 2016. 231(2): p. 328-35.
- 34- Xu, X., et al., The Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*, 2018. 9(19): p. 3557-3569.
- 35- Shen, S., et al., Biomarker MicroRNAs for Diagnosis, Prognosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Functional Survey and Comparison. *Scientific Reports*, 2016. 6(1): p. 38311.
- 36- Hung, C.H., et al., Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis of early hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus. *Int J Cancer*, 2016. 138(3): p. 714-20.
- 37- Jiang, Y., et al., The Diagnostic Value of MicroRNAs as a Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2019. 2019: p. 5179048.
- 38- Molina, J.R., et al., Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(5): p. 584-94.
- 39- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66(1): p. 7-30.
- 40- Schanza, L.M., et al., MicroRNAs Associated with Von Hippel-Lindau Pathway in Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(11).
- 41- Boguslawski, J., et al., TGF- β and microRNA Interplay in Genitourinary Cancers. *Cells*, 2019. 8(12).
- 42- Sun, I.O. and L.O. Lerman, Urinary microRNA in kidney disease: utility and roles. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019. 316(5): p. F785-F793.
- 43- Zhao, Z., et al., Identification of mRNAs and lncRNAs Involved in the Regulation of Follicle Development in Goat. *Front Genet*, 2020. 11: p. 589076.
- 44- Paul, P., et al., Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol*, 2018. 233(3): p. 2007-2018.
- 45- Kurozumi, A., et al., Aberrantly expressed microRNAs in bladder cancer and renal cell carcinoma. *Journal of Human Genetics*, 2017. 62(1): p. 49-56.