مقاله مروری

مروری بر میکروRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید در سرطان کلورکتال

کیانوش محمدی، رضا صفرعلیزاده*

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

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۷

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 ازجمله غیرتهاجمی بودن، مطالعه‌ی آن‌ها توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است؛ این مولکول‌ها گروهی از RNAهای کوچک غیرکدکننده هستند که به‌وسیله‌ی میانکنش با mRNA، بیان ژن را در سطح بعد از رونویسی مهار می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر بررسی پتانسیل میکروRNAها به‌عنوان 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 درزمینه‌ی 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 مبتلابه سرطان کلورکتال نشان داده است. میکروRNAها ازلحاظ شیمیایی در مایعات مختلف بدن مانند سرم، پلاسما و نمونه‌های مدفوعی پایدار بوده و تشخیص آن‌ها نیز آسان است، بنابراین بامطالعه‌ی 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 کد کننده

مقدمه

در سال‌های اخیر دانش ما در مورد نشانگرهای زیستی سرطان شدیداً افزایش پیدا کرده است که درنتیجه‌ی آن فرصت‌های بی‌نظیری برای افزایش کارایی تشخیص و درمان بیماران مبتلابه 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 ریبونوکلئوپروتئین (RNP) و با همراهی پروتئین‌های خاص عمل می‌کنند و به‌عنوان 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 به‌طور برگشت‌پذیری میانکنش ایجاد می‌کنند. علاوه بر این نشانه‌هایی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند میکروRNAها مولکول‌هایRNA غیرکدکننده‌ی دیگر را

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

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 آشفتگی در سطح بیان میکروRNAها به پیامدهای کلینیکی جدی مانند انواع بدخیمی‌ها منجر می‌شود. شواهد بسیاری نقش میکروRNAها را در زیست‌شناسی سرطان‌های انسانی تائید 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 کلورکتال (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 کلورکتال، 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 کلورکتال انجام 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 موردبررسی قرار گرفتند و مقالات استخراج‌شده 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 موردبررسی قرار گرفته است.

miR-21 به‌عنوان یکی از مهم‌ترین میکروRNAهای نشانگرهای زیستی

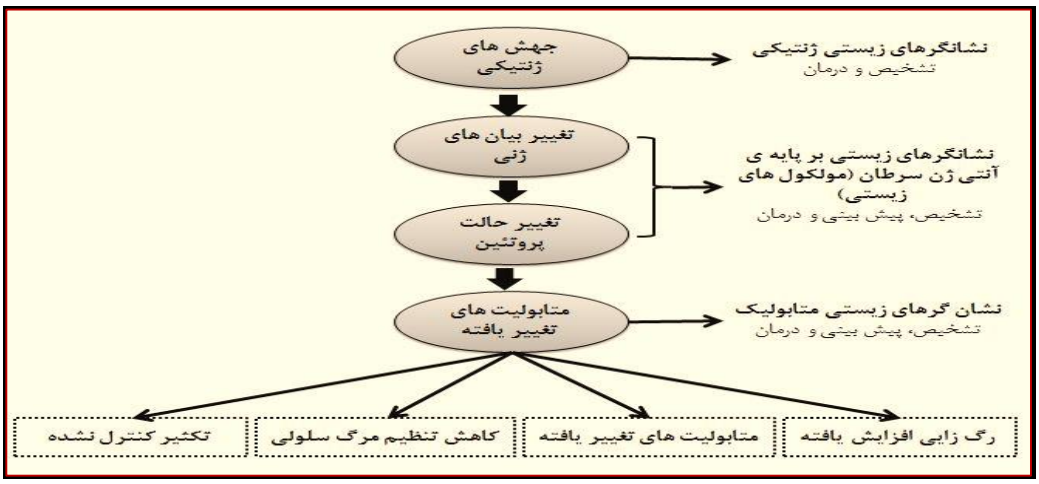
سطحmiR-21 موجود در اگزوزوم‌های پلاسما، سرم و مدفوع یک نشانگر زیستی سودمند برای پیش‌بینی عود[1] در بیماران با سرطان کلورکتال در مراحل II، III و IV طبقه‌بندی تومورهای بدخیم (TNM) است (۸، ۹). سیستم تقسیم‌بندی TNM و دوک اصلاح‌شده[2] در تشخیص و درمان سرطان کلورکتال اهمیت بسیار زیادی دارد (۱۰). همچنین در سیستم تقسیم‌بندی دوک در مراحل B، C و D، این میکروRNA به‌عنوان یک فاکتور برای پیش‌بینی سرطان کلورکتال است (۱۱). miR-21 که چندین ژن هدف و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در تکثیر تومور، تهاجم و متاستاز را تنظیم می‌کند، در سرم افراد مبتلابه سرطان کلورکتال دچار بیش بیانی می‌شود. این بیش بیانی با حساسیت پایین و عدم پاسخ مناسب به شیمی‌درمانی ارتباط مستقیم دارد (شکل ۱) (۱۲، ۱۳).

نشانگرهای متاستاز به کبد

بیشتر از ۵۰٪ بیماران مبتلابه سرطان کلورکتال در طول زندگی خود با متاستاز سرطان به کبد (CRLM) مواجه می‌شوند (۱۵). اکثر مواقع جراحی و جدا کردن بخشی از سرطان کلورکتال که به کبد متاستاز داده است، برای بیمار بهبودی بخش است. با توجه به اینکه میکروRNAها در سرطان کلورکتال 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 بیمارانی 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).

[1] Recurrence

[2] Modified Dukes classification



شکل ۱- سلول‌های سرطانی طیف وسیعی از تغییرات ژنتیکی را نشان می‌دهند که شامل بازآرایی‌های ژنی، جهش‌های نقطه‌ای و تکثیر ژنی است. این تغییرات ژنتیکی باعث آشفتگی‌هایی در مسیرهای مولکولی تنظیم‌کننده‌ی رشد سلولی، بقا و متاستاز می‌شود. زمانی که این تغییرات در بیشتر بیماران دارای نوع خاصی از تومور دیده می‌شود، می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی برای پیش‌بینی و توسعه‌ی درمان‌های گوناگون به‌کاربرده شود. شناسایی نشانگر زیستی برای سرطان به مطالعات مرتبط با مسیرهای مسئول تنظیم صحیح عملکردهای مختلف سلولی نیاز دارد. در فرایند سرطان‌زایی تعدادی فرصت (از مرحله‌ی جهش تا تأثیر آن روی متابولیسم و تکثیر سلولی) برای شناسایی نشانگرهای زیستی و پیگیری فرایند سرطان‌زایی در مراحل ابتدایی وجود دارد که بر اساس آن چندین نشانگر ژنتیکی، مولکولی و متابولیکی مورد شناسایی قرار گرفته است (۱).

همچنین میزان miR-29a، miR-139-5p، miR-210 و miR-133b در سرم بیمارانی که CRLM در آن‌ها رخ داده است، نسبت به سایر بیماران دارای سرطان کلورکتال به‌صورت قابل‌توجهی بیشتر است که با متاستاز و بقای پایین ارتباط دارد (۱۷-۱۹). بیش بیانی miR-203 علاوه بر سرطان کلورکتال در سایر تومورهای جامد نیز می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی به کار رود که البته در انواع مختلف تومورها اهمیت متفاوتی دارد. بیش بیانی miR-203 در جریان خون با پیش‌آگهی ضعیف در سرطان کلورکتال ارتباط دارد. بااینکه miR-203 در بیشتر سرطان‌ها در نقش سرکوبگر توموری ظاهر می‌شود اما در چندین سرطان ازجمله سرطان کلورکتال دارای پتانسیل انکوژنی است و دلیل آن‌هم احتمالاً با توانایی آن در القای پروتوانکوژن MET (گیرنده‌ی تیروزین کینازی) و تشکیل کلنی متاستازی ارتباط دارد (۲۰).

نشانگرهای متاستاز به گره‌های لنفاوی

متاستاز به گره‌های لنفی در بیماران مبتلابه سرطان کلورکتال امری رایج بوده و نشان‌دهنده‌ی گسترش سیستمیک سرطان است (۲۱). در چنین حالتی بیان miR-497 در بافت‌های توموری با مراحل کلینیکی متاستاز به گره‌های لنفی ارتباط خواهد داشت و بیان آن در سرطان کلورکتال نسبت به بافت‌های اطراف کاهش پیدا می‌کند. این میکروRNA مستقیماً KSR1[3] را به‌عنوان یک انکوژن هدف‌گیری می‌کند، به‌صورتی که بیان KSR1 به‌طور معکوس بابیان miR-497 ارتباط دارد. بیش بیانی miR-497 باعث مهار تکثیر سلولی، مهاجرت سلول‌های سرطانی و همچنین حساسیت به داروی شیمی‌درمانی ۵-فلوراوراسیل می‌شود، درحالی‌که بیان KSR1 دارای اثرات معکوس است (۲۲). MiR-376a و miR-152 همانند miR-497 در بافت‌های سرطانی کلورکتال بیان پایینی را از خود نشان می‌دهند و این تغییر با فرایندهایی همچون متاستاز به گره‌های لنفی و بقای کوتاه بیماران و مراحل طبقه‌بندی تومورهای بدخیم (TNM) سرطان کلورکتال ارتباط دارد (۲۳، ۲۴). از دیگر میکروRNAهایی که بیان آن‌ها با متاستاز به گره‌های لنفی ارتباط دارد، miR-100 و miR-630 است. miR-100 به‌وسیله‌ی هدف قرار دادن چندین ژن مرتبط با تومور ازجمله PI3K،mTOR و AKT1، توانایی سرکوب تکثیر سلولی، القای آپوپتوز و توقف چرخه‌ی سلولی را دارد؛ همچنین این میکروRNA که در سرطان کلورکتال دچار

[3] Kinase suppressor of ras 1

کاهش بیان می‌شود، تنظیم مستقیم برخی انکوژن‌ها دخیل در تهاجم و متاستاز سلول‌های توموری ازجمله 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 ازجمله‌ی 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. بااین‌حال 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 کلورکتال نسبت به بافت‌های غیرتوموری پایین‌تر است و با میزان جهش APC[4] ارتباط دارد. بیان نابجای miR-224[5] توانایی مهاجرت رده‌های سلولی سرطان کلورکتال را سرکوب می‌کند اما تکثیر سلولی را کمتر تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش miR-224 بیان CDC42[6] و SMAD4[7] (از عوامل مرتبط با متاستاز سرطان کلورکتال) را در هر دو سطح پروتئین و mRNA کاهش می‌دهد و از تشکیل فیبرهای اکتین جلوگیری می‌کند (۳۱).

نشانگرهای واکنش به شیمی‌درمانی

مطالعات متعددی تغییر میزان میکروRNAها را درنتیجه‌ی شیمی‌درمانی موردبررسی قرار داده است که منجر به معرفی انواع میکروRNAهای کاندید برای نشانگر زیستی در این امر شده است. به‌عنوان‌مثال 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 MAPK، TGF، 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 کلورکتال 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 ضدرگ‌زایی عمل می‌کند (۳۴).

تداخل در تکثیر سلولی

میکروRNAهای مختلفی شناسایی‌شده‌اند 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 کلورکتال 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 کلورکتال 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

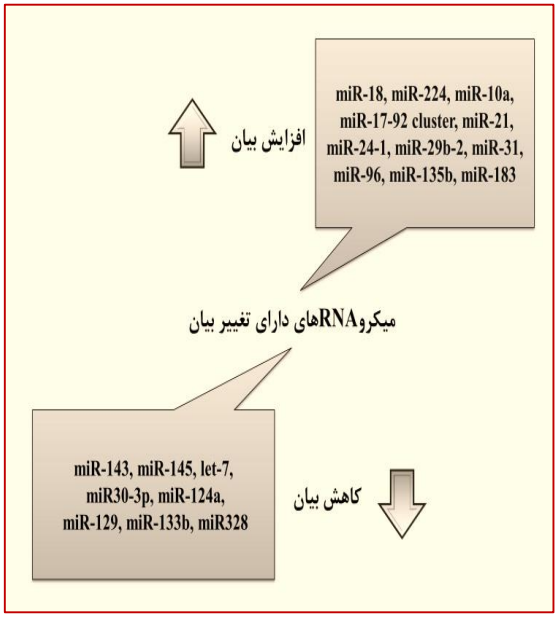
[4] Adenomatous polyposis coli
[5] Ectopic expression
[6] Cell division control protein 42 homolog
[7] Mothers against decapentaplegic homolog 4

سرطان‌های کلورکتالی 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[8] و HMGA2[9] را نیز هدف‌گیری می‌کند و باعث مهار تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطان کلورکتال می‌شود. بیان miR-543 به طرز قابل‌توجهی در بیماران مبتلابه سرطان کلورکتال دچار کاهش می‌شود. درواقع miR-543 نیز در سرطان کلورکتال 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 کلورکتال تائید شده است. یکی از این موارد miR-148b است که بیش بیانی آن رده‌های سلولی سرطان کلورکتال در حالت in vitro می‌تواند تکثیر سلولی را مهار کند و در حالت in vivo از ایجاد تومور جلوگیری کند. ژن CCK2R[10] 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 به‌وسیله‌ی 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، TBPL1[11] (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 ترجمه شونده‌ی 3´ (3´UTR) ژن TBPL1، بیان آن را مهار می‌کند و بدین‌صورت نقش حفاظتی خود را در سرطان کلورکتال اعمال می‌کند (۳۹). همچنین ژن PPARγ[12] نیز به‌عنوان هدف مستقیم miR-130b در حالت in vitro و in vivo شناسایی شده است. بسیاری از تأثیرات miR-130b به‌وسیله‌ی سرکوب PPARγ است که آن نیز به‌نوبه‌ی خود PTEN[13]، E-کادهرین، snail، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، میانجی‌های کلیدی تکثیر سلولی، EMT و رگ‌زایی را از تنظیم خارج می‌کند (۴۰).

بیان نابجای ژن از دیگر مکانیسم‌هایی است که می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی مورداستفاده قرار گیرد. در این زمینه می‌توان به بیان نابجای miR-195 در چندین سرطان اشاره کرد. miR-195-5p به‌عنوان یک مهارکننده‌ی بالقوه YAP1[14] (یک فاکتور تنظیم‌کننده‌ی رونویسی و دارای نقش کلیدی در مسیر پیام‌رسانی Hippo) عمل می‌کند، به‌طوری‌که کاهش بیان YAP1 به‌وسیله‌ی miR-195-5p به‌صورت قابل‌توجهی رشد تومور را در مدل‌های زنوگرافت سرطان کلورکتال کاهش می‌دهد. در پیوند زنوگرافت، 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 کلورکتال (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

[1] Peroxisome proliferator-activated receptor γ
[2] Phosphatase and tensin homolog [3]
[4] Human yes-associated protein 1

[8] Metastasis Associated 1
[9] High Mobility Group AT-Hook 2
[10] Cholecystokinin-2 receptor gene
[11] TATA box-binding protein-like protein 1

کردن کاسپاز-۳ تأثیر خود را روی آپوپتوز می‌گذارد و بنابراین باعث القـای آپوپتوز در استئوسارکوم می‌شود. گزارش شده است که miR-143 در سرطان کلورکتال دچار کاهش بیان می‌شود (۴۴). miR-375 نیز همانند miR-143، در سرطان کولون به‌وسیله‌ی مسیر Bcl-2 از تکثیر سلولی و انتشار سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۴۵). بیش بیانی miR-622 باعث القای مقاومت اشعه‌ای در حالت in vitro می‌شود. به‌علاوه miR-622 با هدف‌گیری منطقه‌ی غیر ترجمه شونده‌ی ´3 ژن RB1 (RB1-3'UTR) باعث مهار بیان Rb می‌شود. بیش بیانی Rb باعث بازگشت مقاومت اشعه‌ای القاء شده توسط miR-622 می‌شود (۴۶). میکرو RNAها نقش‌های مختلفی را در انواع بیماری‌ها بخصوص سرطان دارند. miR-106a از بیان غیرمعمول و فعالیت انکوژنیک در سرطان‌زایی جلوگیری می‌کند. بیش بیانی این میکروRNA باعث بقای سلول‌ها و مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کلورکتال می‌شود. miR-106a در بافت‌های آدنوکارسینوما دارای بیان بالایی است (۴۷). miR-106b نیز با هدف‌گیری DLC1[15] (به‌عنوان یک ژن سرکوبگر توموری کاندید پیشنهاد شده است)، باعث افزایش مهاجرت و تهاجم در سرطان کلورکتال می‌شود (۴۸).

داخل در مسیرهای پیام‌رسانی

میکروRNAها در بسیاری از سرطان‌ها مسیرهای پیام‌رسانی مختلفی مانند EGFR، PI3K/Akt، MAPK، STAT3 و مسیرهای ناچ را هدف‌گیری می‌کنند. این مسیرها در سرطان به‌وسیله‌ی جهش‌های ژنتیکی، فاکتورهای محیطی و عفونت‌های ویروسی فعال می‌شوند و باعث افزایش تکثیر، مهاجرت سلولی و فرار از سیستم ایمنی می‌شوند (۴۹). بیان miR-375 در پلاسما و بافت سرطان کلورکتال دچار کاهش می‌شود. نشان داده شده که بسیاری از ژن‌هایی که توسط miR-375 تنظیم می‌شوند، در مسیرهایی همچون MAPK، Wnt و TGF-بتا درگیر هستند. به‌عنوان‌مثال ۹۰٪ از تومورهای کلورکتال در فاکتور تنظیمی کلیدی موجود در مسیر پیام‌رسانی β/Wnt-کاتنین دارای جهش هستند. لیگاند Wnt، پیام‌رسانی را به‌وسیله‌ی رسپتور fzd[16] شروع می‌کند که هدف پیش‌بینی‌شده‌ی miR-375 است (۵۰).

miR-140 نیز بیان Smad3 را در مرحله‌ی بعد از رونویسی تنظیم می‌کند و احتمالاً از این طریق مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی کلورکتال را سرکوب می‌کند (۵۱). آنالیزهای نظام‌مند بیولوژیک و بیوانفورماتیک، Smad2 وSGPP1 را به‌عنوان اهداف miR-27a پیش‌بینی کرده‌اند.miR-27a در بافت‌های سرطان کلورکتال و رده‌های سلولی آن دچار کاهش بیان می‌شود. افزایش بیان miR-27a باعث سرکوب سطوح رونویسی و ترجمه‌ی SGPP1[17] و Smad2 می‌شود که نتیجه‌ی 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 گرفته‌اند، بیان بالای miR-31-5p با دوره‌ی بقای بدون پیشرفت (PFC) کوتاه‌مدت ارتباط دارد (جدول ۱) (۵۳).

بحث و نتیجه‌گیری

از زمان کشف میکروRNAها و شروع تحقیقات روی آن‌ها، این رشته به‌صورت پرشتابی رشد کرده است و در حال حاضر نیز این مولکول‌ها تنظیم‌کننده‌های مهم بیان ژن هستند که ممکن است به‌عنوان انکوژن یا سرکوبگر ژنی در رشد و پیشرفت سرطان تأثیر داشته باشند. میکروRNAها تنظیم‌کننده‌های مهم بیولوژیک هستند که می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی جالب‌توجه در سرطان مورداستفاده قرار گیرند. با تحت تأثیر قرار دادن یک میکروRNA آبشاری از مسیرها می‌تواند تحت تأثیر قرار گیرد. برهم‌خوردگی تنظیم بیان میکروRNAها درنهایت ممکن است باعث بروز سرطان کلورکتال و همچنین متاستاز و مقاومت آن در برابر شیمی‌درمانی شود. در چنین حالتی میزان میکروRNAهای موجود در مایعات بیولوژیک افراد سالم و بیمار متفاوت خواهد بود؛ بنابراین میزان و بیان میکروRNAها می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی در امر پیش‌بینی، تشخیص زودهنگام و پیگیری مسیر و روند درمان سرطان مورداستفاده قرار گیرد. با توجه به نقش میکروRNAها در مسیرهای پیام‌رسانی مولکولی شامل مسیر β/Wnt-کاتنین، مسیر EGFR و TGF-β همان‌طور 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 به‌کارگیری روش‌های استاندارد، سریع و نسبتاً ارزان برای تشخیص، همچنین پایداری منحصربه‌فرد شیمیایی و قابلیت استخراج آن‌ها در هر شرایط و دما از مایعات بدن، خون، مدفوع،

[1] Sphingosine-1-phosphate phosphataše 1
[5] Deleted in Liver Cancer 1
[1] Frizzled (FZD) receptor [6]

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 miR-196b
۵۸	۲۰۱۱	بیان MiR-20a و miR-31 دچار افزایش و miR-143و miR-145 دچار کاهش می‌شود.	بافت	MiR-20a miR-31 miR-143 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 قابل‌توجهی دچار تغییر بیان می‌شود.	خون	miR-29a
۶۶	۲۰۱۶	دچار تغییر بیان می‌شود.	پلاسما 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 let-7g miR-31 miR-92a 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 کارسینوژنز به‌عنوان انکوژن عمل می‌کند.	بافت زیر مخاطی	miR-31

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 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

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

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از اعضای گروه زیست‌شناسی جانوری دانشگاه تبریز که ما را در گردآوری مطالب یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود. کد طرح این مقاله ۱۱-۴۵۸ است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

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. Ellermeier 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 Gastrointestin 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, Mitsuhashi 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

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1200-1210