



## مروری بر میکروRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی جدید در سرطان کلورکتال

کیانوش محمدی، رضا صفرعلیزاده\*

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۷

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۲۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به اینکه سرطان کلورکتال اغلب در مراحل اولیه فاقد علامت فنوتیپی است، لذا مطالعه‌ی نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی و تشخیص شروع تومور بسیار حائز اهمیت است. میکروRNAها یکی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی هستند که به دلایل مختلف از جمله غیرتهاجمی بودن، مطالعه‌ی آنها توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است؛ این مولکول‌ها گروهی از RNAهای کوچک غیرکدکننده هستند که به وسیله‌ی میانکنش با mRNA، بیان ژن را در سطح بعد از رونویسی مهار می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر بررسی پتانسیل میکروRNAها به عنوان نشان‌گرهای زیستی و مطالعه تغییرات آنها در سطوح مختلف پاتوفیزیولوژیکی و مولکولی سرطان است.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه‌ی مروری حاضر با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar و Scopus به بررسی نقش میکروRNAها در سرطان کلورکتال پرداخته شده است.

**نتیجه‌گیری:** کشف این مسئله که میکروRNAها توان عمل به هر دو صورت انکوژن یا سرکوبگر تومور را دارند، باعث شروع مطالعات وسیعی در زمینه‌ی سرطان شد که نتیجه‌ی آن شناسایی میکروRNAهای متنوع درگیر در سرطان‌زایی و پیشرفت آن بود. مطالعات گوناگون بد تنظیمی میکروRNAها را در نمونه‌های بافتی و مایعات بدن افراد مبتلا به سرطان کلورکتال نشان داده است. میکروRNAها از لحاظ شیمیایی در مایعات مختلف بدن مانند سرم، پلاسما و نمونه‌های مدفوعی پایدار بوده و تشخیص آنها نیز آسان است، بنابراین با مطالعه‌ی میکروRNAها در سرطان کلورکتال می‌توان از شروع، مراحل، گسترش یا مکانیسم عمل تومور آگاه شد یا آن را پیش‌بینی کرد.

**کلمات کلیدی:** سرطان کلورکتال، میکروRNA، نشانگر زیستی، تشخیص سرطان، RNAهای غیر کدکننده

### مقدمه

در سال‌های اخیر دانش ما در مورد نشانگرهای زیستی سرطان شدیداً افزایش پیدا کرده است که در نتیجه‌ی آن فرصت‌های بی- نظیری برای افزایش کارایی تشخیص و درمان بیماران مبتلا به سرطان فراهم شده است. پیشرفت‌های تکنولوژیکی اخیر توانایی آزمایش بسیاری از نشانگرهای زیستی بالقوه را فراهم کرده و علاقه‌ی زیادی را برای گسترش نشانگرهای زیستی جدید فراهم آورده است (۱). میکروRNAها گروهی از RNAهای کوچک غیرکدکننده هستند که به دلیل تأثیر فراگیر آنها روی بیان ژن بخصوص در مرحله‌ی بعد از رونویسی ژن، تحقیقات زیادی روی

آنها انجام گرفته است. میکروRNAها به شکل ریبونوکلوپروتئین (RNP) و با همراهی پروتئین‌های خاص عمل می‌کنند و به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی بیان RNA پیام‌رسان (mRNA) هدفشان معروف هستند (۲). میکروRNAها بیان mRNA را با روش‌های گوناگونی تحت تأثیر قرار می‌دهند و خود آنها نیز با چندین فاکتور مورد تنظیم قرار می‌گیرند. آنالیزهای عمیق نشان داده است که تأثیر ممانعتی میکروRNAها زمانی که دستخوش استرس‌های گوناگون مانند محرومیت آمینواسیدی و استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند، احتمال کاهش دارد؛ درواقع برخی میکروRNAها با اهدافشان به طور برگشت‌پذیری میانکنش ایجاد می‌کنند. علاوه بر این نشانه‌هایی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند میکروRNAها مولکول‌های RNA غیرکدکننده‌ی دیگر را

\*نویسنده مسئول: رضا صفرعلیزاده، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
Email: safaralizadeh@tabrizu.ac.ir  
http://orcid.org/0000-0003-6970-6998

پذیرفته است. برای این کار مقالات معتبر و جدید به چاپ رسیده در مجلات بین‌المللی موجود در پایگاه داده‌های PubMed، Google Scholar و Scopus با در نظر گرفتن کلیدواژه‌های Colorectal cancer، Biomarker و MiRNA مورد بررسی قرار گرفتند و مقالات استخراج شده بعد از حذف مقالات غیر مرتبط، بر اساس موضوع، اهمیت و تازگی تدوین و دسته‌بندی شدند و در مرحله‌ی بعد استخراج مطالب صورت گرفت. با توجه به گستردگی مطالب و ازدیاد میکروRNAهای نشانگر، مهم‌ترین و معتبرترین آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

### miR-21 به‌عنوان یکی از مهم‌ترین میکروRNAهای

#### نشانگرهای زیستی

سطح miR-21 موجود در اگزوزوم‌های پلاسما، سرم و مدفوع یک نشانگر زیستی سودمند برای پیش‌بینی عود<sup>۱</sup> در بیماران با سرطان کولورکتال در مراحل II، III و IV طبقه‌بندی تومورهای بدخیم (TNM) است (۸، ۹). سیستم تقسیم‌بندی TNM و دوک اصلاح‌شده<sup>۲</sup> در تشخیص و درمان سرطان کولورکتال اهمیت بسیار زیادی دارد (۱۰). همچنین در سیستم تقسیم‌بندی دوک در مراحل B، C و D، این میکروRNA به‌عنوان یک فاکتور برای پیش‌بینی سرطان کولورکتال است (۱۱). miR-21 که چندین ژن هدف و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در تکثیر تومور، تهاجم و متاستاز را تنظیم می‌کند، در سرم افراد مبتلا به سرطان کولورکتال دچار بیش‌بیانی می‌شود. این بیش‌بیانی با حساسیت پایین و عدم پاسخ مناسب به شیمی‌درمانی ارتباط مستقیم دارد (شکل ۱) (۱۲، ۱۳).

#### نشانگرهای متاستاز به کبد

بیشتر از ۵۰٪ بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در طول زندگی خود با متاستاز سرطان به کبد (CRLM) مواجه می‌شوند (۱۵). اکثر مواقع جراحی و جدا کردن بخشی از سرطان کولورکتال که به کبد متاستاز داده است، برای بیمار بهبودی بخش است. با توجه به اینکه میکروRNAها در سرطان کولورکتال از تنظیم خارج می‌شوند، برخی محققان از بیان آن‌ها به‌عنوان نشانگر زیستی برای پیش‌بینی بقای بیماران بعد از عمل CRLM استفاده می‌کنند. با مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، نشان داده شده است که بیماران که بعد از عمل CRLM بقای کمتری دارند نسبت به افرادی که به مدت زیادی به حیات خود ادامه می‌دهند، سطوح بالایی از miR-203 را نشان می‌دهند (۱۶).

در سطح بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند و نتایج آن احتمال نقش تنظیمی میکروRNAها را در سطوحی بالاتر از رونوشت‌های کد کننده‌ی پروتئین تقویت می‌کند (۳). کمپلکس چند پروتئینی RISC عملکرد تنظیمی میکروRNAها را بر عهده دارد. میکروRNAها با جایگیری در درون کمپلکس RISC آن را برای هدف‌گیری mRNA فعال می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده است که اجسام-P برای خاموش‌سازی ژن به‌وسیله‌ی میکروRNA و جایگیری آن درون کمپلکس RISC ضروری است و خاموش‌سازی درون اجسام-P رخ می‌دهد. انحراف یا آشفستگی در سطح بیان میکروRNAها به پیامدهای کلینیکی جدی مانند انواع بدخیمی‌ها منجر می‌شود. شواهد بسیاری نقش میکروRNAها را در زیست‌شناسی سرطان‌های انسانی تأیید کرده است (۲، ۴). برای اینکه بتوان از میکروRNAها به‌صورت کاربردی به‌عنوان نشانگر زیستی، اهداف دارویی جدید و همچنین ابزار درمانی برای پیش‌بینی، تشخیص و درمان بدخیمی‌ها و بیماری‌ها استفاده کرد، لازم است که فهم عمیقی از تغییر و تبدیل آن‌ها داشته باشیم. بخصوص مکانیسم‌های مولکولی که میکروRNAها به‌وسیله‌ی آن‌ها باعث بروز پیامدهای بیان ژن‌های خاص در مراحل و شرایط مختلف چرخه‌ی سلولی می‌شوند، اهمیت فوق‌العاده‌ای دارند (۵).

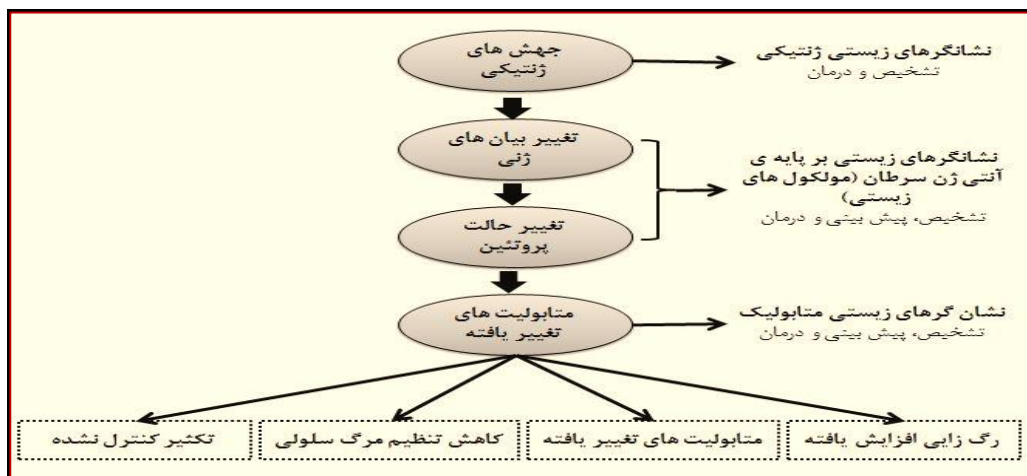
سرطان کولورکتال (CRC) سومین سرطان رایج و چهارمین عامل مرگ‌های ناشی از سرطان در جهان است. این سرطان در مراحل ابتدایی درمان‌پذیر است اما بسیاری از بیماران در این مرحله هیچ علامت فنوتیپی از خود نشان نمی‌دهند؛ بنابراین میکروRNAهای در حال گردش (میکروRNAهای خارج سلولی که در مایعات بدن یافت می‌شوند) به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه دارای اهمیت زیادی هستند (۶). تشخیص اولیه‌ی سرطان کولورکتال، کلیدی برای جلوگیری از این سرطان و تأثیر روی طول حیات بیماران است. کشف این مسئله که میزان میکروRNAها در مایعات بدن مانند پلاسما، سرم و اگزوزوم‌ها پایدار است، فرصت بی‌نظیری را برای توسعه‌ی استراتژی‌های جدید بر اساس این مولکول‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص اولیه فراهم کرده است (۷).

### مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی مروری حاضر با محوریت بررسی میکروRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید در سرطان کولورکتال انجام

<sup>2</sup> Modified Dukes classification

<sup>1</sup> Recurrence



شکل ۱- سلول های سرطانی طیف وسیعی از تغییرات ژنتیکی را نشان می دهند که شامل بازآرایی های ژنی، جهش های نقطه ای و تکثیر ژنی است. این تغییرات ژنتیکی باعث آشفتگی هایی در مسیرهای مولکولی تنظیم کننده ی رشد سلولی، بقا و متاستاز می شود. زمانی که این تغییرات در بیشتر بیماران دارای نوع خاصی از تومور دیده می شود، می تواند به عنوان نشانگر زیستی برای پیش بینی و توسعه ی درمان های گوناگون به کار برده شود. شناسایی نشانگر زیستی برای سرطان به مطالعات مرتبط با مسیرهای مسئول تنظیم صحیح عملکردهای مختلف سلولی نیاز دارد. در فرایند سرطان زایی تعدادی فرصت (از مرحله ی جهش تا تأثیر آن روی متابولیسم و تکثیر سلولی) برای شناسایی نشانگرهای زیستی و پیگیری فرایند سرطان زایی در مراحل ابتدایی وجود دارد که بر اساس آن چندین نشانگر ژنتیکی، مولکولی و متابولیکی مورد شناسایی قرار گرفته است (۱).

با مراحل کلینیکی متاستاز به گره های لنفی ارتباط خواهد داشت و بیان آن در سرطان کلورکتال نسبت به بافت های اطراف کاهش پیدا می کند. این میکرو RNA مستقیماً<sup>۳</sup> KSR1 را به عنوان یک انکوژن هدف گیری می کند، به صورتی که بیان KSR1 به طور معکوس با بیان miR-497 ارتباط دارد. بیش بیان miR-497 باعث مهار تکثیر سلولی، مهاجرت سلول های سرطانی و همچنین حساسیت به داروی شیمی درمانی ۵-فلوروئوراسیل می شود، در حالی که بیان KSR1 دارای اثرات معکوس است (۲۲). MiR-376a و miR-152 همانند miR-497 در بافت های سرطانی کلورکتال بیان پایینی را از خود نشان می دهند و این تغییر با فرایندهایی همچون متاستاز به گره های لنفی و بقای کوتاه بیماران و مراحل طبقه بندی تومورهای بدخیم (TNM) سرطان کلورکتال ارتباط دارد (۲۳، ۲۴). از دیگر میکرو RNAهایی که بیان آن ها با متاستاز به گره های لنفی ارتباط دارد، miR-100 و miR-630 است. miR-100 به وسیله ی هدف قرار دادن چندین ژن مرتبط با تومور از جمله PI3K، mTOR و AKT1، توانایی سرکوب تکثیر سلولی، القای آپوپتوز و توقف چرخه ی سلولی را دارد؛ همچنین این میکرو RNA که در سرطان کلورکتال دچار

همچنین میزان miR-29a، miR-139-5p، miR-210 و miR-133b در سرم بیمارانی که CRLM در آن ها رخ داده است، نسبت به سایر بیماران دارای سرطان کلورکتال به صورت قابل توجهی بیشتر است که با متاستاز و بقای پایین ارتباط دارد (۱۷-۱۹). بیش بیان miR-203 علاوه بر سرطان کلورکتال در سایر تومورهای جامد نیز می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی به کار رود که البته در انواع مختلف تومورها اهمیت متفاوتی دارد. بیش بیان miR-203 در جریان خون با پیش آگهی ضعیف در سرطان کلورکتال ارتباط دارد. با اینکه miR-203 در بیشتر سرطان ها در نقش سرکوبگر توموری ظاهر می شود اما در چندین سرطان از جمله سرطان کلورکتال دارای پتانسیل انکوژنی است و دلیل آن هم احتمالاً با توانایی آن در القای پروتئین کوژن MET (گیرنده ی تیروزین کینازی) و تشکیل کلنی متاستازی ارتباط دارد (۲۰).

### نشانگرهای متاستاز به گره های لنفاوی

متاستاز به گره های لنفی در بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال امری رایج بوده و نشان دهنده ی گسترش سیستمیک سرطان است (۲۱). در چنین حالتی بیان miR-497 در بافت های توموری

<sup>3</sup> Kinase suppressor of ras 1

دارد. بیان نابجای miR-224 توانایی مهاجرت رده‌های سلولی سرطان کولورکتال را سرکوب می‌کند اما تکثیر سلولی را کمتر تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش miR-224 بیان CDC42<sup>۶</sup> و SMAD4<sup>۷</sup> (از عوامل مرتبط با متاستاز سرطان کولورکتال) را در هر دو سطح پروتئین و mRNA کاهش می‌دهد و از تشکیل فیبرهای اکتین جلوگیری می‌کند (۳۱).

#### نشانه‌های واکنش به شیمی‌درمانی

مطالعات متعددی تغییر میزان میکروRNAها را در نتیجه‌ی شیمی‌درمانی موردبررسی قرار داده است که منجر به معرفی انواع میکروRNAهای کاندید برای نشانگر زیستی در این امر شده است. به‌عنوان مثال در یک مطالعه سی‌وشش میکروRNA که به‌صورت قابل‌توجهی با حساسیت به شیمی‌درمانی ارتباط داشتند، شناسایی شدند که شامل miR-320a و دیگر میکروRNAهای درگیر در مسیرهای پیام‌رسانی TGF, MAPK, Wnt بودند (۳۲). از میکروRNAهای موجود در سرم می‌توان به ۵ مورد miR-20a, miR-130, miR-145, miR-216 و miR-372 اشاره کرد که برای پیش‌بینی میزان حساسیت به شیمی‌درمانی در سرطان کولورکتال استفاده می‌شوند (۳۳). miR-126 در حال گردش نیز در پاسخ به شیمی‌درمانی و بواسیزامب (یک داروی بازدارنده رگ‌زایی) میزان آن دچار تغییر می‌شود و به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای مقاومت در برابر درمان‌های محتوی عوامل ضد رگ‌زایی عمل می‌کند (۳۴).

#### تداخل در تکثیر سلولی

میکروRNAهای مختلفی شناسایی شده‌اند که به‌عنوان سرکوبگر توموری عمل می‌کنند و با مکانیسم‌های مختلفی باعث کاهش تکثیر سلولی می‌شوند. خانواده‌ی miR-320 شامل miR-320a, miR-320b, miR-320c, miR-320d و miR-320e به طرز متفاوتی در آدنوما و کارسینومای تهاجمی زیرمخاطی بیان می‌شوند. این خانواده که تکثیر سلولی را کاهش می‌دهند، در آدنومای کولورکتال و بافت‌های کارسینومای تهاجمی زیرمخاطی دچار کاهش بیان می‌شوند. مکانیسم عمل این خانواده به این صورت است که با هدف‌گیری کیناز وابسته به سایکلین ۶ (CDK6)، تکثیر تومورهای کولورکتال را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳۵). از دیگر خانواده‌های میکروRNA که به‌عنوان سرکوبگر توموری عمل می‌کنند، miR-143 و let-7 هستند و اغلب در

کاهش بیان می‌شود، تنظیم مستقیم برخی انکوژن‌ها دخیل در تهاجم و متاستاز سلول‌های توموری از جمله HOXA1 و Rac1 را بر عهده دارد. ارتباط miR-630 با پیشرفت تومور احتمالاً به دلیل تأثیر آن روی گیرنده‌ی فاکتور رشد ۱ شبه انسولین (IGF1R) است (۲۵، ۲۶). در سرطان کولون میکروRNAهایی یافت می‌شوند که بیان آن‌ها به حدی بالا است که نقش انکوژنی بالقوه از خود نشان می‌دهند، به‌طور مثال بیان بالای miR-183 نشان از متاستاز سرطان کولون به گره‌های لنفی و فواصل دور دارد. در چنین حالتی ما شاهد پیش‌آگهی ضعیف و مراحل کلینیکی پیشرفته خواهیم بود. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند که miR-183 توانایی کاهش بیان ژن سرکوبگر توموری PTEN را در سلول‌های سرطانی دارد. PTEN به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی منفی مسیر پیام‌رسانی PI3K/Akt عمل می‌کند (۲۷).

#### تداخل در چرخه‌ی سلولی

اطلاعاتی که اخیراً به‌دست‌آمده است، نشان می‌دهد که میکروRNAها با فاکتورهای رونویسی که در تنظیم چرخه‌ی سلولی دخیل هستند، همکاری دارند که از جمله‌ی این فاکتورهای رونویسی می‌توان به c-MYC, E2F و p53 اشاره کرد. میکروRNAهای انکوژنیک و سرکوبگر ژنی در القای پیشبرد چرخه‌ی سلولی و توقف آن نقش مخالف هم را دارند (۲۸). بیش بیانی یک میکروRNA بنام miR-93، تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی کولون را مهار می‌کند، اما روی تهاجم تأثیری ندارد. این میکروRNA باعث تجمع سلول‌ها در فاز G2 چرخه‌ی سلولی می‌شود. باین‌حال نمی‌تواند آپوپتوز یا نکروز را تحریک کند. مطالعات عملکردی نشان داده است که miR-93 با سرکوب بیان پروتئین سیکلین B1، باعث توقف چرخه‌ی سلولی در فاز G2 می‌شود. علاوه بر این بیان گیرنده‌ی تیروزین-پروتئین کیناز erbB-2 (ERBB2)، p21 و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را نیز مهار می‌کند که همگی در تکثیر سلولی دخیل هستند (۲۹). miR-29c نیز همانند miR-93 با جلوگیری از تکثیر سلولی و مهاجرت، فعالیت ضد توموری از خود نشان می‌دهد. این میکروRNA علاوه بر G2، در G1 نیز تجمع سلول‌ها را تحریک می‌کند (۳۰).

بیان miR-224 در بافت‌های سرطان کولورکتال نسبت به بافت‌های غیر توموری پایین‌تر است و با میزان جهش APC<sup>۴</sup> ارتباط

<sup>۶</sup> Cell division control protein 42 homolog

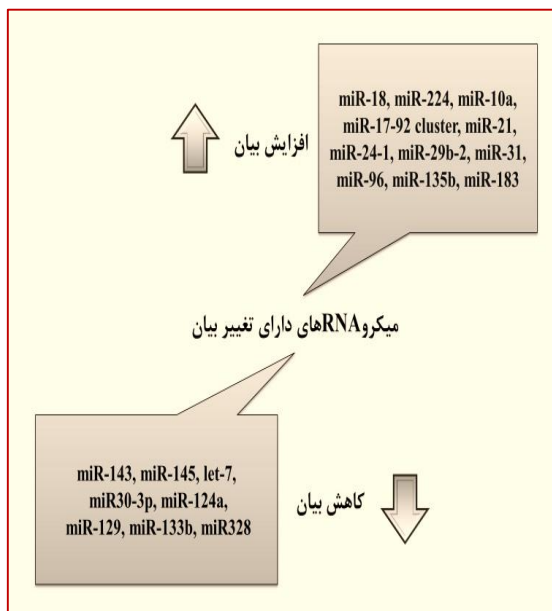
<sup>۷</sup> Mothers against decapentaplegic homolog 4

<sup>۴</sup> Adenomatous polyposis coli

<sup>۵</sup> Ectopic expression

کلیدی تکثیر سلولی، EMT و رگ‌زایی را از تنظیم خارج می‌کند (۴۰).

بیان نابجای ژن از دیگر مکانیسم‌هایی است که می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی مورد استفاده قرار گیرد. در این زمینه می‌توان به بیان نابجای miR-195 در چندین سرطان اشاره کرد. miR-195-5p به‌عنوان یک مهارکننده بالقوه<sup>۱۴</sup> YAP1 (یک فاکتور تنظیم‌کننده رونویسی و دارای نقش کلیدی در مسیر پیام‌رسانی Hippo) عمل می‌کند، به‌طوری‌که کاهش بیان YAP1 به‌وسیله miR-195-5p به‌صورت قابل‌توجهی رشد تومور را در مدل‌های زئوگرافت سرطان کلوکیتال کاهش می‌دهد. در پیوند زئوگرافت، پیوند از گونه دیگری (از حیوانات) تهیه و به انسان منتقل می‌گردد (شکل ۲) (۴۱).



شکل ۲- برخی میکروRNAهای دارای افزایش بیان یا کاهش در سرطان کلوکیتال (۴۲)

### تداخل در آپوپتوز

بسیاری از میکروRNAها در تنظیم مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز و مهار رشد تومور دخیل هستند. بیان نابجای miR-21، سلول‌های سرطانی را از آپوپتوز القاء شده توسط جمستیابین محافظت می‌کند (۴۳). miR-143 با کاهش بیان Bcl-2 و فعال

سرطان‌های کلوکیتالی که دارای جهش‌های KRAS هستند، دچار کاهش بیان می‌شوند. miR-143 باعث افزایش حساسیت سلول‌های توموری دارای جهش‌های KRAS به پاکلیتاکسل (یک داروی ضد سرطان) می‌شود (۳۶). miR-543 نیز علاوه بر KRAS فاکتورهای MTA1<sup>۸</sup> و HMGA2<sup>۹</sup> را نیز هدف‌گیری می‌کند و باعث مهار تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطان کلوکیتال می‌شود. بیان miR-543 به طرز قابل‌توجهی در بیماران مبتلابه سرطان کلوکیتال دچار کاهش می‌شود. درواقع miR-543 نیز در سرطان کلوکیتال برای تنظیم رشد و متاستاز به‌عنوان یک سرکوبگر عمل می‌کند (۳۷).

با تحقیقاتی که روی انواع میکروRNAها انجام‌شده، کاهش بیان چندین مورد دیگر نیز در سرطان کلوکیتال تأیید شده است. یکی از این موارد miR-148b است که بیش بیانی آن رده‌های سلولی سرطان کلوکیتال در حالت *in vitro* می‌تواند تکثیر سلولی را مهار کند و در حالت *in vivo* از ایجاد تومور جلوگیری کند. ژن CCK2R<sup>۱۰</sup> به‌عنوان ژن هدف miR-148b در سطح ترجمه دچار کاهش بیان می‌شود. نشان داده شده است که miR-148b با تنظیم بیان CCK2R تکثیر سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۸). درواقع هرکدام از این میکروRNAها، ژن یا ژن‌های هدفی دارند که به‌وسیله آن‌ها تأثیر خود را روی مکانیسم‌های سلولی اعمال می‌کنند.

در ادامه به چند مورد دیگر اشاره می‌شود: لیو جی و همکاران با مطالعاتی که روی تأثیر miR-18a بر تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز انجام دادند<sup>۱۱</sup> TBPL1 (کد کننده‌ی یک عضو از خانواده پروتئینی متصل شونده به جعبه‌ی TATA) را به‌عنوان ژن هدف miR-18a شناسایی کردند، به‌طوری‌که miR-18a با هدف‌گیری منطقه‌ی غیر ترجمه‌شونده‌ی 3' (3'UTR) ژن TBPL1، بیان آن را مهار می‌کند و بدین‌صورت نقش حفاظتی خود را در سرطان کلوکیتال اعمال می‌کند (۳۹). همچنین ژن PPAR $\gamma$ <sup>۱۲</sup> به‌عنوان هدف مستقیم miR-130b در حالت *in vitro* و *in vivo* شناسایی شده است. بسیاری از تأثیرات miR-130b به‌وسیله‌ی سرکوب PPAR $\gamma$  است که آن نیز به‌نوبه‌ی خود PTEN<sup>۱۳</sup>، E-کاده‌رین، snail، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، میانجی‌های

<sup>۱</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

<sup>۳</sup> Phosphatase and tensin homolog

<sup>۴</sup> Human yes-associated protein 1

<sup>۸</sup> Metastasis Associated 1

<sup>۹</sup> High Mobility Group AT-Hook 2

<sup>۱۰</sup> Cholecystokinin-2 receptor gene

<sup>۱۱</sup> TATA box-binding protein-like protein 1

نظاممند بیولوژیک و بیوانفورماتیک، Smad2 و SGPP1 را به عنوان اهداف miR-27a پیش بینی کرده اند. miR-27a در بافت های سرطان کلورکتال و رده های سلولی آن دچار کاهش بیان می شود. افزایش بیان miR-27a باعث سرکوب سطوح رونویسی و ترجمه ی<sup>۱</sup> SGPP1 و Smad2 می شود که نتیجه ی آن مهار تکثیر سلولی در سرطان کولون و تحریک آپوپتوز و همچنین تضعیف مهاجرت سلول است و با کاهش بیان p-STAT3 و افزایش بیان کاسپاز-۳ ارتباط داده شده است (۵۲). در بیمارانی که با داروهای ضد فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) تحت درمان قرار گرفته اند، بیان بالای miR-31-5p با دوره ی بقای بدون پیشرفت (PFC) کوتاه مدت ارتباط دارد (جدول ۱) (۵۳).

### بحث و نتیجه گیری

از زمان کشف میکروRNAها و شروع تحقیقات روی آنها، این رشته به صورت پرشتایی رشد کرده است و در حال حاضر نیز این مولکول ها تنظیم کننده های مهم بیان ژن هستند که ممکن است به عنوان انکوژن یا سرکوبگر ژنی در رشد و پیشرفت سرطان تأثیر داشته باشند. میکروRNAها تنظیم کننده های مهم بیولوژیک هستند که می توانند به عنوان اهداف درمانی جالب توجه در سرطان مورد استفاده قرار گیرند. با تحت تأثیر قرار دادن یک میکروRNA آشکاری از مسیرها می تواند تحت تأثیر قرار گیرد. برهم خوردگی تنظیم بیان میکروRNAها در نهایت ممکن است باعث بروز سرطان کلورکتال و همچنین متاستاز و مقاومت آن در برابر شیمی درمانی شود. در چنین حالتی میزان میکروRNAهای موجود در مایعات بیولوژیک افراد سالم و بیمار متفاوت خواهد بود؛ بنابراین میزان و بیان میکروRNAها می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی در امر پیش بینی، تشخیص زودهنگام و پیگیری مسیر و روند درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به نقش میکروRNAها در مسیرهای پیام رسانی مولکولی شامل مسیر  $\beta$ -Wnt/کاتنین، مسیر EGFR و  $\beta$ -TGF همان طور که در متن مقاله نیز اشاره شده است، مطالعات گوناگون ارتباط بد تنظیمی میکروRNAها و نقش آنها در شروع و پیشرفت سرطان کلورکتال را نشان داده است. تعداد نسبتاً کم، امکان به کارگیری روش های استاندارد، سریع و نسبتاً ارزان برای تشخیص، همچنین پایداری منحصربه فرد شیمیایی و قابلیت استخراج آنها در هر شرایط و دما از مایعات بدن، خون، مدفوع،

کردن کاسپاز-۳ تأثیر خود را روی آپوپتوز می گذارد و بنابراین باعث القای آپوپتوز در استئوسارکوم می شود. گزارش شده است که miR-143 در سرطان کلورکتال دچار کاهش بیان می شود (۴۴). miR-375 نیز همانند miR-143، در سرطان کولون به وسیله ی مسیر Bcl-2 از تکثیر سلولی و انتشار سلول های سرطانی جلوگیری می کند (۴۵). بیش بینی miR-622 باعث القای مقاومت اشعه ای در حالت *in vitro* می شود. به علاوه miR-622 با هدف گیری منطقه ی غیر ترجمه شونده ی 3' ژن RB1 (RB1-3'UTR) باعث مهار بیان Rb می شود. بیش بینی miR-622 باعث بازگشت مقاومت اشعه ای القاء شده توسط miR-622 می شود (۴۶). میکروRNAها نقش های مختلفی را در انواع بیماری ها بخصوص سرطان دارند. miR-106a از بیان غیرمعمول و فعالیت انکوژنیک در سرطان زایی جلوگیری می کند. بیش بینی این میکروRNA باعث بقای سلول ها و مهار آپوپتوز در سلول های سرطانی کلورکتال می شود. miR-106a در بافت های آدنوکارسینوما دارای بیان بالایی است (۴۷). miR-106b نیز با هدف گیری<sup>۱</sup> DLC1 (به عنوان یک ژن سرکوبگر توموری کاندید پیشنهاد شده است)، باعث افزایش مهاجرت و تهاجم در سرطان کلورکتال می شود (۴۸).

### داخل در مسیرهای پیام رسانی

میکروRNAها در بسیاری از سرطان ها مسیرهای پیام رسانی مختلفی مانند EGFR، PI3K/Akt، MAPK، STAT3 و مسیرهای ناچ را هدف گیری می کنند. این مسیرها در سرطان به وسیله ی جهش های ژنتیکی، فاکتورهای محیطی و عفونت های ویروسی فعال می شوند و باعث افزایش تکثیر، مهاجرت سلولی و فرار از سیستم ایمنی می شوند (۴۹). بیان miR-375 در پلاسما و بافت سرطان کلورکتال دچار کاهش می شود. نشان داده شده که بسیاری از ژن هایی که توسط miR-375 تنظیم می شوند، در مسیرهایی همچون Wnt، MAPK و TGF- $\beta$  درگیر هستند. به عنوان مثال ۹۰٪ از تومورهای کلورکتال در فاکتور تنظیمی کلیدی موجود در مسیر پیام رسانی  $\beta$ -Wnt/کاتنین دارای جهش هستند. لیگاند Wnt، پیام رسانی را به وسیله ی رسپتور<sup>۲</sup> fzd شروع می کند که هدف پیش بینی شده ی miR-375 است (۵۰). miR-140 نیز بیان Smad3 را در مرحله ی بعد از رونویسی تنظیم می کند و احتمالاً از این طریق مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی کلورکتال را سرکوب می کند (۵۱). آنالیزهای

<sup>۱</sup> Sphingosine-1-phosphate phosphatase 1

<sup>۱</sup> Deleted in Liver Cancer 1

<sup>۲</sup> Frizzled (FZD) receptor

جدول ۱- خلاصه‌ای از مهم‌ترین miRNAهایی که در سرطان از تنظیم خارج می‌شوند.

| منبع | زمان مطالعه | یافته‌ها                                                                                       | نوع نمونه          | میکروRNA                                          |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| ۵۴   | ۲۰۱۷        | در مقایسه با پولیپ‌های کنترل و نمونه‌های سالم دارای افزایش بیان است.                           | سرم                | miR-135a-5p                                       |
| ۵۵   | ۲۰۱۵        | در نمونه‌های اگزوزومی بیان بالایی دارد و به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای عود سرطان کلورکتال است. | سرم                | miR-19a                                           |
| ۵۶   | ۲۰۱۳        | در سرطان رکتال دارای بیان بالایی دارد و به‌عنوان یک پیش‌آگهی خوب عمل می‌کند.                   | رده‌ی سلولی        | let-7 g                                           |
| ۵۷   | ۲۰۱۴        | بیان بالایی دارند و با پیشرفت تهاجمی و پیامدهای نامطلوب سرطان کلورکتال ارتباط دارند.           | بافت               | miR-196a<br>miR-196b                              |
| ۵۸   | ۲۰۱۱        | بیان MiR-20a و miR-31 دچار افزایش و miR-143 و miR-145 دچار کاهش می‌شود.                        | بافت               | MiR-20a<br>miR-31<br>miR-143<br>miR-145           |
| ۵۹   | ۲۰۱۴        | در سرطان کلورکتال و آدنومای پیش رفته دچار تغییر بیان می‌شود.                                   | مدفوع              | miR-135b                                          |
| ۶۰   | ۲۰۱۴        | دچار تغییر بیان می‌شود.                                                                        | مدفوع              | miR-221                                           |
| ۶۱   | ۲۰۱۶        | دچار تغییر بیان می‌شود.                                                                        | مدفوع              | miR-20a                                           |
| ۶۲   | ۲۰۱۶        | به‌عنوان یک سرکوبگر توموری دچار کاهش بیان می‌شود.                                              | بافت               | miR-7                                             |
| ۶۳   | ۲۰۱۴        | دچار کاهش بیان می‌شود.                                                                         | بافت               | miR-100                                           |
| ۶۴   | ۲۰۱۶        | دچار افزایش بیان می‌شود و در مراحل اولیه، عود و پیش‌آگهی سرطان به‌عنوان یک نشانگر زیستی است.   | سرم                | miR-1290                                          |
| ۶۵   | ۲۰۱۵        | به‌صورت قابل توجهی دچار تغییر بیان می‌شود.                                                     | خون                | miR-29a                                           |
| ۶۶   | ۲۰۱۶        | دچار تغییر بیان می‌شود.                                                                        | پلازما و بافت      | miR-29b                                           |
| ۶۷   | ۲۰۱۵        | دچار افزایش بیان می‌شود.                                                                       | سرم                | miR-155                                           |
| ۶۸   | ۲۰۱۴        | دچار تغییر بیان می‌شوند و سطح بیان آن‌ها با پیشرفت سرطان کلورکتال ارتباط دارد.                 | سرم                | miR-21<br>let-7g<br>miR-31<br>miR-92a<br>miR-181b |
| ۶۹   | ۲۰۱۲        | دچار کاهش بیان می‌شود.                                                                         | بافت               | miR-375                                           |
| ۷۰   | ۲۰۱۳        | دچار کاهش بیان می‌شود و این کاهش بیان با متاستاز به گره‌های لنفی و کبد ارتباط دارد.            | بافت و رده‌ی سلولی | miR-625                                           |
| ۷۱   | ۲۰۱۷        | دچار کاهش بیان می‌شود.                                                                         | بافت               | miR-299-5p                                        |
| ۷۲   | ۲۰۱۶        | شدیداً دچار افزایش بیان می‌شود.                                                                | بافت               | miR-1287                                          |
| ۷۳   | ۲۰۱۵        | دچار افزایش بیان می‌شود و در مراحل اولیه‌ی کارسینوماز به‌عنوان انکوژن عمل می‌کند.              | بافت زیر مخاطی     | miR-31                                            |

سال ۲۰۱۱ به بعد در این زمینه صورت گرفته است، نشان داده شده است که در هر مرحله‌ی پاتوفیزیولوژیکی سرطان کلورکتال میکروRNAهای خاصی وجود دارند (مانند miR-21) که از تنظیم خارج می‌شوند و همچنین بیان آن‌ها با سیستم‌های تقسیم‌بندی مراحل سرطان کلورکتال نیز مرتبط است. این مسئله فرصت بی‌نظیری را برای محققان پیش رو می‌آورد تا با

بافت‌های تازه و فریز شده و رده‌های سلولی باعث مطرح‌شدن آن‌ها به‌عنوان کاندیدهای بالقوه نشانگر زیستی سرطان شده است. اهمیت این مسئله آنجا مشخص می‌شود که سرطان کلورکتال به‌عنوان یکی از کشنده‌ترین سرطان‌ها در مراحل ابتدایی هیچ علامت فنوتیپی ندارد، درحالی‌که تشخیص در این مراحل می‌تواند بسیار کارگشا باشد. با مطالعات وسیعی که از

تبریز که ما را در گردآوری مطالب یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود. کد طرح این مقاله ۴۵۸-۱۱ است.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

تحقیقات بیشتر روی این نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی، پیش‌بینی و تشخیص‌های دقیق‌تری از سرطان کولورکتال داشته باشند و استراتژی‌های درمانی را بر اساس آن اتخاذ کنند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از اعضای گروه زیست‌شناسی جانوری دانشگاه

### References

1. Bhatt AN, Mathur R, Farooque A, Verma A, Dwarakanath BS. Cancer biomarkers - current perspectives. *Indian J Med Res.* 2010; 132:129-49.
2. Orang AV, Safaralizadeh R, Hosseinpour Feizi MA. Insights into the diverse roles of miR-205 in human cancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):577-83.
3. Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2009;7(4):147-54.
4. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics.* 2010 Nov; 11(7):537-61.
5. Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int J Genomics.* 2014; 2014:970607.
6. Niu Y, Wu Y, Huang J, Li Q, Kang K, Qu J, et al. Identification of reference genes for circulating microRNA analysis in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2016; 6:35611.
7. Fesler A, Jiang J, Zhai H, Ju J. Circulating microRNA testing for the early diagnosis and follow-up of colorectal cancer patients. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(3):303-8.
8. Tsukamoto M, Iinuma H, Yagi T, Matsuda K, Hashiguchi Y. Circulating Exosomal MicroRNA-21 as a Biomarker in Each Tumor Stage of Colorectal Cancer. *Oncology.* 2017;92(6):360-70.
9. Bastaminejad S, Taherikalani M, Ghanbari R, Akbari A, Shabab N, Saidijam M. Investigation of MicroRNA-21 Expression Levels in Serum and Stool as a Potential Non-Invasive Biomarker for Diagnosis of Colorectal Cancer. *Iran Biomed J.* 2017;21(2):106-13.
10. Akkoca AN, Yanik S, Ozdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):2828-35.
11. Fukushima Y, Iinuma H, Tsukamoto M, Matsuda K, Hashiguchi Y. Clinical significance of microRNA-21 as a biomarker in each Dukes' stage of colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2015;33(2):573-82.
12. Chen WQ, Hu L, Chen GX, Deng HX. Role of microRNA-7 in digestive system malignancy. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(1):121-7.
13. Zhao J, Zhang Y, Zhao G. Emerging role of microRNA-21 in colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2015;15(3):219-26.
14. Zhu M, Huang Z, Zhu D, Zhou X, Shan X, Qi LW, et al. A panel of microRNA signature in serum for colorectal cancer diagnosis. *Oncotarget.* 2017;8(10):17081-91.
15. Steele G, Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg.* 1989;210(2):127-38.
16. Kingham TP, Nguyen HCB, Zheng J, Konstantinidis IT, Sadot E, Shia J, et al. MicroRNA-203 predicts human survival after resection of colorectal liver metastasis. *Oncotarget.* 2017;8(12):18821-31.
17. Miyoshi J, Toden S, Yoshida K, Toiyama Y, Alberts SR, Kusunoki M, et al. MiR-139-5p as a novel serum biomarker for recurrence and metastasis in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2017; 7:43393.
18. Ellormeier C, Vang S, Cleveland K, Durand W, Resnick MB, Brodsky AS. Prognostic microRNA expression signature from examination of colorectal primary and metastatic tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(8):3957-67.
19. Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1): e61-7.
20. Shao Y, Gu W, Ning Z, Song X, Pei H, Jiang J. Evaluating the Prognostic Value of microRNA-203 in Solid Tumors Based on a Meta-Analysis and the Cancer Genome Atlas (TCGA) Datasets. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(4):1468-80.
21. Chua TC, Yan TD, Ng KM, Zhao J, Morris DL. Significance of lymph node metastasis in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *World J Surg.* 2009;33(7):1488-94.
22. Wang L, Jiang CF, Li DM, Ge X, Shi ZM, Li CY, et al. MicroRNA-497 inhibits tumor growth and increases chemosensitivity to 5-fluorouracil treatment by targeting KSR1. *Oncotarget.* 2016;7(3):2660-71.

23. Wang Y, Yuan W, Ma X, Ma J. [Expression of microRNA-152 in colorectal cancer and its relationship with prognosis]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2016;38(10):763-6.
24. Mo ZH, Wu XD, Li S, Fei BY, Zhang B. Expression and clinical significance of microRNA-376a in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9523-7.
25. Zhang S, Yuan W, Tang W, Xu C, Ma J. [Expression of microRNA-100 and its relation with prognosis of colorectal cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015;37(8):603-8.
26. Chu D, Zheng J, Li J, Li Y, Zhang J, Zhao Q, et al. MicroRNA-630 is a prognostic marker for patients with colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(10):9787-92.
27. Zhou T, Zhang GJ, Zhou H, Xiao HX, Li Y. Overexpression of microRNA-183 in human colorectal cancer and its clinical significance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(2):229-33.
28. Bueno MJ, Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(5):592-601.
29. Yang IP, Tsai HL, Hou MF, Chen KC, Tsai PC, Huang SW, et al. MicroRNA-93 inhibits tumor growth and early relapse of human colorectal cancer by affecting genes involved in the cell cycle. *Carcinogenesis*. 2012;33(8):1522-30.
30. Yang IP, Tsai HL, Huang CW, Huang MY, Hou MF, Juo SH, et al. The functional significance of microRNA-29c in patients with colorectal cancer: a potential circulating biomarker for predicting early relapse. *PLoS One*. 2013;8(6): e66842.
31. Ke TW, Hsu HL, Wu YH, Chen WT, Cheng YW, Cheng CW. MicroRNA-224 suppresses colorectal cancer cell migration by targeting Cdc42. *Dis Markers*. 2014; 2014:617150.
32. Salendo J, Spitzner M, Kramer F, Zhang X, Jo P, Wolff HA, et al. Identification of a microRNA expression signature for chemoradiosensitivity of colorectal cancer cells, involving miRNAs-320a, -224, -132 and let7g. *Radiother Oncol*. 2013;108(3):451-7.
33. Zhang J, Zhang K, Bi M, Jiao X, Zhang D, Dong Q. Circulating microRNA expressions in colorectal cancer as predictors of response to chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2014;25(3):346-52.
34. Hansen TF, Carlsen AL, Heegaard NH, Sorensen FB, Jakobsen A. Changes in circulating microRNA-126 during treatment with chemotherapy and bevacizumab predicts treatment response in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(4):624-9.
35. Tadano T, Kakuta Y, Hamada S, Shimodaira Y, Kuroha M, Kawakami Y, et al. MicroRNA-320 family is downregulated in colorectal adenoma and affects tumor proliferation by targeting CDK6. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(7):532-42.
36. Fei BY, Wang XY, Fang XD. MicroRNA-143 replenishment re-sensitizes colorectal cancer cells harboring mutant, but not wild-type, KRAS to paclitaxel treatment. *Tumour Biol*. 2016;37(5):5829-35.
37. Yu W, Wang Z, Shen LI, Wei Q. Circulating microRNA-21 as a potential diagnostic marker for colorectal cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(2):237-44.
38. Song Y, Xu Y, Wang Z, Chen Y, Yue Z, Gao P, et al. MicroRNA-148b suppresses cell growth by targeting cholecystokinin-2 receptor in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1042-51.
39. Liu G, Liu Y, Yang Z, Wang J, Li D, Zhang X. Tumor suppressor microRNA-18a regulates tumor proliferation and invasion by targeting TBPL1 in colorectal cancer cells. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):7643-8.
40. Colangelo T, Fucci A, Votino C, Sabatino L, Pancione M, Laudanna C, et al. MicroRNA-130b promotes tumor development and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Neoplasia*. 2013;15(9):1086-99.
41. Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, et al. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):79.
42. Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. *Eur J Cancer*. 2011;47(8):1127-37.
43. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. *Oncotarget*. 2015;6(11):8474-90.
44. Li WH, Wu HJ, Li YX, Pan HG, Meng T, Wang X. MicroRNA-143 promotes apoptosis of osteosarcoma cells by caspase-3 activation via targeting Bcl-2. *Biomed Pharmacother*. 2016; 80:8-15.
45. Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, Berce C, Gafencu GA, Selicean S, et al. Exosome-Carried microRNA-375 Inhibits Cell Progression and Dissemination via Bcl-2 Blocking in Colon Cancer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(4):435-43.
46. Ma W, Yu J, Qi X, Liang L, Zhang Y, Ding Y, et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb. *Oncotarget*. 2015;6(18):15984-94.
47. He Y, Wang G, Zhang L, Zhai C, Zhang J, Zhao X, et al. Biological effects and clinical characteristics of microRNA-106a in human colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(1):830-6.
48. Zhang GJ, Li JS, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015; 34:73.
49. Jiezhong Chen. MicroRNAs, signaling pathways and diseases. *Ann Transl Med*. 2015; 3(21): 329.
50. Xu L, Li M, Wang M, Yan D, Feng G, An G. The expression of microRNA-375 in plasma and tissue is matched in human colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14:714.

51. Zhao W, Zou J, Wang B, Fan P, Mao J, Li J, et al. [microRNA-140 suppresses the migration and invasion of colorectal cancer cells through targeting Smad3]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014;36(10):739-45.
52. Bao Y, Chen Z, Guo Y, Feng Y, Li Z, Han W, et al. Tumor suppressor microRNA-27a in colorectal carcinogenesis and progression by targeting SGPP1 and Smad2. *PLoS One*. 2014;9(8): e105991.
53. Igarashi H, Kurihara H, Mitsunashi K, Ito M, Okuda H, Kanno S, et al. Association of MicroRNA-31-5p with Clinical Efficacy of Anti-EGFR Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2640-8.
54. Wang Q, Zhang H, Shen X, Ju S. Serum microRNA-135a-5p as an auxiliary diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(1):76-85.
55. Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, Takahashi Y, Kurashige J, Sawada G, et al. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;113(2):275-81.
56. Salendo J, Spitzner M, Kramer F, Zhang X, Jo P, Wolff HA, et al. Identification of a microRNA expression signature for chemoradiosensitivity of colorectal cancer cells, involving miRNAs-320a, -224, -132 and let7g. *Radiother Oncol*. 2013;108(3):451-7.
57. Ge J, Chen Z, Li R, Lu T, Xiao G. Upregulation of microRNA-196a and microRNA-196b cooperatively correlate with aggressive progression and unfavorable prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Cell Int*. 2014;14(1):128.
58. Luo X, Burwinkel B, Tao S, Brenner H. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1272-86.
59. Wu CW, Ng SC, Dong Y, Tian L, Ng SS, Leung WW, et al. Identification of microRNA-135b in stool as a potential noninvasive biomarker for colorectal cancer and adenoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(11):2994-3002.
60. Yau TO, Wu CW, Dong Y, Tang CM, Ng SS, Chan FK, et al. microRNA-221 and microRNA-18a identification in stool as potential biomarkers for the non-invasive diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1765-71.
61. Yau TO, Wu CW, Tang CM, Chen Y, Fang J, Dong Y, et al. MicroRNA-20a in human faeces as a non-invasive biomarker for colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(2):1559-68.
62. Chen WQ, Hu L, Chen GX, Deng HX. Role of microRNA-7 in digestive system malignancy. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(1):121-7.
63. Chen P, Xi Q, Wang Q, Wei P. Downregulation of microRNA-100 correlates with tumor progression and poor prognosis in colorectal cancer. *Med Oncol*. 2014;31(10):235.
64. Imaoka H, Toyama Y, Fujikawa H, Hiro J, Saigusa S, Tanaka K, et al. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1879-86.
65. Zhi ML, Liu ZJ, Yi XY, Zhang LJ, Bao YX. Diagnostic performance of microRNA-29a for colorectal cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):18018-25.
66. Li L, Guo Y, Chen Y, Wang J, Zhen L, Guo X, et al. The Diagnostic Efficacy and Biological Effects of microRNA-29b for Colon Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15(6):772-9.
67. Lv ZC, Fan YS, Chen HB, Zhao DW. Investigation of microRNA-155 as a serum diagnostic and prognostic biomarker for colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(3):1619-25.
68. Wang J, Huang SK, Zhao M, Yang M, Zhong JL, Gu YY, et al. Identification of a circulating microRNA signature for colorectal cancer detection. *PLoS One*. 2014;9(4):e87451.
69. Dai X, Chiang Y, Wang Z, Song Y, Lu C, Gao P, et al. Expression levels of microRNA-375 in colorectal carcinoma. *Mol Med Rep*. 2012;5(5):1299-304.
70. Lou X, Qi X, Zhang Y, Long H, Yang J. Decreased expression of microRNA-625 is associated with tumor metastasis and poor prognosis in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2013;108(4):230-5.
71. Fateh A, Feizi MAH, Safaralizadeh R, Azarbarzin S. Importance of miR-299-5p in colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):322-6.
72. Fateh A, Feizi MA, Safaralizadeh R, Azarbarzin S, Ravanbakhsh R. Diagnostic and Prognostic Value of miR-1287 in Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(4):399-403.
73. Tateishi Y, Okudela K, Mitsui H, Umeda S, Suzuki T, Kojima Y, et al. The potential role of microRNA-31 expression in early colorectal cancer. *Pathol Int*. 2015;65(10):513-8.



Review Article

## A Review on miRNAs as New Biomarkers for Colorectal Cancer

Mohammadi K, Safaralizadeh R\*

Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received: 10 Jun 2018

Accepted: 07 Jan 2019

### Abstract

**Background & Objective:** Since colorectal cancer does not often have phenotypic symptoms in the early stages, the study of biomarkers for the diagnosis and prognosis of the tumor is very important. MicroRNAs are one of the most important biomarkers which attract the attention of many researchers due to a variety of reasons, including their non-invasive nature; these molecules are a group of non-coding small RNAs that suppress gene expression by interacting with mRNA at the post-transcriptional level. The objective of the present study is to investigate the potential of microRNAs as a biomarker for colorectal cancer and evaluating their changes at different pathophysiological and molecular levels of cancer.

**Materials & Methods:** In this review study, we explored the PubMed, Google Scholar and Scopus databases to investigate the role of microRNAs in colorectal cancer.

**Conclusion:** The discovery of the fact that microRNAs are able to act as oncogene or tumor suppressor has led to the initiation of extensive investigations on cancer, resulting in the identification of various microRNAs involved in carcinogenesis and its progression. Various studies have shown that microRNAs are dysregulated in tissue samples and body fluids of people with colorectal cancer. MicroRNAs in body fluids such as serum, plasma, and fecal specimens are chemically stable, and their diagnosis is easy, so by studying microRNAs in colorectal cancer, the initiation, stages, spread, or mechanisms of the tumor can be predicted and notified.

**Keywords:** colorectal cancer, biomarker, miRNAs, cancer diagnosis, noncoding RNAs

**\*Corresponding Author:** : Safaralizadeh Reza, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Email: safaralizadeh@tabrizu.ac.ir

<http://orcid.org/0000-0003-6970-6998>